

# 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）

(別紙様式2)

氏名	知識 嘉奈子
論文名	Ric-8A, an activator protein of G $\alpha$ i, controls mammalian epithelial cell polarity for tight junction assembly and cystogenesis
論文調査委員	主査 九州大学 教授 伊藤 隆司 副査 九州大学 教授 康 東天 副査 九州大学 教授 林 克彦

### 論文審査の結果の要旨

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、その過程はヘテロ三量体Gタンパク質のサブユニットG $\alpha$ iとその結合タンパク質LGNに依存している。本研究において申請者は、哺乳類上皮細胞であるMDCK細胞の三次元培養において、G $\alpha$ i活性化タンパク質であるRic-8Aが、紡錘体の配向および正常なシスト（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 $\alpha$ 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 $\alpha$ i2(N150I)変異体は、正常なシストを形成しなかった。MDCK細胞の単相培養を行うと、G $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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。

以上の結果は、Ric-8Aが、G $\alpha$ iおよびLGN/AGS3と協調して、タイトジャンクション形成およ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することを示したものであり、この方面における意義ある業績と考えられた。

本論文についての試験においては、まず研究目的・方法・実験結果などについて申請者に説明を求めた。続いて、各調査委員が専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、いずれについても満足すべき回答を得た。よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。