

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
and John Wiley & Sons Australia, Ltd.



(別紙様式 2)

氏 名	堀川 通弘
論 文 名	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。)
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 佐田 亜衣子 副 査 九州大学 教授 森下 英晃 副 査 九州大学 教授 中原 剛士

論 文 審 査 の 結 果 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apical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。本研究において申請者は、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 $\beta 1$ -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 α (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イ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。

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。