

論文審査の結果の要旨および担当者

| | | | | |
|------|---|---|---|---|
| 報告番号 | ※ | 甲 | 第 | 号 |
|------|---|---|---|---|

氏 名 松井 利憲

論 文 題 目

PAR3 and aPKC regulate Golgi organization through CLASP2


phosphorylation to generate cell polarity

(PAR3 と aPKC は CLASP2 のリン酸化を介して Golgi 形態
を制御し細胞極性を形成する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

高橋 雅 実 


名古屋大学教授

委 員

藤本 豊 士 


名古屋大学教授

委 員

明 弘 健 治 

名古屋大学教授

指 導 教 授

貝 瑞 弘 三 

論文審査の結果の要旨

多くの細胞は、生体内で細胞極性を獲得することでその細胞特有の機能を発現する。本研究で我々は、Golgi 形態を制御する分子 CLASP2 に着目することで、極性制御因子 PAR 複合体(PAR3,PAR6,aPKC)の新たな機能を明らかにした。CLASP2 は PAR3 と直接結合し、aPKC にリン酸化された。上皮細胞において、RNA 干渉による PAR3 と aPKC の発現抑制は、CLASP2 を *trans*-Golgi network(TGN)に異常集積させ、Golgi 形態を破壊した。CLASP2 は TGN 分子 GCC185 に結合することで TGN に局在することが報告されているが、この結合が aPKC による CLASP2 のリン酸化によって阻害された。さらに、CLASPs の発現を抑制した細胞の救援実験において、CLASP2 野生型の発現は Golgi 形態の異常を救援したのに対し、非リン酸化型変異体は GCC185 と強く共局在し Golgi 形態を救援しなかった。これらの結果から、PAR3 と aPKC は CLASP2 のリン酸化を介して CLASP2 と GCC185 の結合を調節し、Golgi 形態を制御していることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. CLASP2-GCC185 結合は TGN と微小管を繋ぐことで Golgi 装置のリボン構造に寄与している。一方、Golgi 装置は動的なオルガネラであり、極性化における再配向時にリモデリングされることが報告されている。PAR 複合体は CLASP2 のリン酸化を介して Golgi 装置での CLASP2 のターンオーバーを制御し、Golgi 装置の動的機能を確保していると考えられた。
2. Golgi 装置はそれ自体が極性を持ち、リボン様構造を呈して Golgi 装置全体の *cis-trans* 極性を保持していると考えられている。PAR3 ならびに aPKC の発現抑制はリボン様構造を破壊し、Golgi 装置全体での *cis-trans* 極性を壊しているように見えた。PAR 複合体は Golgi の動的機能を確保すると同時に Golgi 全体の *cis-trans* 極性を保持することで極性輸送に寄与していると考えられた。
3. *In vitro* の実験では、aPKC は CLASP2 の S/R rich 領域をリン酸化し、微小管ならびに CLASP を微小管+端へ局在させる EB1 との結合を阻害した。しかし、今回の条件の細胞内においては aPKC の発現抑制は CLASP2 の微小管+端への局在に影響を与えなかった。間期の上皮細胞では、CLASP は GSK3 β によるリン酸化によってその局在が制御されているためと思われる。他の生理的条件下では、PAR 複合体が CLASPs の微小管先端への局在を制御している可能性も残された。本研究は、細胞極性形成を制御する重要な分子機構を明らかにした。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと判断した。

試験の結果の要旨および担当者

| | | | | |
|---|------|------|------|------|
| 報告番号 | ※甲第 | 号 | 氏名 | 松井利憲 |
| 試験担当者 | 主査 | 高橋雅夫 | 藤本豊士 | 門松健治 |
| | 指導教授 | 貝瑞弘三 | | |
| <p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CLASP2のリン酸化がGolgi形態をどのように制御するのか 2. Golgi形態の制御が極性輸送にどのように寄与するのか 3. CLASP2の+TIPとしての機能に対するPAR複合体の制御について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経情報薬理学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p> | | | | |