

Ric-8A, an activator protein of $G\alpha_i$, controls mammalian epithelial cell polarity for tight junction assembly and cystogenesis

知識, 嘉奈子

<https://hdl.handle.net/2324/1806899>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

氏 名： 知識 嘉奈子

論 文 名： Ric-8A, an activator protein of G α i, controls mammalian epithelial cell polarity for tight junction assembly and cystogenesis

(G α i 活性化タンパク質 Ric-8A は哺乳類上皮細胞のタイトジャンクション形成及びシスト形成の過程において細胞極性を制御する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

上皮細胞の正常なシストの形成には、細胞が apical-basal 軸に沿って極性を持つことが必要である。この apical-basal 軸に沿った極性化は、一部は分裂期紡錘体の配向によって制御されているが、この過程はヘテロ三量体 G タンパク質のサブユニット G α i とその結合タンパク質 LGN に依存している。本研究において私は、哺乳類上皮細胞である MDCK 細胞の三次元培養において、G α i 活性化タンパク質である Ric-8A が、紡錘体の配向及び正常なシスト (apical surface が内部の管腔側を向くように極性化した細胞が並んだ単層の細胞層から構成される) の形成に必要であることを見出した。LGN が紡錘体の配向を制御することと一致して、LGN との結合能を保持している ADP リボシル化された G α i は正常なシストを形成した一方で、LGN と結合できない G α i2 (N150I) 変異体は、正常なシストを形成しなかった。MDCK 細胞の単層培養を行うと、G α i の発現を減少させた細胞だけでなく Ric-8A の発現を減少させた細胞においても、上皮細胞の極性化と密接に関わる過程である機能的なタイトジャンクションの形成が、細胞分裂非依存的に顕著に遅れた。Ric-8A をノックダウンした細胞では、G α i 及び apical 膜タンパク質 gp135 の細胞膜への輸送が遅れ、細胞間に G α i3 及び gp135 に富んだ膜で囲まれた細胞間管腔の形成が増加した。タイトジャンクション形成にも LGN 及びその関連タンパク質 AGS3 が関与することがわかった。このように Ric-8A は、おそらく G α i 及び LGN/AGS3 と協調し、タイトジャンクション形成及びシスト形成の過程において哺乳類上皮細胞の極性形成を制御していると考えられた。