

214 M期キナーゼによる動原体のホメオスタティック制御	広田 亨
------------------------------	------

【目的】 動原体は、複数のタンパク質複合体から構成される超分子複合体であり、それらの相互作用ネットワークによって、安定性を備えたホメオスタティックな制御がなされている。微小管との結合を担う NDC80 複合体、M 期チェックポイントシグナルの発信に関わる KNL1 複合体、MIS12 複合体は、「KMN ネットワーク」と称され、複数の動原体機能を統合するシステムを形成している。動原体の心臓部にあたるこのシステムによって複数の機能がどのように統合されているのか、そのメカニズムはよくわかっていない。我々は、動原体の伸縮を繰り返す「動原体のストレッチング」と呼ばれる現象を見出し、これが微小管結合と M 期チェックポイントの発信制御とを連動する可能性を検討してきた。また、微小管結合や M 期チェックポイントは、「M 期キナーゼ」と総称されるリン酸化酵素が複雑に相互作用しながら制御していることが示唆されている。そこで本研究では、動原体ストレッチング現象において、M 期キナーゼがどのように関与するのかを明らかにすることによって、動原体が微小管結合と M 期チェックポイントシグナルの発信を統合的に制御するメカニズムを解明することを目的とした。

【方法】 本研究では、動原体ストレッチングを基軸として、動原体の複数の機能がいかに統合され制御されているのか、またその制御機構の変化ががん細胞の染色体不安定性に寄与するのかを明らかにするために、以下の研究項目を実施した。1. 動原体ストレッチングの発生機序に基づき、同現象を操作可能な細胞を作製した。2. 動原体ストレッチングを抑制した細胞の染色体動態を、ライブイメージングにより解析した。3. 動原体ストレッチングと微小管結合、及び M 期チェックポイントとの関連を解析した。4. M 期チェックポイント制御の分子機構について、M 期キナーゼが関連する制御を基軸に検討した。5. M 期チェックポイント解除の遅延による染色体分配の影響を解析した。6. がん細胞における染色体不安定性と M 期チェックポイント制御機構の変化を検討した。

【結果】 本研究によって、動原体が微小管と末端結合という安定した結合を達成すると、動原体ストレッチング現象が生じて、これによって M 期チェックポイントの解除が促進されて染色体分配を導くことがわかった。換言すると、動原体ストレッチングは、微小管結合制御とチェックポイント制御の順序を保証する動原体機能を統合するメカニズムと捉えられ、その核心は「チェックポイント分子の動態に関わる KNL1 複合体のリン酸化制御」にあることが示唆された (図)。さらに、本研究によって、この動原体の制御機構の変化が、多くのがん細胞が陥っている染色体不安定性に寄与することが半明した。M 期チェックポイント機構ががん細胞でいかに変化しているのかは、長年の未解決の課題とであったが、本研究によって「M 期チェックポイントの解除過程の異常」という解答が得られ、染色体不安定性の成因を刷新したと言える。

KNL 複合体における M 期キナーゼの制御

