

細胞分裂軸の制御に関する新たな分子メカニズムを解明

名古屋大学大学院理学研究科（研究科長・松本 邦弘）生命理学専攻の花房 洋（はなふさ ひろし）講師、松本 邦弘（まつもと くにひろ）教授らのグループは、LRRK1 と呼ばれるリン酸化酵素が、スピンドル微小管（紡錘体）の傾きを制御し、細胞の分裂方向をコントロールしていることを明らかにしました。

細胞の分裂方向のコントロールは、脳の形成や器官（腸や血管、肺など）を形づくる上で非常に重要なステップです。細胞の分裂軸は、細胞分裂の際形成されるスピンドル微小管の傾きで規定されていることが知られていました。

今回研究グループは、LRRK1 とよばれるリン酸化酵素の発現を低下させると、中心体から伸びる星状体微小管の形成が消失し、スピンドル微小管の傾きがランダムになり、結果として、細胞分裂軸が異常になることを見出しました。さらに、その分子メカニズムを解析したところ、LRRK1 は中心体で活性化し、小頭症原因遺伝子の1つ CDK5RAP2 をリン酸化することで、中心体の微小管形成能力を促進していることがわかりました。興味深いことに、LRRK1 によるリン酸化ドメインを欠失した CDK5RAP2 は、マウスで小頭症を発症することが知られており、LRRK1 による細胞分裂軸の制御機構は、脳の形成に重要な可能性が考えられます。

なお、この研究成果は、7月20日（英国時間16時）に『Nature Cell Biology』のオンライン版に掲載されました。

【ポイント】

- LRRK1 蛋白質の発現を抑制すると、スピンドル微小管の傾きがランダムになり、細胞の分裂方向が異常になる。
- LRRK1 は中心体で、細胞分裂(M)期キナーゼ PLK1 及び CDK1 によって活性化される。
- 活性化した LRRK1 は中心体構成蛋白質 CDK5RAP2 をリン酸化し、中心体の微小管形成活性を促進する。
- その結果、中心体からの星状体微小管の形成が促進され、スピンドル微小管の傾きが制御されている。

【背景】

細胞がどの方向に分裂するかコントロールされることは、細胞の運命決定や体の器官を形作る上で非常に重要なステップです。例えば脳の神経幹細胞は、胎児の時期に対称分裂によって幹細胞の数を増加させ、その後、非対称分裂によって幹細胞から神経細胞を産み出していることが知られています。この胎児の時期に神経幹細胞が十分に増殖できなければ、小頭症につながるということがわかってきています。このような神経幹細胞の対称分裂／非対称分裂は、細胞の分裂方向で決定されていると考えられています。また体の器官の形成では、細胞の分裂方向が協調的にコントロールされることで、血管や腸のような機能的な管が形成されていきます。

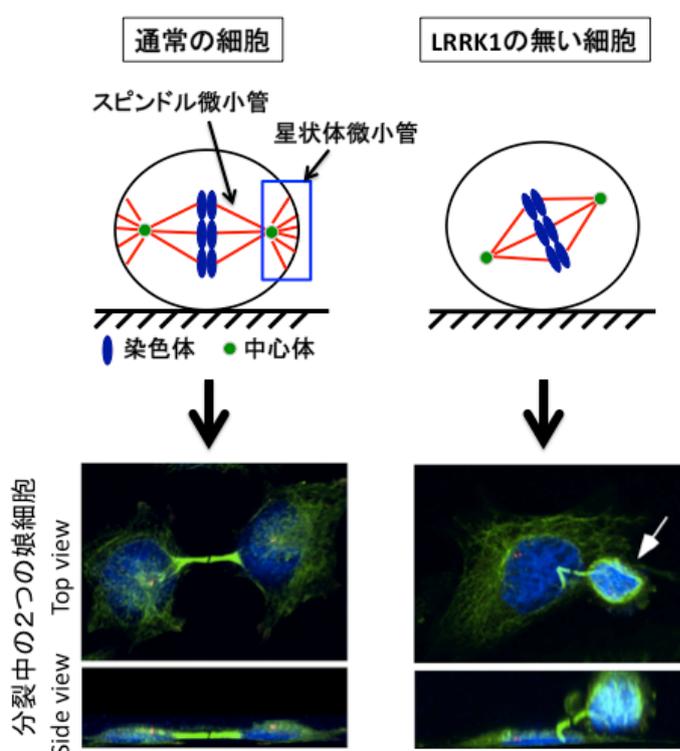


図1 スピンドル微小管と細胞の分裂軸

細胞がどの方向に分裂するかは、スピンドル微小管(紡錘体)の向きで規定されており、この向きの決定には、中心体から伸びる星状微小管が重要な働きをしています。中心体は、微小管を産み出す中心的な器官であり、ここから伸びた星状微小管は細胞膜と相互作用し、スピンドル微小管の傾きをコントロールする力を発生させていることが知られています。

【研究の内容】

今回研究グループは、RNAi を用いて LRRK1 と呼ばれるリン酸化酵素の発現を抑制すると、スピンドル微小管の傾きがランダムとなり、細胞の分裂軸が異常になることを見

