

Intramolecular interaction in LGN, an adaptor protein that regulates mitotic spindle orientation

高柳, 宏樹

<https://hdl.handle.net/2324/4059948>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

(別紙様式2)

氏名	高柳 宏樹
論文名	Intramolecular interaction in LGN, an adaptor protein that regulates mitotic spindle orientation
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 林 克彦 副査 九州大学 教授 康 東天

論文審査の結果の要旨

細胞分裂において紡錘体が適切に配向されるには、細胞質から移動した微小管結合タンパク質 NuMA によって、星状体微小管が細胞皮質と結びつけられることが必要である。NuMA の細胞皮質への移動は、少なくともその一部は、アダプタータンパク質 LGN との直接結合を介して行われる。LGN は通常、N 末端の NuMA 結合ドメインと 4 つの GoLoco (GL) モチーフを含む C 末端領域との間の分子内相互作用により、閉じたコンフォメーションをとっている (4 つの GL モチーフはそれぞれが、細胞膜に局在する三量体 G タンパク質の Gai サブユニットと結合可能である)。

申請者らは、LGN 内の N 末端ドメインとの分子内結合において、GL3、GL4、および GL2 と GL3 の間の領域が関わること、一方 GL1 と GL2 は重要な働きをしていないことを見出した。このコンフォメーションでは、4 つの GL モチーフの中で GL1 のみが Gai が容易にアクセス可能な状態になっていた。NuMA が閉じた状態にある全長型 LGN と相互作用するためには、Gai の存在を必要とし、分裂細胞での LGN の細胞皮質への局在には、NuMA と Gai の両者が必須であった。これとは対照的に、mInsc (NuMA と競合して LGN に結合し、非対称分裂する細胞において紡錘体の配向を制御するタンパク質) は、Gai 非存在下でも全長型 LGN と効率的に結合して、そのコンフォメーション変化を誘導し、LGN の Gai との結合を増強した。極性がなく対称性に分裂している HeLa 細胞に、mInsc を外来性に発現させて LGN-NuMA 間の結合を破壊すると、分裂中期および分裂後期における NuMA の細胞皮質への局在が損なわれるとともに、紡錘体の配向異常および分裂後期への進行の遅延が引き起こされた。これらの知見は、LGN による NuMA の細胞皮質への局在が果たす役割の一部を示唆していると考えられた。

以上の結果は、細胞分裂期における適切な紡錘体配向の分子機構について、その一端を解明した意義ある成果であると考えられた。

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、各調査委員が様々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、いずれについても概ね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。