

# JSAP1 and JLP are required for ARF6 localization to the midbody in cytokinesis

著者	バルジンニヤム トウブシントウクソ
著者別表示	Baljinnyam Tuvshintugs
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4104号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2014-09-26
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/41971">http://hdl.handle.net/2297/41971</a>

doi: 10.1111/gtc.12170



## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第2455号

氏名 Baljinnyam Tuyshintugs

論文審査担当者

主査 須田 貴司

副査 向田 直史

村松 正道



### 学位請求論文

題名 JSAP1 and JLP are required for ARF6 localization to the midbody in cytokinesis  
(JSAP1 と JLP は細胞質分裂における ARF6 のミッドボディへの局在に重要である)  
掲載雑誌名 Genes to Cells (in press) 平成 26 年掲載予定

MAP キナーゼ (MAPK) 経路の足場タンパク質は、MAPK シグナル伝達分子と複合体を形成することにより特定の MAPK 経路の迅速な伝達を可能にする制御分子である。JSAP1 は哺乳類 JNK MAPK シグナル伝達経路の足場タンパク質として同定され、脳において最も高い発現が認められる。また、JLP は転写因子 Max と相互作用するタンパク質として同定され、その後の解析からストレス応答 MAPK (JNK, p38) 経路の足場タンパク質として機能することが示唆された。実際、*Jlp* 遺伝子欠損マウスの解析により、JLP-p38 シグナル経路は紫外線誘導性アポトーシスにおいて重要な役割を担うことが報告されている。一方、JSAP1 と JLP はキネシン-1 結合タンパク質としても同定され、積荷とキネシンモーターをつなぐアダプター分子としての機能が示唆されている。また最近、JSAP1 と JLP は活性型の低分子量 G タンパク質 ARF6 と相互作用することも明らかされた。しかしながら、JSAP1, JLP の生理的機能については不明な点が多い。さらに、JSAP1 と JLP はアミノ酸配列の相同性が高く、機能的冗長性があると考えられているが、明確な実験的証拠は得られていない。

本研究では、Cre-loxP システムにより条件付き *Jsap1*, *Jlp* 二重遺伝子欠損 (*Jsap1:Jlp* dKO) が可能なマウス由来の胚性線維芽細胞 (MEF) を用いて解析を行った。その結果、*Jsap1:Jlp* dKO MEF は細胞質分裂阻害を引き起こし、二核細胞の割合が有意に増加することを見出した。また、ARF6 はミッドボディに局在し、細胞質分裂において重要な役割を担うことが知られているが、*Jsap1:Jlp* dKO MEF では ARF6 のミッドボディへの局在は顕著に抑制された。このような障害は *Jsap1* あるいは *Jlp* 単独欠損 MEF では認められず、野生型 JSAP1 (あるいは JLP) によって *Jsap1:Jlp* dKO MEF の表現型がレスキューされることも確認された。さらに、様々な JSAP1, JLP 変異体を用いた生化学的解析を行い、JSAP1/JLP は活性型 ARF6 およびキネシン-1 と三者複合体を形成することが示された。このようなことから、JSAP1/JLP は冗長的に働き、ARF6 のミッドボディへの局在をキネシン-1 依存的に制御していることが強く示唆された。

以上、本研究は JSAP1, JLP タンパク質の新たな機能を見出し、細胞分裂制御の分子レベルでの理解に貢献する労作であり、学位授与に値すると評価された。