

## モジュンダー シュモン 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

Functional characterization of UBXN-6, a C-terminal cofactor of CDC-48, in *C. elegans*

(CDC-48 の C 末端コファクター UBXN-6 の線虫における機能解析)

AAA 型分子シャペロンタンパク質である線虫の CDC-48 はヒト VCP のホモログであり、プロテアソーム系を介したタンパク質分解、エンドソーム選別機構、あるいはオートファジーなど細胞内の様々なタンパク質品質管理機構に関与している。VCP および CDC-48 に対する様々な補因子が存在し、それら補因子が VCP および CDC-48 の多機能性に寄与している。ヒト UBXD1 は線虫 UBXN-6 のホモログであり VCP の補因子の一種である。VCP と UBXD1 の結合が崩壊すると、骨パジェット病および前頭側頭型認知症をともなう封入体ミオパチー (IBMPFD) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの神経変性疾患を引き起こすことが知られている。これら疾患発症の分子機構を解明するためには、動物モデルで UBXD1 の生理機能を解明することが重要である。そこで申請者は、UBXN-6 を欠損させた線虫を作製し、その表現型や飢餓刺激に対する応答性などを観察することにより UBXN-6 の機能を解明することを目的として本研究を実施した。

まず、CRISPR-Cas9 システムを用いて UBXN-6 が欠損した線虫 ( $\Delta ubxn-6$ ) を作製した。 $\Delta ubxn-6$  は野生型線虫 (WT) と比較して寿命が短かった。WT に飢餓刺激を与えると、UBXN-6 量が約 3 倍増加した。一方、小胞体関連分解やオートファジーを誘導する薬剤で刺激しても、UBXN-6 量は変化しなかった。CDC-48 のカルボキシル末端に結合する補因子群で、UBXN-6 のみが飢餓刺激により蛋白量が増加した。エンドソーム・リソソーム輸送系のマーカーである GLO-1::GFP を  $\Delta ubxn-6$  および WT に強制発現させ、さらに飢餓刺激を与えて、GLO-1::GFP シグナルを経時的にイメージング解析を行った。すると、飢餓刺激 12 時間後の  $\Delta ubxn-6$  における GLO-1::GFP の集積シグナルが、WT の同シグナルと比較して有意に強かった。以上の研究結果より、申請者は、CDC-48 の補因子である UBXN-6 は、エンドソームからリソソームへのトラフィッキングを制御していると結論づけた。

審査では、UBXN-6 の CDC-48 への結合能、UBXN-6 によるエンドソーム・リソソーム輸送系制御の分子機構、UBXD1 (UBXN-6) の基質、カロリー制限の  $\Delta ubxn-6$  の寿命に及ぼす影響、エンドソーム・リソソーム輸送系の異常とオートファジーの関連性、 $\Delta ubxn-6$  における異常蛋白質の蓄積の有無などについての質疑がなされ、申請者より適切な回答がなされた。

本研究は、CDC-48 の補因子である UBXN-6 の機能を明らかにしたものであり、IBMPFD や ALS などの神経変性疾患発症機構の解明に役立つことから、医学および生命科学の発展に貢献する有意義な研究であり、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 分子生理学担当教授

富澤 仁