



Title	A novel role of PRL in regulating epithelial cell density by inducing apoptosis at confluence
Author(s)	Lohani, Sweksha
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/82344
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (LOHANI SWEKSHA)

論文題名

A novel role of PRL in regulating epithelial cell density by inducing apoptosis at confluence
(コンフルエント時のアポトーシス誘発による上皮細胞密度調節におけるPRLの新たな役割)

論文内容の要旨

Maintaining proper epithelial cell density is essential for the survival of multicellular organisms. While regulation of cell density through apoptosis is well known, its mechanistic details remain elusive. Here, I report the involvement of membrane-anchored phosphatase of regenerating liver (PRL), originally known for its role in cancer malignancy, in this process. In epithelial MDCK cells, upon confluence, doxycycline-induced expression of PRL upregulated apoptosis, reducing the cell density. This could be circumvented by artificially reducing the cell density via stretching the cell-seeded silicon chamber. Moreover, siRNA-mediated knockdown of endogenous PRL blocked apoptosis, leading to greater cell density. Mechanistically, PRL promoted apoptosis by upregulating the translation of E-cadherin and activating TGF- β pathway. Morpholino-mediated inhibition of PRL expression in zebrafish embryos caused developmental defect with reduced apoptosis and increased epithelial cell density during convergent extension. This study revealed a novel role of PRL in regulating density-dependent apoptosis in vertebrate epithelium.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (LOHANI SWEKSHA)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授 三木 裕明
	副 査	教授 佐々木 洋
	副 査	教授 石谷 太
	副 査	教授 山崎 晶
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>上皮細胞の密度を適正に維持する仕組みの一つとして、細胞死を伴う過剰細胞の排除機構が知られているが、詳細はほとんど分かっていない。本論文では、がんの増悪化に関わる膜タンパク質PRLの正常細胞における働きに着目して解析を進め、PRLが細胞密度依存的な細胞死を介して上皮細胞密度を制御していることを明らかにした。上皮系の細胞として研究に繁用されるMDCK細胞でPRLを高発現すると、コンフルエントになった後に細胞死が増加して、細胞密度が低下した。一方で内在性のPRLをRNAiによって発現抑制すると、細胞死を抑制させ細胞密度が増加した。細胞死誘発の仕組みとして、細胞接着因子E-cadherinの翻訳亢進とその下流におけるTGF β 経路の活性化が示された。また、ゼブラフィッシュの胚でもPRLの発現抑制は細胞死を抑えて細胞密度を増加させ、convergent extensionと呼ばれる脊椎動物の初期発生に共通する現象に異常をきたした。本論文の研究成果は、脊椎動物の上皮細胞におけるPRLの新たな働きを示し、上皮細胞の密度調節機構に新たな知見を与えた。よって、博士の学位を授与するに値するものと認める。</p>		