## 九州大学学術情報リポジトリ Kyushu University Institutional Repository

The scaffold protein IQGAP1 promotes reorientation of epithelial cell polarity at the two-cell stage for cystogenesis.

堀川, 通弘

https://hdl.handle.net/2324/7363653

出版情報: Kyushu University, 2024, 博士(医学), 課程博士

バージョン:

権利関係:© 2024 The Author(s). Genes to Cells published by Molecular Biology Society of Japan

氏 名: 堀川 通弘

The scaffold protein IQGAP1 promotes reorientation of epithelial cell polarity at the two-cell stage for cystogenesis

(足場タンパク質のIQGAP1はcyst形成の2細胞期に上皮細胞極性の再配向を促進する)

区 分: 甲

## 論文内容の要旨

単離した上皮細胞を細胞外マトリックス (ECM) に埋め込んだ状態で培養すると、増殖後にapica1膜 に囲まれた管腔を内部にもつcystが形成されるが、このcyst形成は上皮組織をもつ臓器の発達におけ る基本的ステップの1つである。最初の細胞分裂後すなわち2細胞期の初期では、2つの細胞は典型的に は"反転した(inverted)"極性を示し、apicalタンパク質はECM側の細胞膜に、basolateralタンパク 質は細胞同士が接触している細胞膜に局在する。そのため正しいcyst形成には、細胞極性が再配向 (reorientation) されなければならない。即ち、apicalタンパク質がECM側からエンドサイトーシス され、これにより生じたapicalタンパク質をもつ vesicleがさらに細胞間接触部位へと輸送されるこ とが、管腔形成に必要である。本研究において私は、哺乳類上皮細胞の1つであるMadin-Darby canine kidney(MDCK)細胞の3次元培養系を用いて、ECMシグナルの伝達タンパク質であるβ1-インテグリンの 下流で、Rac1とそのエフェクターであるIQGAP1がapicalタンパク質のエンドサイトーシスを促進する ことにより、2細胞期後半における細胞極性の再配向に重要な役割を果たすということを明らかにし た。GTP結合型Rac1は、IQGAP1とRac特異的活性化因子Tiam1との結合を促進すること、さらにTiam1自 身もエンドサイトーシスに関与し、IQGAP1の効果を高める働きをもつことをここで示したが、これら の知見は、Tiam1とIQGAP1がRac1を活性化するためのポジティブフィードバックループを形成すること を示唆している。IQGAP1はまた、GTP結合型Rac1の存在下で、AP2 $\alpha$ (クラスリン依存性エンドサイトー シスにおけるアダプタータンパク質AP2のサブユニット)と結合するが、実際にAP2複合体の量を減少さ せるとMDCK細胞の2細胞期でapicalタンパク質のエンドサートーシスが抑制される。このようにRac1 は、IQGAP1との結合を通して、MDCK細胞の2細胞期における細胞極性の再配向に重要な役割を果たし ている。