



細胞分裂を統御する酵素 (Cdk1) の標的タンパク質を発見 —細胞の分裂開始やがん化に関与の可能性—

概要

九州大学大学院理学研究院の^{さぎたのりゆき}佐方功幸教授、システム生命科学府博士課程 3 年の^{ナズミカズヒロ}鈴木和広らの研究グループは、細胞分裂を統御するリン酸化酵素 (Cdk1) (*1, 2) の重要な標的タンパク質を発見しました。Cdk1 は標的タンパク質 (基質) をリン酸化し、染色体の凝縮や核膜の崩壊などの分裂期現象を引き起こします。今回、研究グループは、Cdk1 が新しい基質の特定共通アミノ酸配列を認識・リン酸化し、細胞の分裂開始やがん化に関わる可能性を初めて示しました。本研究成果は、細胞分裂やがん化の分子機構の解明につながることで期待されます。

本研究成果は、2015 年 1 月 21 日 (水) 午後 6 時 (日本時間) に、英国国際学術誌『Nature』姉妹誌のオンラインジャーナル『Scientific Reports』に掲載されました。

背景

細胞の中に存在する数万種類のタンパク質の多くは「リン酸化」(*1) という化学修飾でそれらの働きが調節されています。このリン酸化を仲介する酵素は「リン酸化酵素」(*1) と呼ばれ、少なくとも数百種類が存在します。細胞分裂にも多種類のリン酸化酵素が関与していますが、分裂過程を全般的に統御する「マスター・リン酸化酵素」として「Cdk1」(*2) が知られています。Cdk1 は特定のタンパク質群をリン酸化し、染色体凝縮や核膜崩壊など諸分裂期現象を引き起こします。

Cdk1 は今から約 30 年前に発見され、その発見者らは 2001 年のノーベル生理学・医学賞を受賞しました。Cdk1 はその発見後間もなく、多くの標的タンパク質 (基質) の特定共通アミノ酸配列をリン酸化することが示されました。その共通アミノ酸配列はセリン (S) またはスレオニン (T) にプロリン (P) が隣接した「S/T-P」(*3) という配列であり、Cdk1 はその S/T をリン酸化します。しかし、いくつかのタンパク質では、Cdk1 が P の隣接していない S/T をリン酸化することが示されており、これらは例外的なものとしてされてきました。

内容

今回、研究グループは、これまで例外的とされてきたプロリン (P) の隣接していないセリン (S) / スレオニン (T) が、実は新規な共通アミノ酸配列 (「非 S/T-P」配列と命名) を形成しており、それらの Cdk1 によるリン酸化が細胞の分裂開始やがん化に関与する可能性を初めて示しました。

具体的には、以下のとおりです。

①「非 S/T-P 配列」が最も単純な配列として S/T-X-X-R/K [X は任意のアミノ酸、R/K はアルギニン (R) またはリジン (K)] をもつこと、そしてより適切な配列として P-X-S/T-X-[R/K]₂₋₅ ([R/K]₂₋₅ は 2~5 個の連続した R または K) をもつことを示しました (図 1)。

②細胞分裂の開始時に、Cdk1 が「C2H2 ジンクフィンガー」(*4) と呼ばれるタンパク質群の S/T-X-X-R/K 配列をリン酸化し、それらによる遺伝子発現 (*4) を抑制することを示しました (図 2)。

③Cdk1 が「がん」タンパク質として知られる「Ect2」(*5) の P-X-S/T-X-[R/K]₅ 配列をリン酸化し、細胞の分裂開始時における球状化を引き起こす一方、がん化にも関与する可能性を示しました (図 2)。

④S/T-X-X-R/K 配列や P-X-S/T-X-[R/K]₂₋₅ 配列が極めて多種類のタンパク質に存在することから、Cdk1 がこれらのタンパク質もリン酸化し、細胞分裂の様々な現象やがん化に関与することが予想されます (図 2)。

まとめると、本研究で初めて、Cdk1 がこれまで未知であった新規の「非 S/T-P 配列」をリン酸化し、細胞分裂の諸現象やがん化に関与することが示唆されました。

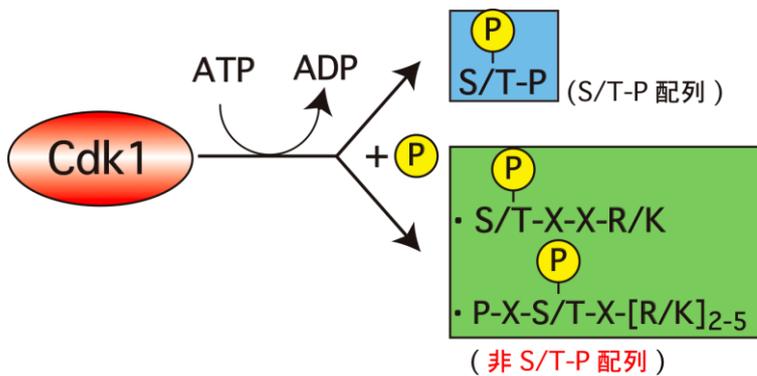


図 1. Cdk1 による「非 S/T-P 配列」のリン酸化

Cdk1 は通常、ATP (アデノシン三リン酸) を ADP (アデノシン二リン酸) に変換させ、その時に遊離するリン酸基 (P) を基質タンパク質の「S/T-P」配列に転移 (リン酸化と言います) させますが、今回、「非 S/T-P」配列にも転移 (リン酸化) させることを発見しました。

