

## 平成 21 年度 がん特定領域研究 若手共同研究報告書

研究課題名： 紡錘体チェックポイントと Wnt シグナル経路の細胞周期に応じたクロストーク

若手研究代表者（申請者）： 宮本 達雄  
所属研究機関： 広島大学 原爆放射線医科学研究所  
放射線ゲノム疾患研究分野  
共同研究者： 菊池 浩二  
所属研究機関： 大阪大学大学院 医学研究科  
分子病態生化学

### 研究成果概要

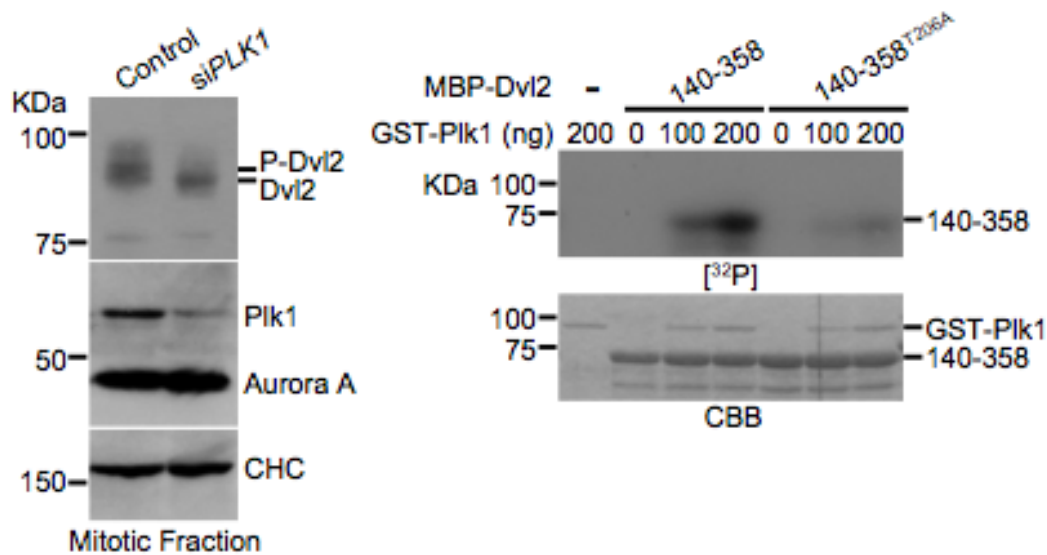
紡錘体チェックポイントの破綻と Wnt シグナル経路の異常は、いずれも発癌過程の重要なイベントである。これまでに紡錘体チェックポイント分子 **BubR1** が、Wnt シグナル経路分子であり微小管プラス端集積分子でもある **APC** と動原体上で物理的に相互作用して染色体分配を制御することが知られている。しかし、紡錘体チェックポイント分子と Wnt シグナル経路分子の細胞周期を通じたクロストークの分子機構に関する研究は立ち遅れている。

本研究課題では、分裂期に Wnt シグナル経路分子 **Dvl** がリン酸化修飾を受けるとの知見と **BubR1** 欠損細胞（染色分体早期解離（PCS）症候群患者細胞）における Wnt シグナル経路の活性化に着想を得て、**Dvl** の細胞周期動態に対する **BubR1** の役割を検討することにした。

### 研究結果：

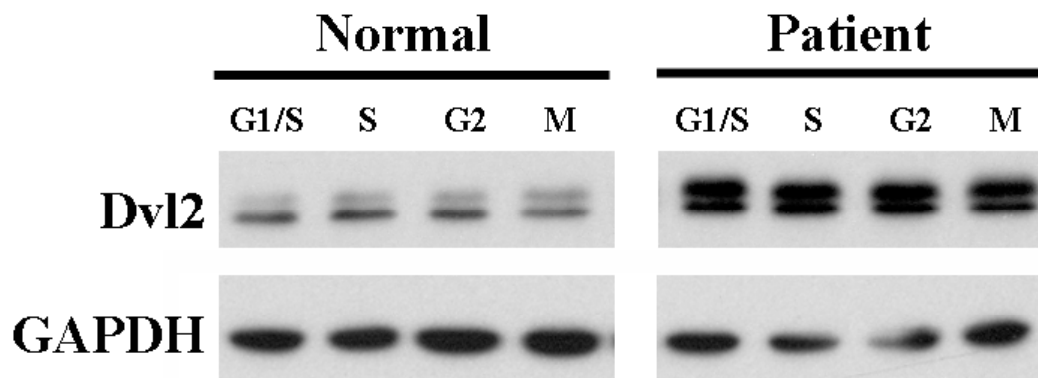
（1） 分裂期キナーゼ **Plk1** は **Dvl** をリン酸化する。

HeLaS3 細胞を用いた実験から、**Dvl2** が分裂期において分裂期キナーゼのひとつである **Plk1** と結合し、**Plk1** ノックダウン細胞において **Dvl2** の分裂期特異的なリン酸化が消失することを見出した。また、**Plk1** は *in vitro* において **Dvl2** の 206 番目のスレオニンをリン酸化した。



- (2) PCS 症候群患者細胞では、Dvl の細胞周期依存的なリン酸化動態が消失する。

正常細胞において、G1 期から分裂期への進行に伴って Dvl のリン酸化レベルが亢進する。しかし、PCS 症候群患者細胞では Dvl リン酸化の細胞周期依存性の振動が失われ、恒常的なリン酸化状態にあることが示された。



考察：最近、申請者の所属する研究室で BubR1 は間期中心体に存在しており、分裂期キナーゼ Plk1 の活性を抑制することを明らかにしている。PCS 症候群患者細胞において Plk1 は細胞周期を通じて活性化しており、その基質である Dvl は恒常的なリン酸化状態にあることが本研究で示された。今後、Dvl リン酸化が果たす細胞内機能が明らかになることで、発癌過程における紡錘体チェックポイントと Wnt シグナル経路のクロストークの理解が進むと考えられる。