



Proper cytoskeletal architecture beneath the plasma membrane of red blood cells requires Ttl4

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-04-13 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Ijaz, Faryal メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3151

論文審査の結果の要旨

チューブリンチロシンリガーゼ様タンパク質 4(TTLL4)は、TTLL ファミリーに属するグルタミル化開始グルタミン酸リガーゼの一つである。造血細胞で産生されるがその機能は不明であることから、申請者らは *Ttll4* 遺伝子欠損マウス (*Ttll4*-KO) を用い、赤血球膜骨格への影響を解析した。*Ttll4*-KO マウスでは野生型マウスに比し、(1)赤血球数に差はないものの塗抹標本のギムザ染色で赤血球径が有意に大きく(5.77 vs 5.37 μm , $p = 0.017$)、(2)赤血球膜細胞骨格の平均格子細孔密度が減少 (9.5 穴/ μm vs 12.6 穴/ μm , $p < 0.0004$) しており、(3)フェニルヒドラジン(PHZ)腹腔内投与による酸化的ストレス時に、溶血による有意な赤血球数減少(50% vs 29%)と著明な脾腫を認めた。また、(4)赤血球に豊富に存在する TTLL4 の基質の一つであるヌクレオソーム集合タンパク質 1 (NAP1)は野生型ではほぼ 100% グルタミル化されているのに比し、*Ttll4*-KO 赤血球では完全に消失していた。野生型で認められたグルタミル化 NAP1 は細胞質分画に比し膜分画に多く局在した(0.73 vs 1.39)。さらに(5)グルタミル化 NAP1 は高塩濃度条件下で非グルタミル化 NAP1 に比し赤血球細胞膜から遊離しにくく、赤血球膜に電荷依存性に強く結合することが示唆された。これらの結果より申請者は、TTLL4 は赤血球において NAP1 を基質としてグルタミル化し、グルタミル化 NAP1 は細胞膜と電荷依存性に結合することにより細胞骨格構造の安定化に寄与しているとした。

審査委員会では、赤血球において NAP1 が TTLL4 の基質であることを実証し、グルタミル化により NAP1 が赤血球膜との電荷依存性結合が増強し細胞骨格構造の安定化に寄与することを初めて明らかにした点を高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	浦野 哲盟	
	副査	北川 雅敏	副査 針山 孝彦