

4月28日 (9:10~9:50)

細胞の増殖と非増殖：神経細胞はなぜ増殖しないか？

中山 敬一 (九州大学生体防御医学研究所細胞学部門教授)

神経細胞等の多くの増殖能を喪失した細胞では、細胞周期は必ず G1 後期 (概念上 G0 と表す) に停止しており、S 期に進行する能力を失っている。この細胞周期における G1-S 期移行は、細胞の増殖と分化を決定する上で最も重要な点の一つであり、正の制御因子サイクリン E と負の制御因子 p27 によって調節されている。サイクリン E も p27 もユビキチン依存性蛋白分解によってその発現量が調節されている。私達は F-box タンパク質である Skp2 がサイクリン E や p27 に結合し、ユビキチン化を促進して分解に導くことを見出した。Skp2 は Skp2・Skp1・Cul1・Rbx1 から構成される SCF 複合体型ユビキチンリガーゼ (SCF/Skp2) の基質認識コンポーネントである。私達はこの複合体の生理的役割を調べるために、Skp1、Cul1、Skp2 のノックアウトマウスを作製した。Skp1^{-/-}と Cul1^{-/-}は胎生 6.5 日で致死となり、細胞内にはサイクリン E の過剰蓄積を認めた。Skp2 ノックアウトマウスは生存可能であるが、成長が遅延しており、細胞内に多量のサイクリン E と p27 の蓄積を認めた。さらにサイクリン E の周期的変動が失われて、持続的高発現状態になっていた。Skp2^{-/-}細胞では核が巨大化して多倍数体化しており、中心体の過剰複製が認められた。次に私達は Skp2/p27 ダブルノックアウトマウスを作製して、サイクリン E の過剰発現のみが起こる状態を作り出した。驚いたことに Skp2/p27 ダブルノックアウトマウスでは、染色体多倍数体化や中心体過剰複製等の細胞学的異常は全て消失した。これらのことから、単にサイクリン E の過剰だけでは染色体多倍数体化や中心体過剰複製等の異常は起こらず、これらは p27 の過剰蓄積に依存していることが結論された。これらの異常は、p27 の発現量が正常では低い G2-M 期に p27 が大量に存在するため、サイクリン B/CDC2 活性が抑制されて M 期に進行できず、再び S 期を繰り返すことにより細胞が endoreduplication を起こすことが示された。