

細胞分裂期における二つの微小管形成機構の時空間的制御メカニズム

Spatio-temporal Regulation of Two Mechanisms of Microtubule Assembly in Mitosis

東北大学 杉本 亜砂子

微小管は細胞周期にしたがってダイナミックな制御を受け、細胞分裂期になると特殊な微小管構造である紡錘体を形成する。分裂期の主要な微小管形成中心は中心体であるが、凝縮した染色体も微小管形成能を持つことが知られている。紡錘体構築においては、これら二つの「場」での微小管形成が時空間的に厳密に制御されている必要があるが、その分子メカニズムについては不明な点が多い。 これまでにわれわれは、線虫初期胚において従来から知られていた γ -チューブリン (TBG-1) 依存的な微小管 (TBG-1 微小管) に加えて、Aurora A キナーゼ (AIR-1) を必要とする γ -チューブリン非依存的微小管 (AIR-1 微小管) が存在することを新たに発見した (Motegi, et al., *Dev Cell*, 2006)。本研究では、われわれが見いだした AIR-1 微小管の形成機構を明らかにするとともに、TBG-1 微小管と AIR-1 微小管が協調して紡錘体を構築するための時間的・空間的制御機構を解明することをめざした。

まず、ライブイメージングと RNAi による遺伝子機能破壊解析によって、凝縮した染色体依存的に形成される微小管に寄与しているのは AIR-1 微小管のみであり、TBG-1 微小管は不要であることを明らかにした。このことは、TBG-1 微小管と AIR-1 微小管は紡錘体形成について異なる時空間制御を受けていることを示している。

AIR-1/Aurora A は多細胞生物で進化的に保存されたタンパク質リン酸化酵素 (キナーゼ) あり、自己リン酸化により活性化されることが知られている。そこで、微小管形成における AIR-1 キナーゼ活性の重要性について検討した。リン酸化型 (活性型) AIR-1 のみを認識する抗体を作成し細胞内局在を調べたところ、興味深いことに、活性型 AIR-1 は中心体の中心部のみに局在し、凝縮した染色体周辺や中心体近傍の微小管上には不活性型 AIR-1 が局在していることが示された。さらに、キナーゼ活性を持たない変異型 AIR-1 を線虫胚で発現させてその機能をライブイメージングにより解析した結果、染色体依存的微小管形成や微小管上への局在に AIR-1 キナーゼ活性は必要ないことが明らかとなった。一方、以前から知られていた AIR-1/Aurora A の機能の一つである中心体成熟には AIR-1 キナーゼ活性は必須であった。これらの結果から、活性型 AIR-1 と不活性型 AIR-1 のバランスが紡錘体形成とその挙動に重要であると推測された。

本研究により、キナーゼ活性に依存しない Aurora A の機能がはじめて明らかとなった。このようなキナーゼ活性依存的・非依存的な機能を持つ「二面性」キナーゼタンパク質は他にも存在する可能性が高いと考えられる。