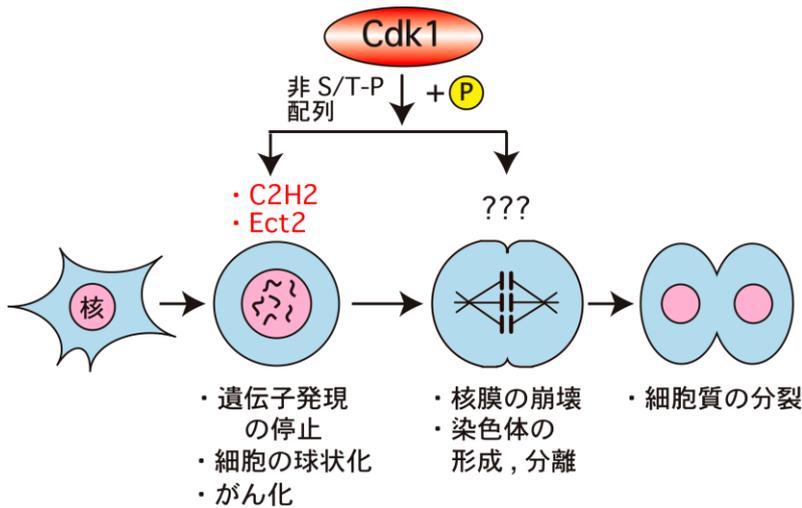


図 2. Cdk1 による「非 S/T-P 配列」のリン酸化の細胞分裂やがん化への関与

Cdk1 が細胞の分裂開始時に C2H2 タンパク質の「非 S/T-P」配列 (S/T-X-X-R/K) をリン酸化し、それによる遺伝子発現を抑制することが分かりました。また、Cdk1 が Ect2 の「非 S/T-P」配列 (P-X-S/T-X-[R/K]₅) をリン酸化し、細胞の分裂に先立つ球状化を誘起する一方、細胞のがん化にも関わる可能性を示しました。Cdk1 はさらに、未知の多くの基質を「非 S/T-P」配列でリン酸化し、細胞分裂の諸現象やがん化等に関わると予想されます。

■効果

Cdk1 は細胞分裂のマスター統御因子であり、今回の、Cdk1 の新しいリン酸化配列や標的タンパク質の発見は細胞分裂・増殖の機構解明を中心テーマのひとつとする基礎医学・生物学の分野に大きく貢献するものです。また、様々な Cdk1 の標的タンパク質の中には、Ect2 の様になんかに関わるタンパク質が多数存在すると予想され (C2H2 タンパク質もその例です)、今回の結果はそれらの疾病に関わるタンパク質の発見にもつながると期待されます。

■今後の展開

今回、Cdk1 が C2H2 タンパク質や Ect2 の「非 S/T-P 配列」をリン酸化し、細胞分裂の開始やがん化に関与する可能性を示しましたが、今後、更なる多数の Cdk1 の標的タンパク質を特定することで、Cdk1 の細胞分裂全般での機能やがんなどの疾病との関わりを解明する予定です (図 2 参照)。

■用語解説

(*1) リン酸化/リン酸化酵素

「リン酸化」は細胞内で起こるタンパク質の化学反応 (修飾) の一種であり、「リン酸化酵素」によって仲介されます。リン酸化酵素は、ATP (アデノシン三リン酸) のリン酸基を特定の標的タンパク質 (基質) に転移させる酵素です (図 1 参照)。このリン酸化によって標的タンパク質の働きが調節されます。

(*2) Cdk1

サイクリン B と呼ばれるタンパク質によって活性化されるリン酸化酵素で、細胞分裂で中心的な役割を果たします。

(※3) S/T-P 配列

Cdk1 がリン酸化する典型的なアミノ酸配列です。タンパク質は多数のアミノ酸が鎖状に連なった構造[頭 (-NH₂, アミノ基 : N 末端) → 尾 (-COOH, カルボニル基 : C 末端) の方向性をもつ]をしており、アミノ酸自身には 20 種類が存在します。Cdk1 は通常、標的タンパク質中のセリン (S) またはスレオニン (T) にプロリン (P) が隣接した配列 (S/T-P) を認識し、S または T をリン酸化します。本研究では、Cdk1 が P の隣接しない「非 S/T-P」配列もリン酸化することを発見しました。

(※4) C2H2 ジンクフィンガー／遺伝子発現

遺伝子は DNA (遺伝子) → RNA → タンパク質の順で発現されます。C2H2 ジンクフィンガーは特定の遺伝子群を RNA に変換させる「転写因子」と呼ばれるタンパク質群であり、それらの働きは細胞分裂期には抑制されます。しかし、その分子機構は不明でした。

(※5) Ect2

Ect2 は元来がんタンパク質として発見され、その後正常細胞では細胞質分裂で中心的役割を果たすことが示されました。最近、分裂に先立つ細胞の球状化にも関与することが示されましたが、その分子機構は不明でした。

【お問い合わせ】

大学院理学研究院

教授 佐方 功幸 (さがた のりゆき)

電話 : 092-642-2617

FAX : 092-642-2617

Mail : nsagascb@kyushu-u.ac.jp