

平成 25 年 5 月 21 日

(注意：本研究の報道解禁日時は 5 月 21 日午前 11 時(ET) (日本時間 22 日午前 0 時) です)

細胞分裂期において DNA 複製を準備する新たな仕組みを発見



徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部口腔分子病態学(石丸直澄教授)の工藤保誠准教授らは、広島大学大学院医歯薬保健学研究院、広島大学原爆放射線医科学研究所、ニューヨーク大学医学部との共同研究で、細胞分裂期においてリン酸化酵素である Aurora-A が、DNA 複製を制御する因子である Geminin の働きを介して、DNA 複製の準備に重要な役割を果たすことを発見しました。本研究成果は、新たな癌化機構の解明につながる可能性があります。研究成果は 5 月 21 日づけ発行のネイチャー・コミュニケーションズ (Nature Communications) オンライン版に掲載されます。

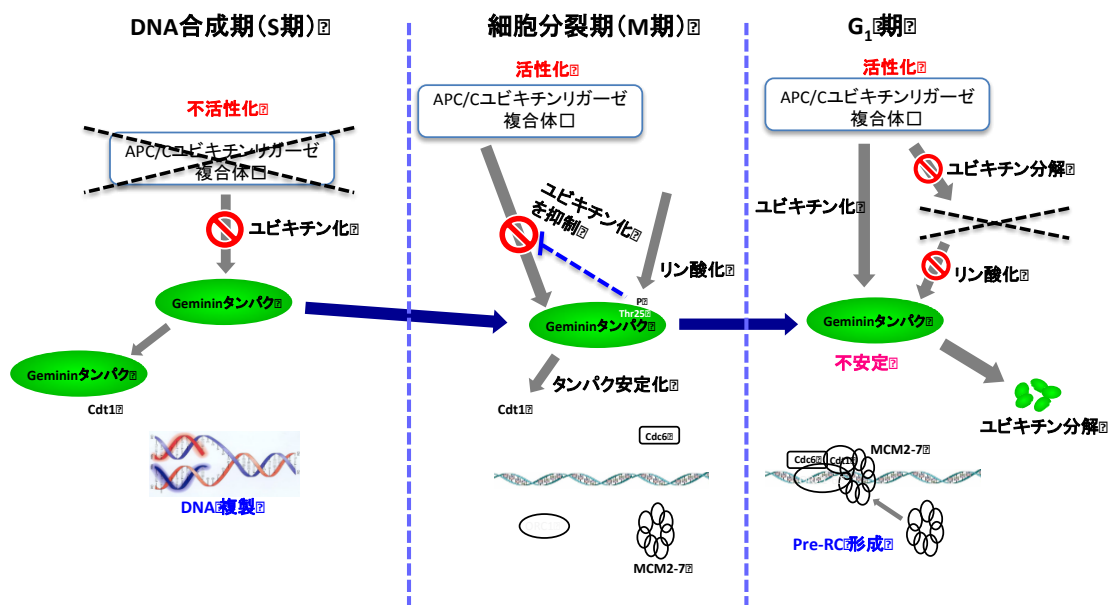
(報道概要)

細胞は、細胞周期を繰り返して増殖するが、その間に遺伝情報を正確に複製し、分裂することにより新しく細胞が生まれます。遺伝情報を正確に複製することは、種の保存や個体形成の基本となり、そのためには染色体は一度だけ正確に複製される必要があります。ヒト細胞では染色体を正確に複製するために、極めて精巧なメカニズムを持っており、そのメカニズムの破綻はがんの発生原因になると考えられています。1 回の細胞周期で 1 度だけ染色体 DNA が複製されることを保証する機構を DNA 複製のライセンス化といい、細胞分裂期の終わりから G₁ 期にかけて染色体上の複製開始点に複製前複合体 (pre-RC : pre-replicative complex) と呼ばれる複合体が形成されます。Geminin タンパクは、染色体の正確な複製を“1 度だけ”に規定する重要な分子として知られています。つまり、DNA を複製する際 (S 期) に、一度複製が開始されたゲノムの複製開始点へのライセンス化因子である Cdt1 の結合を阻害します。Geminin タンパクは、G₁ 期に APC/C^{Cdh1} ユビキチンリガーゼ複合体によりユビキチン化され、分解されることが知られています。これまで、S 期における Geminin の機能はよく知られていたものの、細胞分裂期での機能は明らかにされていませんでした。

