

Hepatocyte polarity establishment and apical lumen formation are organized by Par3, Cdc42, and aPKC in conjunction with Lgl

トカン, ヴラッド

<https://hdl.handle.net/2324/4784488>

出版情報：九州大学, 2021, 博士（医学）, 課程博士

バージョン：

権利関係：(c) 2021 THE AUTHORS. Published by Elsevier Inc on behalf of American Society for Biochemistry and Molecular Biology

氏名： トカン ヴラッド (Tocan Vlad)

論文名： Hepatocyte polarity establishment and apical lumen formation are organized by Par3, Cdc42, and aPKC in conjunction with Lgl

(肝細胞の極性決定及び管腔apical膜の形成は Par3, Cdc42, 及びaPKCがLglと協調して制御する)

区分： 甲

論文内容の要旨

肝細胞は、円柱上皮細胞とは異なりmulti-polarな構造を持つが、この構造をとる前にまず、肝臓の発生・再生過程で観察されるような中心腔を共有する細胞塊が最初に形成される。しかしながら、肝細胞の極性形成の分子メカニズムは、他の種類の上皮細胞の同過程と比較して研究がなされていなかった。本研究で私は、tight junctionタンパク質であるPar3が、低分子量Gタンパク質であるCdc42と協調し、細胞間接着部位の中央付近の細胞膜にatypical protein kinase C (aPKC)を局在させることを示す。ヒト肝細胞由来のHepG2細胞を用いて、肝臓の発生及び再生過程を模倣するMatrigelを用いた3次元培養を行い、Par3、Cdc42またはaPKCを欠失させると、apico-basolateral polarityの形成が抑えられるとともに、それに続く管腔apical膜の形成が阻害される。さらに、aPKCの活性はまた、マウス初代肝細胞において小胆管（すなわちapical膜）の伸長に必要である。lateral膜に局在するLgl1とLgl2はaPKCの主要な基質であるが、Lglを欠損させたHepG2細胞は、3次元培養下で単一のapical膜腔を形成できることから、肝細胞の極性形成に必要ではないと考えられる。一方、Lglの欠失によりaPKCはlateral膜側に侵入すること、さらにLgl1またはLgl2の過剰発現によりapical膜腔の形成が阻害されることから、Lglタンパク質はlateral膜のintegrityを適切に維持することが示唆される。このように、肝細胞の極性形成及びapical膜腔の形成は、Par3、Cdc42及びaPKCによって制御される。即ち、Par3はCdc42と協調してaPKCをリクルートし、そしてaPKCはapical膜の発達及びlateral膜維持分子であるLglの制御に必須な役割を果たす。