

**【目的】**細胞内小器官の1つである中心体は、細胞分裂期に双極性の紡錘体極として機能することにより染色体の均等分配に本質的な役割を担う [1~3]。中心体数の異常は染色体の不均等分配を惹起するため癌の悪性度を高める要因となることが知られている。実際に多くの癌細胞ではDNA損傷などのストレス刺激によって容易に中心体の過剰複製が誘導されており、中心体数の異常が臨床的予後と相関することも報告されている。このため正常細胞では Polo-like kinase 4 を介した中心体複製が細胞周期を通して1度だけ起こる様に厳密に制御されており、その結果中心体数はG1期に1つ、S期に複製されて2つになる様に保持されている [4, 5]。仮に正常細胞が様々なストレス環境下に曝された場合でも中心体複製を停止させることにより中心体数は保持されるが、その分子制御機構は不明であった。

近年我々はストレス応答 MAPK と p53 経路が協調的に PLK4 を介した中心体複製を制御することにより、中心体数と染色体安定性を保持することを見出した [6]。また我々は中心体複製の開始において PLK4 の中心体局在とキナーゼ活性が必要であることも明らかにしてきた。更に世界的にも PLK4 を介した中心体複製開始機構に関して盛んに研究が行われているが、PLK4 が中心体輸送される分子機構に関しては未だ不明な点が多く残されている。そこで我々は PLK4 の中心体移行機構の解明を目指した研究と、これを利用した抗癌剤の開発を行った。

**【方法】**PLK4 の中心体輸送に関わる蛋白質を同定することで PLK4 の中心体移行機構を明らかにする。そこで PLK4 分子と特異的に結合する分子を質量分析により網羅的に同定する。得られた PLK4 結合分子を siRNA によって遺伝子欠損させた場合に PLK4 の中心体輸送が阻害されるか検証を行って、PLK4 の中心体移行に関わる分子を特定する。更にこれら中心体輸送制御分子と PLK4 との結合様式等を調べることで、PLK4 の中心体輸送に関わる分子制御機構を明らかにする。

**【結果】**今回我々は PLK4 の系統的欠損変異体を作製してその中心体移行性を検証することにより、PLK4 の中心体移行領域を特定した。また我々はこの PLK4 分子内の中心体移行領域に特異的に結合する分子を質量分析によって探索した結果、複数の候補分子を同定することに成功した。更にこれらの分子を介した PLK4 の中心体移行機構の解明にも成功した。また中心体を標的とする新たな抗癌剤のリード化合物を得ることに成功した。

染色体の均等分配を担う中心体は、PLK4 を介した複製により中心体数が厳密に制御される

