

MOB1-YAP1/TAZ-NKX2.1 axis controls bronchioalveolar cell differentiation, adhesion and tumour formation

大坪, 孝平

<https://hdl.handle.net/2324/1931997>

出版情報：九州大学, 2017, 博士（医学）, 論文博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

氏 名： 大 坪 孝 平

論 文 名： MOB1-YAP1/TAZ-NKX2.1 axis controls bronchioalveolar cell differentiation,
adhesion and tumour formation

(MOB1-YAP1/TAZ-NKX2.1 軸は気管支肺胞上皮細胞における分化、接着、
腫瘍形成を制御する)

区 分： 乙

論 文 内 容 の 要 旨

Hippo 経路の中心的な構成要素である MOB1A/1B は、LATS キナーゼを活性化し、転写共役因子 YAP1/TAZ の働きを抑制することにより癌に対して抑制的に働くことが知られているが、肺における機能の詳細は不明である。今回私達は、ドキシサイクリン誘導型の気管支肺胞上皮特異的 MOB1A/1B ノックアウトマウスを作製し、胎生期および出生後の肺における MOB1A/1B の機能解析を行った。胎生期の肺で MOB1A/1B をノックアウトすると、未分化な肺胞上皮細胞の増殖とサーファクタント蛋白の産生低下により、多くのマウスが出生直後に低酸素血症を呈して死亡した。また、これらの表現型は YAP1/TAZ の発現亢進に依存していた。出生後の肺で MOB1A/1B をノックアウトしたマウスでは、予想に反してウレタンによる腫瘍形成が抑制された。その機序として、YAP1/TAZ-NKX2.1 複合体が、幹細胞の維持に重要な 17 型コラーゲンの発現を抑制することにより、腫瘍の起源である気管支肺胞幹細胞 (BASC) が減少していることを見出した。以上より、MOB1A/1B が YAP1/TAZ を介して、肺の形態形成および幹細胞の維持に重要な役割を担っていることが明らかとなった。