OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Large tumor suppressor 1 and 2 regulate the centrosomal activation of LIM-kinase 1 by phosphorylating a motor protein CHO1
Author(s)	岡本, 歩
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/52236
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

〔　題　　名　〕

Large tumor suppressor 1 and 2 regulate the centrosomal activation of LIM-kinase 1 by phosphorylating a motor protein CHO1
（Lats1/2キナーゼはモータータンパク質であるCHO1のリン酸化を介して中心体でのLIMK1の活性を制御する）

学位申請者　岡本　歩

Large tumor suppressor 1 and 2 (Lats1/2) are core Ser/Thr kinases of the Hippo signaling pathway that controls organ size by modulating cell proliferation and cell death. Lats1/2 also play important roles in mitosis by regulating centrosomal integrity, chromosome segregation and cytokinesis. As components of the centralspindlin complex, the kinesin-like motor protein CHO1 and its splicing variant MKLP1 regulate the formation of the contractile ring and completion of cytokinesis by colocalizing with chromosome passenger proteins and GTPases. However, the regulatory mechanisms of CHO1 remain unclear. Here, I show that Lats1/2 phosphorylate Ser716 in the F-actin-interacting region of CHO1, which is absent in MKLP1. Phosphorylated CHO1 localized to the centrosomes and midbody, and the actin polymerization factor LIM-kinase 1 (LIMK1) was identified as its binding partner. Overexpression of constitutively phosphorylated and non-phosphorylated CHO1 altered the mitotic localization and activation of LIMK1 at the centrosomes in HeLa cells, leading to the inhibition of cytokinesis through excessive phosphorylation of Cofilin and mislocalization of Ect2. These results suggest that Lats1/2 stringently control cytokinesis by regulating CHO1 phosphorylation and the mitotic activation of LIMK1 on centrosomes.

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（岡本　歩　）			
	（職）		氏　名
論文審査担当者	主 査	教授	野島　博
	副 査	教授	三木　裕明
	副 査	教授	平岡　泰
	副 査	准教授	西條　将文

論文審査の結果の要旨

細胞質分裂を正常に完了させるためには、キネシン様モータータンパク質CHO1とそのスプライシングアイソフォームであるMKLP1が必要である。特にCHO1は、MKLP1と異なりアクチンと結合する領域（FABR）を保持することから、CHO1特異的な機能を保持することが予測されるが、その詳細は明らかでない。申請者は、分裂期制御キナーゼであるLats1/2がCHO1のFABR内にある716番目のセリンをリン酸化制御することでCHO1を中心体に局在させる事を明らかにした。またこのリン酸化は、アクチン動態制御因子LIMK1と結合することで、中心体におけるLIMK1の活性化を制御する事、またRhoファミリーに属するEct2の中央体での局在を制御することも示した。論文の内容は十分な実験データによって裏付けられており、CHO1の中心体での制御が、細胞質分裂の制御に重要であることを示す大変興味深い成果であると判断した。それゆえ理学学位授与に値するものと認めた。