出しました。通常の細胞は、スピンドル微小管が接着面に対し水平に配向され、細胞分裂時に2つの娘細胞が両方とも接着できるようになります(図1左半分)。一方、LRRK1 の発現を人為的に抑制すると、星状微小管の形成がなくなり、スピンドル微小管の傾きがランダムになります。その結果、細胞分裂時に片方の娘細胞しか接着できず、接着できなかった娘細胞は細胞死を引き起こすことがわかりました(図1右半分: 矢印)。さらにその分子機構を解析したところ、LRRK1 は、細胞分裂期に重要なキナーゼ PLK1 及び CDK1 によって中心体で活性化され、中心体構成蛋白質 CDK5RAP2 をリン酸化することを明らかにしました(図2)。CDK5RAP2 は、中心体の微小管形成活性に必須な gTuRC 複合体を活性化することが知られています。LRRK1 は CDK5RAP2 をリン酸化することで、

CDK5RAP2 による gTuRC 複合体の活性化を促進し、結果として中心体の微小管形成機能を促進していました(図2)。

このように LRRK1 は中心体の微小管形成活性を促進することで、星状体微小管の形成を促し、スピンドル微小管の傾きをコントロールし、細胞の分裂方向を決定していることを明らかにしました。

【成果の意義】

背景でも述べたように、細胞の分裂軸の制御は、細胞自身の運命決定や器官の形作りに重要です。本研究では、そのような細胞分裂の方向決定の分子メカニズムの一端を明らかにしました。また、ヒト CDK5RAP2 に異常があると、小頭症を発症することが知られて

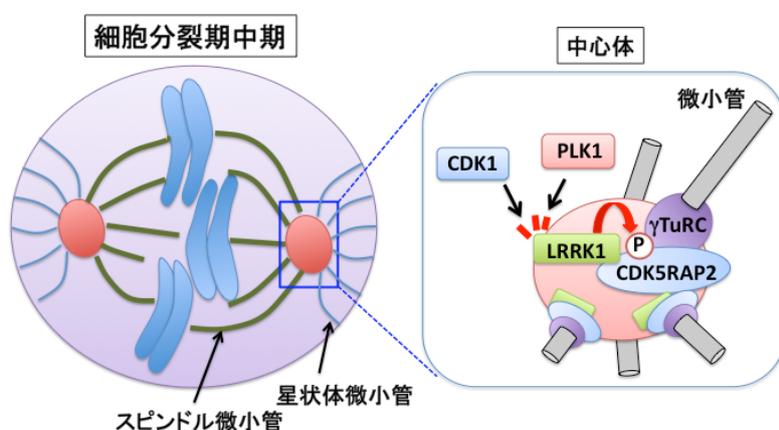


図2 中心体におけるLRRK1の活性化と機能

います。小頭症は、脳の形成初期(胎児の時期)に神経幹細胞が十分に増殖できず、脳のサイズが小さくなってしま病気です。興味深い事に、LRRK1 によるリン酸化ドメインを欠失させた CDK5RAP2 をマウスに導入すると、小頭症を引き起こす事が報告されています。LRRK1 による CDK5RAP2 のリン酸化は、脳神経幹細胞の分裂方向をコントロールすることで、神経幹細胞の増殖に重要な可能性が考えられます。

興味深い事に、LRRK1 によるリン酸化ドメインを欠失させた CDK5RAP2 をマウスに導入すると、小頭症を引き起こす事が報告されています。

LRRK1 による CDK5RAP2

【用語説明】

LRRK1 :

家族性パーキンソン病原因遺伝子 LRRK2 のファミリー分子。キナーゼドメインをもち標的蛋白質をリン酸化する。

RNAi (RNA interference、RNAi 干渉) :

標的 mRNA と相同な配列をもつ短い二本鎖 RNA を細胞に導入する事で、標的 mRNA を分解し、結果として標的蛋白質の発現を抑制する手法。

スピンドル微小管 (紡錘体) :

細胞分裂期に染色体を分配させるために形成される微小管を中心とした構造体。スピンドルの根元部分に中心体が存在する。

PLK1 (Polo-like kinase 1) :

細胞分裂期に重要なリン酸化酵素(キナーゼ)。

CDK1 (Cyclin-dependent kinase 1) :

細胞分裂期に重要なリン酸化酵素(キナーゼ)。

CDK5RAP2 :

中心体構成蛋白質。小頭症の原因遺伝子のひとつ。

gTuRC 複合体 :

微小管を産み出す(nucleation)に必要な複合体。

小頭症 :

胎児期の神経幹細胞の増殖不足から大脳皮質の神経細胞が著しく減少し、脳のサイズが小さくなる疾患。

【論文名】

Nature Cell Biology

“PLK1-dependent activation of LRRK1 regulates spindle orientation by phosphorylating CDK5RAP2”

(PLK1 依存的に活性化した LRRK1 は、CDK5RAP2 をリン酸化することでスピンドル配向を制御する)

Hiroshi Hanafusa, Shin Kedashiro, Motohiro Tezuka, Motoki Funatsu, Satoshi Usami, Fumiko Toyoshima, Kunihiro Matsumoto

(花房 洋、慶田 城迅、手塚 基弘、船津 基暉、宇佐美 学史、豊島 文子、松本 邦弘)