



Title	PLEKHM1 INTERACTS WITH RAB7 AND NEGATIVELY REGULATES ENDOCYTIC PATHWAY.
Author(s)	田端, 桂介
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49324">https://hdl.handle.net/11094/49324</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【103】

氏 名	た ばた けい すけ 田 端 桂 介
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 2 3 0 9 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 21 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学 位 論 文 名	PLEKHM1 INTERACTS WITH RAB7 AND NEGATIVELY REGULATES ENDOCYTIC PATHWAY. (PLEKHM1 は Rab7 と結合し、エンドサイトーシス経路を負に制御する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 吉 森 保 (副査) 教 授 平 岡 泰 教 授 米 田 悦 啓

## 論 文 内 容 の 要 旨

Most of membrane-bound organelles inside eukaryotic cells are linked each other by dynamic membrane trafficking regulated by a set of specific proteins. In endocytic pathway, cargos internalized from plasma membrane are delivered to early endosomes, where efficient sorting occurs: to plasma membrane for recycling or to lysosome for degradation. Rab proteins exist in eukaryotic cells, form the largest branch of the small G protein superfamily, and involved in intracellular vesicle traffic, including endocytic pathway and autophagic pathway. Rab7 localizes to late endosome/lysosome and regulates the late steps in endocytic pathway. Although some Rab7 target proteins are identified, the precise mechanisms of membrane trafficking to lysosomes remain to be unclear yet.

In this study, I focused on PLEKHM1, a protein containing of a RUN domain, two PH domains and a C-terminal zinc finger motif. PLEKHM1 is involved in bone resorption, and the absence of PLEKHM1 disrupts proper bone resorption and accumulates numerous vesicles in osteoclasts. However, a common role of PLEKHM1 in endocytic traffic in mammalian cells is unclear. Here, we show PLEKHM1 is recruited to late endosomes/lysosomes via the interaction with the GTP-bound form of Rab7. Furthermore, overexpression of PLEKHM1 inhibits transport to lysosomes in endocytic pathway and autophagic pathway. In contrast, depletion of PLEKHM1 enhances transport epidermal growth factor (EGF) to LAMP1-positive endosomes. These results show that PLEKHM1 is a novel Rab7 interacting protein and negatively regulates trafficking to lysosomes in endocytic pathway. Moreover, Rubicon identified as a one of homologous proteins also specifically associates with the GTP-bound form of Rab7 through the PLEKHM1 homologous domain. Although PLEKHM1 and Rubicon interact with Rab7, Rubicon interacts with Rab7 in different binding manner from PLEKHM1. Depletion of Rubicon enhances autophagosomes maturation, transport of autophagosomes to LAMP1-positive endosomes, and negatively regulates endocytic pathway as well as PLEKHM1.

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

真核細胞は複雑な内部膜系の構造であるオルガネラを有し、それらのオルガネラの多くを結んで物流のネットワークが形成されている。この細胞内の交通網はメンブレントラフィックと呼ばれ、そこでの物流の制御は、様々な細胞機能の維持に必須である。申請者は、このような真核細胞におけるメンブレントラフィックの制御機構の研究に取り組み、PLEKHM1と呼ばれるタンパク質およびPLEKHM1のホモログである新規タンパク質Rubiconのエンドサイトーシス経路での役割を細胞レベルで解析した。その結果、これらのタンパク質がsmall GTPaseであるrab7タンパク質との結合を介して、エンドサイトーシスによって細胞に取り込まれた受容体などが初期エンドソームから後期エンドソームを経てリソソームに輸送される過程を負に制御することを明らかにした。実験は注意深く行われ、論理的な推論に基づき、新たな制御システムのモデルを提出するに至った。これにより、不明の部分の多いエンドサイトーシス経路の制御の仕組みについて理解を進め、細胞生物学に重要かつ独自の貢献を為

した。よって本論文は、学位の授与に値するものと認める。