本研究では、Geminin タンパクが細胞分裂期においてリン酸化酵素である Aurora-A により 25 番目のスレオニン残基がリン酸化され、そのリン酸化が APC/C^{Cdh1} ユビキチンリガーゼ複合体によるユビキチン分解を抑制することを発見しました。さらに、細胞分裂期においてリン酸化により安定化した Geminin タンパクは、Cdt1 を安定化させることによって pre-RC 形成に関与することを明らかにしました。つまり、DNA 複製準備の初期段階である pre-RC 形成には、geminin のユビキチン分解制御が重要な役割を果たすことを明らかにしました。Aurora-A タンパク、Geminin タンパクおよび Cdt

1 タンパクはいずれも多くのがんで過剰発現が報告されていることから、本研究で明らかにした DNA 複製調節機構の破綻は、がんの発生に深く関わる可能性が考えられます。

本研究は、広島大学大学院医歯薬保健学研究院（高田隆教授、常松貴明大学院生）、広島大学原爆放射線医科学研究所（瀧原義宏教授）、ニューヨーク大学医学部（Michele Pagano 教授）との共同研究で、文部科学省科学研究費補助金などの助成を受け実施されました。なお、研究成果は5月21日づけ発行のネイチャー・コミュニケーションズ（Nature Communications）オンライン版に掲載されます。



細胞分裂期におけるGemininによるpre-RC形成機構

Gemininタンパクは、細胞分裂期においてリン酸化酵素であるAurora-Aキナーゼによりリン酸化され、APC/Cによるユビキチン分解から免れる。安定したGemininはCdt1を安定化させることにより、pre-RC形成の準備をする。G₁期では、Gemininがユビキチン分解されることにより、Cdt1やMCMが染色体上に結合し、pre-RCの形成が完成する。□

用語説明

- 1) 細胞周期：細胞分裂で生じた娘細胞が、再び母細胞となって再び細胞分裂を行い、新しい娘細胞になるまでの過程をいう。G₁→S（DNA複製期）→G₂→M（細胞分裂期）を繰り返す。
- 2) ライセンス化：1回の細胞周期で1度だけ染色体DNAが複製される事を保証する機構をDNA複製のライセンス化という。ライセンス化は、ライセンス化因子であるCdt1, ORC, MCMsなどからなるpre-RC（複製前複合体：pre-replicative complex）がDNA上に形成されることによる。
- 3) Geminin：DNA複製のライセンス化阻害因子。S期に、一度複製が開始されたゲノムの複製開始点へのライセンス化因子であるCdt1の結合を阻害する。G₁初期に、APC/C^{Cdh1}によりユビキチン分解される。
- 4) APC/C：Anaphase Promoting Complex/Cyclosome。タンパクのユビキ

チン分解に関わる複合体型ユビキチンリガーゼで、Cdc20 あるいは Cdh1 という分子を介して、基質タンパクに結合し、ユビキチン化する。APC/C^{Cdc20} は、細胞分裂期中期から後期にかけて活性をもち、APC/C^{Cdh1} は、細胞分裂期後期から G1 期にかけて活性をもち。

- 5) Cdt1 : Cdc10 dependent transcript 1。DNA 複製のライセンス化制御因子。G₁ 期に複製開始点に局在し、一度複製された DNA が再複製されないように制御している。G₁ 期に発現量が高いが、S 期に入るとユビキチン分解される。

お問い合わせ先

部局名 大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

責任者 口腔分子病態学分野 工藤保誠准教授

担当者 工藤保誠

電話番号 088-633-7327

メールアドレス yasusei@tokushima-u.ac.jp