

Title	Post-Golgi anterograde transport requires GARP-dependent endosome-to-TGN retrograde transport
Author(s)	平田, 哲也
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/56107
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

氏名 (平田 哲也)

論文題名

Post-Golgi anterograde transport requires GARP-dependent endosome-to-TGN retrograde transport
 (ゴルジ体以降の順行輸送はGARP複合体依存的なエンドソームからTGNへの逆行輸送を必要とする)

論文内容の要旨

Glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchoring of proteins is an evolutionarily conserved post-translational modification. In mammalian cells, over 100 proteins are anchored by GPI to the cell surface. The biosynthesis of GPI is carried out in the ER, generating precursor of GPI-anchored proteins. Precursors then undergo structural remodeling of GPI to generate mature GPI-anchored proteins. The molecular mechanisms of the post-Golgi transport of GPI-anchored proteins are not well understood. For example, whether GPI-anchored proteins require transmembrane cargo receptors or not is still unresolved. To address these issue, I took advantage of forward genetic screening using human haploid cell line, HAP1 cell, and identified subunits of the Golgi-associated retrograde protein (GARP) complex, a tethering factor involved in endosome-to-TGN retrograde transport. Knockout (KO) of each of the four GARP subunits, VPS51-VPS54, in HEK293 cells caused severely defective anterograde transport of both GPI-anchored and transmembrane proteins from the TGN. Overexpression of VAMP4, v-SNARE, in VPS54-KO cells partially restored not only endosome-to-TGN retrograde transport, but also anterograde transport of both GPI-anchored and transmembrane proteins. Further screening for genes whose overexpression rescue the VPS54-KO phenotype identified TMEM87A, encoding an uncharacterized Golgi-resident membrane protein. Overexpression of TMEM87A or its close homologue TMEM87B in VPS54-KO cells partially restored endosome-to-TGN retrograde transport and anterograde transport. Therefore, post-Golgi anterograde transport is coupled with endosome-to-TGN retrograde transport for recycling of molecules critical for efficient post-Golgi anterograde transport of membrane proteins. In addition, TMEM87A and TMEM87B are involved in endosome-to-TGN retrograde transport.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (平 田 哲 也)			
	(職)		氏 名
論文審査担当者	主 査	教授	木下 タロウ
	副 査	教授	目加田 英輔
	副 査	教授	三木 裕明
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>細胞内の小胞輸送は小胞体から細胞表面へと向かう順行輸送とその逆の逆行輸送に分けられる。小胞体-ゴルジ体間の順行輸送と逆行輸送には密接な関係があり、一方の機能障害によりもう一方の機能も損なわれる。しかし、ゴルジ体と細胞表面の間の順行輸送と逆行輸送の関係に関しては議論が分かれていた。本研究ではヒト半数体細胞株を用いて順行輸送に関与する遺伝子の網羅的な同定を試みた結果、エンドソームからトランスゴルジネットワークへの逆行輸送に関与するGARP複合体の構成成分 <i>VPS51</i>, <i>VPS52</i>, <i>VPS54</i> を同定した。VPS54ノックアウト細胞を樹立し解析した結果、膜貫通型およびGPIアンカー型タンパク質の順行輸送が遅延し、後者がゴルジ体に滞留していたので、ゴルジ体からの順行輸送に逆行輸送が必要なことが示された。さらに、ゴルジ体に局在するTMEM87Aを高発現させれば、VPS54ノックアウト細胞における順行輸送の遅延を部分的に回復できることを見だし、不明であったTMEM87Aの機能の一端を明らかにした。以上から、本研究は博士の学位に値する。</p>			