

27V-am06S

Src の異常な活性化が細胞分裂異常を誘導する新規機構の解明

○堀内 麻利安¹, 久家 貴寿¹, 齊藤 洋平¹, 朝長 毅², 中山 祐治¹ (¹京都薬大, ²医薬基盤健康研)

【背景・目的】がん細胞では、細胞分裂異常が高頻度で発生しており、その結果、染色体異常が生じる。これまでに我々は、がん原遺伝子産物である Src チロシンキナーゼの異常な活性化が、細胞分裂異常の原因になることを報告している。本発表では、Src が細胞分裂異常を誘発する仕組みについて、生細胞観察法やプロテオーム解析を使って、詳細に調べた結果を報告する。

【方法・結果】HeLa S3 細胞に恒常的活性型 Src (v-Src) を誘導発現させ、生細胞観察を行った。約 4 割の細胞では、細胞質分裂の途中で異常が発生し、二核細胞などが生じた。一方で、約 3 割の細胞では、姉妹染色分体の分離が始まる前に、細胞分裂中期から間期 (G1 期) へと細胞周期が進行した。後者の現象は、細胞分裂中期のチェックポイントが、v-Src によって阻害された可能性を示唆している。この可能性を検証するために、v-Src 発現細胞を、細胞分裂中期チェックポイントを活性化することのできる Eg5 阻害剤 (STLC) で処理した。v-Src 発現細胞では、STLC で処理しても、一時的にしか分裂中期で細胞周期が停止せずに、G1 期へと細胞周期が進行した。Csk のノックダウンで、内在性の Src を異常に活性化させた場合でも、細胞分裂期中期チェックポイントが阻害されることが示唆された。リン酸化プロテオーム解析を使い、v-Src によってリン酸化される細胞分裂期制御タンパク質を同定することにも成功した。

【考察】本結果は、異常に活性化した Src が細胞分裂制御タンパク質をリン酸化することで、分裂中期チェックポイントの異常、細胞分裂異常を引き起こすことを示唆している。これは、がんにおいて染色体異常が発生する一つの仕組みであると考えられる。