

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

(別紙様式2)

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
論文調査委員	主査 九州大学 教授 池田 史代 副査 九州大学 教授 伊藤 隆司 副査 九州大学 教授 三浦 岳

論文審査の結果の要旨

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。申請者らは、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した。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を用いた三次元培養を行い、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た。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）の伸長に必要であった。lateral膜に局在するLgl1とLgl2はaPKCの主要な基質であるが、Lgl1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なのではないと考えられた。一方、Lgl1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た。これらの結果から、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ことが明らかとなった。メカニズムとしては、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していることが解明された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より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質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。