

Title	A Novel Chk1/2-Lats2-14-3-3 Signaling Pathway Regulates P-body Formation in Response to UV Damage
Author(s)	岡田, 宣宏
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/57749">https://hdl.handle.net/11094/57749</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	岡田宣宏
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第23948号
学位授与年月日	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学位論文名	A Novel Chk1/2-Lats2-14-3-3 Signaling Pathway Regulates P-body Formation in Response to UV Damage (新規Chk1/2-Lats2-14-3-3シグナル伝達経路は紫外線損傷にตอบสนองし、P-body形成を制御する)
論文審査委員	(主査) 教授 野島 博 (副査) 教授 田中亀代次 教授 米田 悦啓

## 論文内容の要旨

DNA damage response (DDR) plays an essential role in maintaining the integrity of the genome and is crucial for cancer avoidance. *Lats2* (*Large tumor suppressor 2*), a member of the conserved Lats kinase family, is a human tumor suppressor gene. We previously reported that *Lats2* knockout in mice displays embryonic lethality and the MEFs from *Lats2*<sup>-/-</sup> mice causes mitotic defects including centrosome fragmentation and cytokinesis defects associated with nuclear enlargement and multinucleation. The purpose of this study is to investigate the role of Lats2 in DDR, which prevents chromosome instability and malignant progression of human cancer by keeping the chromosome stability.

In this study, I report a novel signaling pathway in which Lats2 is phosphorylated by Chk1 in response to DNA damage, thereby inducing the phosphorylation of 14-3-3 by Lats2, namely, I identified a novel Chk1-Lats2-14-3-3 signaling pathway. Immunocytochemical analysis using a phospho-specific antibody against 14-3-3 revealed that the phosphorylated 14-3-3 localized to the P-body where mRNA degradation and translational repression occurs, and these signals are enhanced in response to UV damage. Moreover, the depletion of Lats2 or 14-3-3 reduced the P-body localization of a putative P-body scaffold protein, GW182. Based on these results, I propose here that 14-3-3 is a novel regulatory protein for P-body assembly. Eventually, this pathway regulates the translational repression of p21 by miRNA, and promotes the monoubiquitinated PCNA-mediated translesion synthesis (TLS).

I conclude that Chk1-Lats2-14-3-3 axis is a novel DNA damage signaling pathway that regulates the P-body assembly, thereby causing the translational repression of target genes via miRNA. These results provide the first evidence for a mechanism in which the DNA damage response pathway regulates miRNA-mediated translational repression through P-body assembly.

## 論文審査の結果の要旨

岡田宣宏君は、DNA損傷にตอบสนองしてChk1-Lats2-14-3-3という新規なシグナル伝達経路を報告した。14-3-3タンパク質特異的リン酸化抗体を用いた免疫染色によりリン酸化14-3-3タンパク質がmRNA分解やRNA干渉の起こる場所であるP-body (mRNA-processing body)に局在することを報告した。さらに、P-body染色の強度がDNA損傷依存的に増強することを見出した。また、14-3-3タンパク質およびLats2のノックダウンによりP-body足場タンパク質であるGW182のシグナルが消失することも見出した。これらの結果は14-3-3タンパク質がP-body形成における新規制御因子であることを示唆した。最終的に、このシグナル伝達経路はmiRNA依存的なp21の翻訳抑制を制御しており、それによりPCNAのモノユビキチン化を介した乗り越え修復 (TLS: translesion synthesis)を促進することを示した。これらのことから、Chk1-Lats2-14-3-3新規DNA損傷シグナル伝達経路は、DNA損傷依存的なP-body形成を促進し、標的遺伝子のmiRNA依存的な翻訳抑制を制御していると結論づけた。この研究は、DNA損傷と転写後遺伝子サイレンシングをP-body形成という全く新しい経路で結びつける非常に価値のある研究であり、今後のDNA損傷および癌研究において非常に意義のある研究であり学位に値するものであると認める。