The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	PRL stimulates mitotic errors by suppressing kinetochore-localized activation of AMPK during mitosis
Author(s)	Ryu, Kajung
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/91778
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

氏　名　（　Kajung Ryu　）	
論文題名	PRL stimulates mitotic errors by suppressing kinetochore-localized activation of AMPK during mitosis （PRLは細胞分裂期におけるキネトコアでのAMPKの活性化を抑制することで分裂異常を引き起こす）

論文内容の要旨

Phosphatase of regenerating liver (PRL) is frequently overexpressed in various malignant cancers and is known to be a driver of malignancy. Here, I demonstrated that PRL overexpression causes mitotic errors that accompany spindle misorientation and aneuploidy, which are intimately associated with cancer progression. Mechanistic analyses of this phenomenon revealed dysregulation of the energy sensor kinase, AMP-activated protein kinase (AMPK), in PRL-induced mitotic errors. Specifically, immunofluorescence analysis showed that levels of phosphorylated AMPK (P-AMPK), an activated form of AMPK, at the kinetochore were reduced by PRL expression. Moreover, artificial activation of AMPK using chemical activators, such as A769662 and AICAR, in PRL-expressing cells restored P-AMPK signals at the kinetochore and normalized spindle orientation. Collectively, these results indicate the crucial importance of the activation of kinetochore-localized AMPK in the normal progression of mitosis, which is specifically perturbed by PRL overexpression.

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　柳　嘉晶　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主 査　教授	三木　裕明
	副 査　教授	岡田　雅人
	副 査　教授	石谷　太

論文審査の結果の要旨

PRL ファミリーのタンパク質は、大腸がんの転移巣などで特異的に高発現し、がんの悪性化を積極的に促す。申請者は、がんにおける PRL 高発現の意義を探るため、PRL3 を高発現させた培養細胞を用いた解析を行った。これまでに、PRL3 高発現細胞が pH 8.0 の環境下では細胞死を起こし、pH 7.5 では増殖活性が著しく低下することがわかっていた。そこで、これらの現象が起こる原因を解析し、その結果、PRL3 高発現細胞が pH 7.5~8.0 において紡錘体配置の異常、染色体分配異常、染色体異数性など、分裂期異常を示すことを明らかにした。また、PRL が直接結合して機能阻害する Mg^{2+}トランスポーターCNNM4 の遺伝子を欠損させたマウスの腸組織と腸由来オルガノイドを用いた解析でも、同様の分裂期異常が亢進していることを明らかにした。続いて、正常細胞において紡錘極体やキネトコアに局在して細胞分裂進行を制御する AMP キナーゼに注目した解析を行い、PRL3 高発現細胞では AMP キナーゼのキネトコアへの局在が減弱していることを見いだした。さらに、AMP キナーゼの局在異常の結果として、キネトコアの成熟に伴って集積する SAC タンパク質の集積も減弱することを明らかにした。このように、PRL 高発現が分裂異常を引き起こす仕組みの一端を明らかにしており、以上の研究成果は、PRL 高発現とがん悪性化の関連の理解に貢献するものである。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。