

東京工業大学広報センター長
大谷 清

細胞分裂をひきおこす分子を解明

— 癌や染色体異常の原因究明と治療に貢献 —

【要点】

- ・ 卵成熟／分裂期促進因子（MPF）の真実の姿を明らかにし、定説を覆す
- ・ 2001年ノーベル医学生理学賞の主題の一つについて再考を提起

【概要】

東京工業大学大学院生命理工学研究科の岸本健雄教授らの研究グループは、細胞分裂の引金となる「MPF」（卵成熟／分裂期促進因子、用語1）の分子実体を突き止めた。従来、タンパク質リン酸化酵素「Cdk1」（サイクリンB-Cdk1、用語2と3）がMPFの実体とされていたが、同研究グループはそれだけでは不十分で、「Gwl」（グレイトウォール、用語4）という別のリン酸化酵素も必要であることを明らかにした。

これはMPFの分子実体について、その命名以来40年を経ての決着である。またMPFの分子実体はCdk1とする発見が2001年ノーベル医学生理学賞の主題の一つだったため、ノーベル賞に立脚した通念に再考と改訂を求める成果である。

Gwlはタンパク質リン酸化酵素に拮抗するタンパク質脱リン酸化酵素を抑える機能を持つ。細胞分裂ではもっぱらタンパク質リン酸化酵素が着目されてきたが、今回の発見はそれとは逆の効果を持つタンパク質脱リン酸化酵素の検討を促している。この視点の転回は、癌や染色体異常の原因究明と治療にインパクトを与えるものである。

この研究成果は、英国の科学誌「ネイチャー・コミュニケーションズ」に9月11日付けでオンライン掲載された。

●背景

MPFは1971年に、増井禎夫トロント大学名誉教授（1998年ラスカー賞受賞者）によってカエル卵で命名されたものである。ところが、1980年代初頭にMPF

はヒトを含む真核細胞に普遍的な細胞分裂の引金であることが判明し、1980年代末にその分子実体は Cdk1 と称されるタンパク質リン酸化酵素（キナーゼ）であるとされた。

この一連の発見は、1990年代における細胞周期研究（用語5）のビッグバンをもたらし、2001年ノーベル医学生理学賞（リーランド・ハートウェル〈L. Hartwell〉、ティモシー・ハント〈T. Hunt〉、ポール・ナース〈P. Nurse〉）が受賞の主題の一つとなった。

●研究成果

岸本教授らの研究グループは、MPF と Cdk1 を同義とすることについては、機能的あるいは定量的解析にもとづいて、従来から疑問を呈していた。

すなわち、細胞から核を除いた場合、Cdk1 は正常に活性化するにも拘わらず、MPF は出現しないこと；あるいは、Cdk1 だけで分裂期をひきおこすには、MPF 中の Cdk1 よりも一ケタ高い活性を必要とすることを、以前に見出していた。これらから、MPF には、Cdk1 に加えて、核内にある未知の分子が必須と考えられた。しかし、この核内分子の本体は長らく不明であり、その解明は岸本教授らにとっては30年来の懸案であった。

ところが、近年、他の研究グループにより Gwl の解析が進み、それが核内に存在して Cdk1 に密接に関わることが明らかにされた。

そこで岸本教授らの研究グループは Gwl に着目し、MPF に必須の核内分子の本体は Gwl であり、Gwl が共存すれば Cdk1 の必要量が一ケタ低くてすむことを、このたび実験的に証明した。この事実は、MPF は Cdk1 と Gwl の両方によって構成されていることを示している。

●発見の意義とインパクト

今回の発見は、MPF の分子実体について、増井禎夫による命名以来40年を経たの落着となる解答である。これは、既に確立した通念に抗して新たな分子の必要性を示すものであり、ノーベル賞に立脚した常識に再考を求め、細胞周期研究の原点について教科書の改訂を促すものである。

Gwl は、キナーゼに拮抗する作用をもつタンパク質脱リン酸化酵素（フォスファターゼ）を抑える機能を持つ。細胞分裂では、従来、もっぱらキナーゼが着目されてきたが、今回の発見は、それと逆の効果を持つフォスファターゼへの着目を促している。これは、細胞分裂について、キナーゼとフォスファターゼのバランスによる制御という新たな視点もたらすものである。

癌や染色体異常の発症は細胞分裂の不具合に起因するため、細胞分裂を引き起こす MPF の実体が正確に理解できたことは、これらの病気の原因究明とより有効な治療法の開発に威力を発揮するに違いない。

【用語説明】

- (1) MPF（卵成熟／分裂期促進因子；maturation/M-phase-promoting factor）
……………元来、卵成熟誘起ホルモンの卵外からの作用を卵細胞質

内で仲介して、卵成熟をひきおこす（細胞周期の観点からは分裂期の開始と同等）因子（「卵成熟促進因子」）として同定された。その後、この因子は、単に卵細胞に限らず、体細胞も含めた全真核細胞に普遍的に分裂期をひきおこすことが判明した。これにより、略称は同じMPFのままで、「分裂期促進因子」へと改称された。

（2）タンパク質リン酸化酵素（プロテインキナーゼ） ……タンパク質中のセリン、トレオニン、チロシン残基にリン酸基を導入する酵素の総称。ヒト・ゲノム中には数百種が存在。このリン酸基の導入により、タンパク質の酵素活性や細胞内局在等が制御される。逆の作用をもつのが、タンパク質脱リン酸化酵素（プロテインフォスファターゼ）。

（3）Cdk1（サイクリンB-Cdk1） ……サイクリンBとCdk1（Cdc2に同じ）の複合体からなるタンパク質リン酸化酵素。分裂期の開始と進行を統御している。本稿では、Cdk1と略称。

（4）Gwl（グレイトウォール、Greatwall kinase） ……分裂期の正常な進行に必要なタンパク質リン酸化酵素の一つ。Cdk1によって活性化され、Cdk1によるリン酸化部位を脱リン酸化するフォスファターゼを抑える機能をもつ。ショウジョウバエで最初に見出され、核内に存在する。Gwlと略称する。

（5）細胞周期 ……細胞の複製をもたらす一連の過程。染色体DNAを倍加するS期（DNA複製期）、倍加された染色体DNAを二つの娘細胞に均等に分離分配するM期（分裂期）、および両期の間にあるG1期・G2期から構成される。

【問い合わせ先】

東京工業大学 大学院生命理工学研究科 生命情報専攻教授 岸本健雄

Email: tkishimo@bio.titech.ac.jp

TEL: 045-924-5723

FAX: 045-924-5738