

30 増殖する細胞の分裂阻害を無力化する機構の解明	五島 剛太
---------------------------	-------

【目的】 細胞分裂装置・紡錘体の形成には数十の遺伝子の働きが必要である。紡錘体形成に必要な遺伝子は、単細胞生物の酵母から多細胞の動物や植物に至るまで、広く共通していることが多いが、一方で、特定の遺伝子を持っていない生物種も存在する。この場合、その生物種は進化の過程で、まだ私たちが把握できていない遺伝子を使った機構を発達させたと考えられる。一方、細胞分裂制御タンパク質の阻害剤は抗癌剤として有力視されているが、別遺伝子の変異により必須性がバイパスされれば薬剤耐性となる（Synthetic Rescue : SR）。本研究では、細胞分裂に必須の遺伝子に対してSR現象を見出し、その機構の詳細を解明することを目標とした。それにより、細胞分裂の隠された制御機構を明らかにすることだけでなく、薬剤耐性の一因となるSR現象が生まれる要因を追究できると考えた。

【方法】 紡錘体形成に必須のタンパク質リン酸化酵素「Polo キナーゼ」に着目した。細胞分裂研究のモデルとしてよく用いられる分裂酵母に対し、生物進化実験と呼ばれる、実験室内で生物の遺伝子変異を蓄積していく方法を適用した。また酵母とヒト培養細胞において、Polo キナーゼ欠失条件での紡錘体の動態をライブイメージングした。

【結果】 Polo キナーゼを欠失しながら紡錘体をなお形成できる酵母の人為的作出に成功した。そのような酵母の多くはグルコース代謝経路に変化が生じていて、別のタンパク質リン酸化酵素「Casein キナーゼ 1」を介した紡錘体形成経路が働いていることがわかった。この経路が紡錘体形成に働くことはこれまで想定されておらず、新規の紡錘体形成機構が明らかになった。さらに、Polo キナーゼと Casein キナーゼ 1 の同様の関係性は、ヒトの大腸癌患者由来の培養細胞においても確かめられた。Polo キナーゼはヒトの癌細胞で発現量が上昇していることから、その阻害剤は抗癌剤として有力視されているが、癌細胞の分裂（増殖）を抑えるためには、新規機構との二重阻害が必要かもしれないことも示唆された。

細胞分裂制御キナーゼで見出された必須性バイパス機構

