

## 審査の結果の要旨

氏名 阿部芳憲

本研究は、新規癌抑制遺伝子産物であり M 期で機能すると考えられている、LATS2 キナーゼの基質または活性調節因子を明らかにし、LATS2 キナーゼの M 期における生理機能を明らかにする目的で行ったものであり、以下のことが明らかになっている。

- (1) Yeast two-hybrid スクリーニングを行い、LATS2 キナーゼ結合蛋白質の探索を試みた結果、LATS2 キナーゼ結合性蛋白質として LIM 蛋白質 Ajuba、ZRP-1、中心体構成蛋白質 Pericentrin-B を同定した。
- (2) LATS2 キナーゼと Ajuba の結合には LATS2 キナーゼ内の 2 箇所の領域（アミノ酸 376-392 番目と 629-644 番目）と、Ajuba の LIM ドメインが必要であることを示した。さらに LATS2 キナーゼと Ajuba の結合は M 期で亢進することが示された。
- (3) *In vitro* キナーゼアッセイの結果から LATS2 キナーゼは M 期において Ajuba のリン酸化に寄与することが示された。
- (4) LATS2 キナーゼは細胞周期を通して細胞質と中心体へ局在し、細胞質分裂時には中央体へ局在することを示した。一方 Ajuba は細胞周期を通して細胞質に局在するが、G2 期から M 期後期までは中心体にも局在し、細胞質分裂時には中央体へ局在することを示した。
- (5) RNAi による実験から LATS2 キナーゼ、Ajuba はともに、 $\gamma$ -チューブリンを中心体に局在させ、M 期における中心体からの微小管の再構成において機能することが示唆された。このことから、LATS2 キナーゼと Ajuba は M 期進行において微小管の再構成に関わる、同じシグナル伝達経路上に位置することが考えられた。

以上、本論文は LATS2 キナーゼと Ajuba がともに中心体にも局在し、M 期で結

合することを明らかにした。さらに LATS2 キナーゼと Ajuba が M 期における微小管の再構成に関わる、同じシグナル伝達経路上に位置する可能性を示した。M 期において多様な機能を持つと推定される中心体の機能をシグナル伝達の観点から解析することは、中心体の持つ生物学的意義の解明に極めて有効であると考えられる。本研究は LATS2 キナーゼと Ajuba の生理的役割を明らかにすると共に、LATS2 キナーゼを介した新しいシグナル伝達経路が提案されている。このことから未だ不明な点の多い中心体における、M 期進行に関わるシグナル伝達経路の解明という点において、重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。