

Title	Prickle1 promotes focal adhesion disassembly in cooperation with CLASP-LL5 β complex in migrating cells
Author(s)	Lim, Boon Cheng
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59542
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	LIM BOON CHENG
論文題名 Title	Prickle1 promotes focal adhesion disassembly in cooperation with CLASP-LL5 β complex in migrating cells (Prickle1はCLASP-LL5 β 複合体と協調して、細胞運動における接着斑のターンオーバーを促進する)
論文内容の要旨	
<p>[目 的 (Purpose)]</p> <p>Prickle is known to be involved in planar cell polarity including convergent extension and cell migration; however, the detailed mechanism by which Prickle regulates cellular functions is not well understood.</p> <p>[方法ならびに成績 (Methods/Results)]</p> <p>Here, we show that Prickle1 regulates front-rear polarization and migration of gastric cancer MKN1 cells. Prickle1 preferentially accumulated at the cell retraction site in close proximity to paxillin at focal adhesions (FAs). Prickle1 dynamics were associated with those of paxillin during FA disassembly. Furthermore, Prickle1 was required for FA disassembly. CLASP and LL5β have been reported to form a complex at cell edge and controls microtubule-dependent FA disassembly. Prickle1 was associated with CLASP and LL5β, and was required for the LL5β-dependent accumulation of CLASP at the cell edge. Knockdown of CLASP and LL5β suppressed Prickle1-dependent cell polarization and migration. Prickle1 localized to the membrane through its farnesyl moiety, and the membrane localization was necessary for Prickle1's ability to regulate migration, bind to CLASP and LL5β, and promote microtubule targeting of FAs.</p> <p>[総 括 (Conclusion)]</p> <p>Taken together, these results suggest that Prickle1 promotes FA disassembly during the retraction processes of cell polarization and migration.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) Lim Boon Cheng

	(職)	氏名
論文審査担当者	主査 大阪大学教授	南 池 章
	副査 大阪大学教授	高 島 大 二
	副査 大阪大学教授	月 田 早 智 子

論文審査の結果の要旨

平面内細胞極性と呼ばれるシグナル経路の構成因子であるPrickleは、ゼブラフィッシュやアフリカツメガエルにおける発生過程の細胞運動に密接に関与することが報告されているが、哺乳動物細胞での機能や細胞運動制御のメカニズムは不明だった。本研究では、ヒト胃癌細胞株において、Prickle1が①細胞運動に必要であること、②細胞運動の足場となる接着斑近傍に局在し、接着斑のターンオーバーに必要であることを明らかにした。さらにPrickle1は、③接着斑のターンオーバーを制御するLL5 β およびCLASPと複合体を形成し、CLASPの接着斑への集積と微小管の接着斑へのリクルートに必要であること、④Prick11のC末端のファルネシル化脂質修飾が接着斑近傍への局在、LL5 β /CLASPとの結合、および微小管を介した接着斑のターンオーバー制御に必要であることを明らかにした。

以上、Prickle1による細胞運動制御メカニズムを明らかにした本研究は、発生のみならず、がん研究への応用も期待され、博士(医学)の学位授与に値すると思われる。