OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	TMEM67 is required for the gating function of the transition zone that controls entry of membrane-associated proteins ARL13B and INPP5E into primary cilia
Author(s)	銀生, 卓瑪
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92005
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　銀生卓瑪　）	
論文題名	TMEM67 is required for the gating function of the transition zone that controls entry of membrane-associated proteins ARL13B and INPP5E into primary cilia （TMEM67は膜結合蛋白質ARL13BとINPP5Eの１次繊毛への進入を制御する移行帯のゲーティング機能に必要である）

論文内容の要旨

細胞のバイオセンサーである１次繊毛の近位部の移行帯でゲートキーパーとして機能する複合体の構成因子TMEM67の変異は、ヒトの繊毛病を惹起する。膜蛋白質を繊毛に搬入する移行帯のゲーティング機能へのTMEM67の寄与は不明である。本研究は、移行帯のゲーティング等へのTMEM67欠損による影響を検証した。

まず、TMEM67が移行帯に加えて繊毛膜にも局在する事を見出した。TMEM67ノックアウト（KO）細胞では、繊毛形成の低下、繊毛の伸長、膜結合蛋白質ARL13BとINPP5Eの繊毛局在の阻害が見られ、一方、移行帯蛋白質CEP290、RPGRIP1L、NPHP5は正常な局在を認めた。繊毛病を惹起する変異型TMEM67を同KO細胞に発現させると、ARL13BとINPP5Eの繊毛局在は回復したが、繊毛の伸長は改善しなかった。

本研究により、TMEM67が繊毛形成、繊毛の長さの制御のみならず移行帯のゲーティング機能に必要である事、その機序はRPGRIP1L/CEP290/NPHP5の移行帯局在に非依存的である事が示された。また異常な繊毛伸長がTMEM67関連繊毛病の病態に関与する事が示唆された。

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　銀　生　卓　瑪　）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主査　教授	清　水　栄　司
	副査　教授	横　山　　茂
	副査　教授	松　﨑　秀　夫

論文審査の結果の要旨

本論文は、知的発達症や脳発達に関連し、脊椎動物において細胞のバイオセンサーとしての役割を担う１次繊毛に関連する分子の機能について、細胞生物学的な手法を用いて解析した研究である。

１次繊毛の近位部の移行帯でゲートキーパーとして機能する複合体の構成因子TMEM67の変異は、ヒトにおいて脳形成異常や知的障害等の中枢神経症状を伴う繊毛病を惹起する。膜蛋白質を繊毛に搬入する移行帯のゲーティング機能へのTMEM67の寄与は不明である。本研究は、移行帯のゲーティング等へのTMEM67欠損による影響を検証した。

まず、TMEM67が移行帯に加えて繊毛膜にも局在する事を見出した。TMEM67ノックアウト（KO）細胞では、繊毛形成の低下、繊毛の伸長、膜結合蛋白質ARL13BとINPP5Eの繊毛局在の阻害が見られ、一方、移行帯蛋白質CEP290、RPGRIP1L、NPHP5は正常な局在を認めた。繊毛病を惹起する変異型TMEM67を同KO細胞に発現させると、ARL13BとINPP5Eの繊毛局在は回復したが、繊毛の伸長は改善しなかった。

本研究により、TMEM67が繊毛形成、繊毛の長さの制御のみならず移行帯のゲーティング機能に必要である事、その機序はRPGRIP1L/CEP290/NPHP5の移行帯局在に非依存的である事が示された。また異常な繊毛伸長がTMEM67関連繊毛病の病態に関与する事が示唆された。以上の知見によりTMEM67が中枢神経系の正常な発達に寄与している可能性を初めて示したことは、学位に値する。