

第7回研究奨励賞受賞報告

牧山 智彦

杏林大学医学部第二生化学教室

この度、第7回杏林医学会研究奨励賞を受賞させていただきましたことを大変光栄に存じます。選出して頂いた諸先生方に深く御礼申し上げます。受賞論文は γ -Taxilin temporally regulates centrosome disjunction by inhibiting Nek2A kinase activity. *Exp Cell Res.* 2018 Jan 15; 362(2): 412-423です。

細胞内小胞輸送に関与するSNARE複合体構成因子である syntaxin 結合蛋白質として同定された α -TaxilinはC末端にcoiled-coilを有し、 β -Taxilinと γ -Taxilinと共にTaxilinファミリーを形成しています¹⁾。これまでに種々のがん組織で α -Taxilinの発現が亢進していること、 α -Taxilinが sorting nexin4を介して transferrin receptor のリサイクリングに関与していること、 β -Taxilinが筋芽細胞の筋管細胞への分化に関与していることが判明していました²⁾³⁾⁴⁾。しかし、 γ -Taxilinの機能に関しては未だ不明な点が多く残っていました。

本研究において、 γ -Taxilinの細胞内分布に基づいて γ -Taxilinの機能解析を試みたところ、 γ -Taxilinは細胞質全体に広く分布しているものの中心体にも局在しており、C末端のcoiled-coil領域を介して微小管非依存的に中心体に局在していることを見出しました。そこで、細胞周期における γ -Taxilinの動態を観察したところ、 γ -Taxilinの蛋白質量が細胞周期で変動し、G2/M期とPrometaphaseでユビキチンプロテアソーム依存的な分解経路により蛋白質量が減少していました。さらに、細胞周期における γ -Taxilinの機能を検証したところ、 γ -Taxilinの発現抑制によりM期前に中心体が早期に分離し、2 μ m以上分離した中心体を持つ細胞間期の細胞が多く観察されました。

中心体は微小管形成中心として知られている細胞内小器官であり、1組の中心小体とそれを取り巻くタンパク質から構成されます⁵⁾。DNA複製と同様に、細胞周期に1度だけ複製され、M期では極として二極性紡錘体の形成に関与しており、がん細胞では多極性紡錘体が形成されることによる染色体の分配異常が報告されています⁵⁾。現在、中心体の分離にはCyclin dependent kinase 1 や Aurora A, Polo-like kinase 等が関与することが報告されています⁵⁾、 γ -Taxilinは中心体に局在するセリン/スレオニンキナーゼである Never in mitosis A release kinase 2A (NEK2A) のキナーゼ活性依存的に中心体の分離を引き起こしていることが示唆されました。

NEK2Aのキナーゼ活性は細胞周期に応じたタンパク量と相関することが知られていますが⁶⁾、活性そのものを調節する機構を明らかにしたものは極僅かです。NEK2Aは癌細胞の増殖だけでなく⁷⁾、薬剤耐性にも関与することが報告されていることから⁸⁾、その活性調節機構の一端を解明することで、新たな分子標的薬開発に貢献出来れば、と考えております。

Reference

- 1) Nogami S, et al. *Genes Cells.* 2003, 8, 17-28
- 2) Ohtomo N, *Int J Oncol.* 2010, 37, 1417-1423
- 3) Sakane H, et al. *PLoS One.* 2014, 9, e93509
- 4) Sakane H, et al. *Exp Cell Res.* 2016, 345, 230-238
- 5) Wang G, et al. *J Cell Sci.* 2014, 127, 4111-4122
- 6) O'Regan L, et al. *Cell Div.* 2007, 2, 25
- 7) Hayward D.G. *Cancer Cell.* 2006, 237, 155-166
- 8) Zhou W, et al. *Cancer Cell.* 2013, 23, 48-62