

生物進化実験を通して細胞分裂の隠された仕組みを発見

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院理学研究科のキム ジュヨン 博士後期課程学生と五島 剛太 教授は、酵母とヒト培養細胞を使った実験で、細胞分裂を司る分裂装置・紡錘体^{注1)}形成の新たな仕組みを発見しました。

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す。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ですが、一方で、特定の遺伝子を持っていない生物種もあります。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ます。

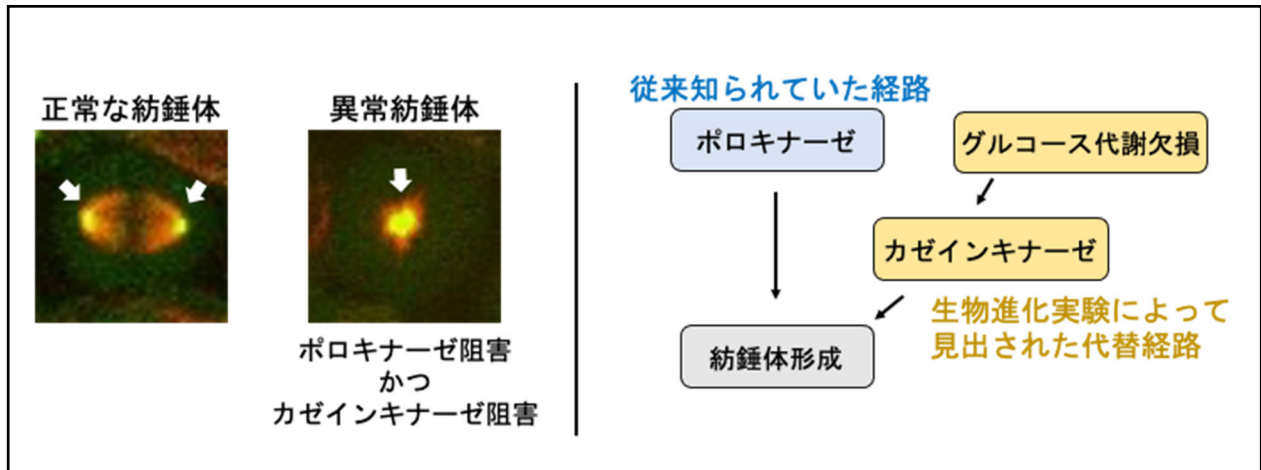
本研究では、紡錘体形成機構の全貌を明らかにすべく、未知の新機構を探索しました。生物進化実験^{注2)}と呼ばれる、実験室内で生物の遺伝子変異を蓄積していく方法により、酵母や動物で紡錘体形成に必須のタンパク質リン酸化酵素^{注3)}「ポロキナーゼ」について興味深い発見があり、「ポロキナーゼ」を欠失しながら紡錘体をなお形成できる、酵母の人為的作出に成功しました。そのような酵母の多くはグルコース代謝経路に変化が生じていて、別のタンパク質リン酸化酵素「カゼインキナーゼ」を介した紡錘体形成経路が働いていることがわかりました。この経路が紡錘体形成に働くことはこれまで想定されておらず、新規の紡錘体形成機構が明らかになりました。さらに、「ポロキナーゼ」と「カゼインキナーゼ」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ました。「ポロキナーゼ」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ますが、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ました。

本研究成果は、2022年3月15日付アメリカ「米国アカデミー紀要 (*Proc Natl Acad Sci USA*)」オンライン版に掲載されました。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業の支援のもとで行われたものです。

【ポイント】

- ・ 実験室内での生物進化誘導実験により、細胞分裂に必須とされてきたタンパク質リン酸化酵素「ポロキナーゼ」を欠失しながらも増殖できる酵母を作出した。
- ・ 作出された酵母ではグルコース代謝に変化が認められ、その結果、別のタンパク質リン酸化酵素「カゼインキナーゼ」が代替機能を果たした。
- ・ 進化の過程で生物に必須の細胞分裂制御因子が置き換わる様子を、実験室内で再現できた可能性がある。
- ・ 両酵素の協調的作用はヒトの癌患者由来の細胞でも確かめられた。



(左) 細胞骨格 (赤色) を主体とする「紡錘体」は通常、極を 2 つ持つ (緑色。矢印で示した)。ところが、2 つのタンパク質リン酸化酵素 (ポロキナーゼ、カゼインキナーゼ) を部分的に阻害すると、極が 1 つになった異常な紡錘体ができしまった。(右) カゼインキナーゼを介した紡錘体形成経路がポロキナーゼを含む経路を代替することを本研究で発見した。

【用語説明】

注 1) 紡錘体 :

細胞骨格を主成分とする、10 マイクロメートルほどの大きさの構造体で、細胞分裂時に染色体を娘細胞へと分配する働きがある。

注 2) 生物進化実験 :

英語で Experimental evolution と呼ばれる実験手法。単細胞生物を、実験室内の特定の環境で長期に渡り培養すると、その環境に、より適応した変異を蓄積したクローンが、大勢を占めるようになる。DNA 分析により、どうい変異が蓄積したかを把握する。

注 3) タンパク質リン酸化酵素 :

タンパク質の特定の領域を、リン酸化修飾しタンパク質の活性を変化させる時に必要な酵素。

【論文情報】

雑誌名 : Proceedings of the National Academy of Sciences (米国科学アカデミー紀要)

論文タイトル : Mitotic spindle formation in the absence of Polo kinase

著者 : キム ジュヨン、五島 剛太

DOI : 10.1073/pnas.2114429119

URL : <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2114429119>