



Title	Large tumor suppressor 1(Lats1) plays a pivotal role in cell-cycle progression and chromosomal stability
Author(s)	向井, 智美
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/60036
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、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

【85】

氏 名	むか 井 智 美
博士の専攻分野の名称	博 士（理学）
学 位 記 番 号	第 2 6 2 6 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 25 年 3 月 25 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	Large tumor suppressor 1(Lats1) plays a pivotal role in cell-cycle progression and chromosomal stability (癌抑制遺伝子 Lats1 は細胞周期の進行と染色体安定性に重要である)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 野 島 博 (副査) 教 授 米 田 悦 啓 教 授 三 木 裕 明

論 文 内 容 の 要 旨

The tumor suppressors Lats1 and Lats2 are mediators of the Hippo pathway that controls organ size by coordinately regulating cell growth, proliferation and apoptosis. Although their C-terminal kinase domains are conserved, N-terminal nonkinase regions are distinct except for Lats conserved domain 1 (LCD1) and LCD2, which may be important for Lats1/2-specific functions. Here I generated two kinds of Lats1 knockout mice; one expressing a mutant Lats1 protein with truncated N-terminal region including LCD1 (*Lats1^{ΔN/ΔN}*), the other with no detectable expression of Lats1 protein due to deletion of kinase domain (*Lats1^{-/-}*). *Lats1^{ΔN/ΔN}* mice are born and grow normally. However, mouse embryonic fibroblasts (MEFs) derived from *Lats1^{ΔN/ΔN}* mice displayed mitotic defects, centrosomal overduplication, chromosomal misalignment, multipolar spindle formation, chromosomal bridging, and cytokinesis failure. They also showed anchorage-independent growth and continued cell cycles and cell growth, bypassing cell-cell contact inhibition similar to tumor cells. *Lats1^{ΔN/ΔN}* MEFs produced tumors in nude mice after subcutaneous injection, although the tumor growth rate was much slower than that of ordinary cancer cells. Yap, a key transcriptional coactivator of the Hippo pathway, was overexpressed and stably retained in *Lats1^{ΔN/ΔN}* MEFs in a cell density independent manner, and Lats2 mRNA expression was downregulated. Thus, N-terminally truncated Lats1 induced Lats2 downregulation and Yap accumulation, leading to chromosomal instability and tumorigenesis. In contrast, *Lats1^{-/-}* MEFs express Lats2 and exhibits slower cell growth and abnormal chromosome condensation compared with wild type MEFs. Notably, even when the cells enter M-phase, centrosomal overduplication, chromosomal misalignment, multipolar spindle formation, micronuclei, and cytokinesis failure were induced.

Taken together, these results suggest that Lats1 is significant for cell growth, cell-cycle progression and chromosomal stability.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Hippo pathway の中心的な因子であるLats1は、細胞周期制御においても重要である。しかし、構造上重要であるLats1のN末領域の機能はいまだ明らかになっておらず、Lats1のホモログであるLats2で報告されている染色体不安定性への関与についても知られていない。申請者は、こうしたことを明らかにするため、Lats1N末欠損ノックアウトマウスと、nullマウスを作製し、そこから樹立した胎生繊維芽細胞（MEF）を用いて種々の実験を行った。その結果、Hippo pathwayにおける機能に加え、Lats1欠損が染色体不安定性を引き起こすことを初めて明らかにした。また、Lats1のN末領域と、Lats1自身のキナーゼ活性が、Last2の発現制御に必要で、Hippo pathwayを正常に働かせ、染色体を安定に維持するために必要であることを明らかにした。こうした結果は、Hippo pathwayの破綻や染色体不安定性を介した癌の悪性化を知る上で、基礎となるデータである。また、その成果は国際誌 (Journal of Cell Science) にも認められ、論文が受理されて印刷中である。以上のことから、申請者は博士（理学）の学位を授与されるに値すると考える。