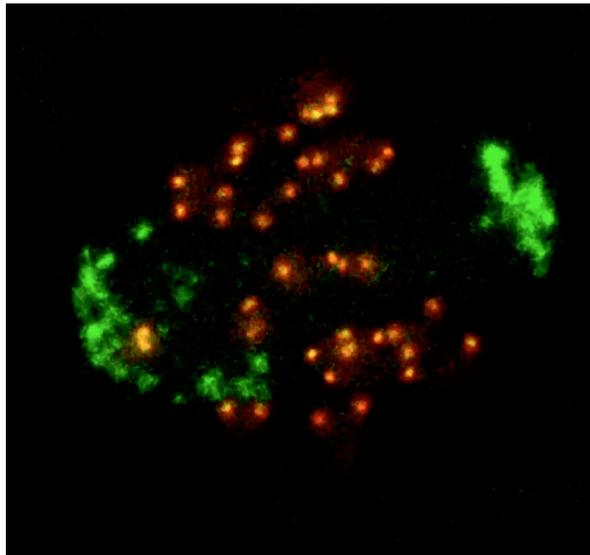


PLK1 が卵母細胞の成熟に果たす役割

2015年2月10日

細胞分裂において最も重要なイベントの一つは染色体の分配、すなわち遺伝情報の分配である。複製された染色体が正確に等分されなければ、子孫細胞に様々な不具合が生じ得る。特に、次世代に遺伝情報を引き継ぐ生殖細胞においては染色体分配が正確に行われる必要があるが、意外にも、卵母細胞ではその異常頻度が高い。リン酸化酵素の一種 PLK1 (Polo-like Kinase 1) は、体細胞の細胞分裂に様々な機能を果たしていることが知られるが、哺乳類生殖細胞における役割は未解明な点が多かった。

理研 CDB の北島智也チームリーダー (染色体分配研究チーム) らは、マウスの卵母細胞をモデルにした研究で、PLK1 が紡錘体と染色体の結合を安定化するなど、細胞分裂の進行に重要な役割を果たすことを明らかにした。体細胞分裂で見られる機能に加え、生殖細胞に特有の機能も持つことが示唆された。この研究は、チェコ共和国の Institute of Animal Physiology and Genetics、ドイツの EMBL などと共同で行われ、*PLOS ONE* 誌に1月6日付けで発表された。



ムービー：卵母細胞の減数第一分裂において、PLK1 (緑) は MTOC と動原体 (赤) に局在する。第一分裂後期には紡錘体ミッドゾーン (中央領域) に集積する。

生殖細胞の分裂は体細胞の分裂とは大きく異なり、2回の分裂を経て染色体が半減することから減数分裂と呼ばれる。また、哺乳類の卵母細胞では減数第一分裂の前期で一旦長期中断し、後に分裂が再開することが知られる。今回北島らは、PLK1 の機能阻害と詳細なライブイメージングを組み合わせ、卵母細胞における PLK1 の機能を探った。

まず、PLK1 の局在を 4D ライブイメージングで解析したところ、分裂前期では細胞質に分散していたが、核膜の崩壊に先立って微小管形成中心 (Microtubule organizing center; MTOC) に局在し、活性化することが確認された。そこで PLK1 を薬物によって阻害すると、核膜の崩壊と染色体の凝集が大幅に遅延し

た。核膜の崩壊と染色体の凝集は減数分裂の再開を意味する。減数分裂の再開には別のリン酸化酵素 CDK1 が必要であり、PLK1 はその活性化を担うことが知られていた。今回彼らが詳しく解析した結果、PLK1 は CDK1 を活性化するだけでなく、別の経路でも核膜崩壊を制御していることが示唆された。また、PLK1 は MTOC の形成にも寄与し、核膜崩壊後の正常な紡錘体形成に必要であることが示された。

PLK1 を阻害した場合、分裂中期における染色体の整列にも異常が見られた。その原因を探ると、動原体の機能に必要な BUBR1 のリン酸化が減少しており、微小管に結合していない動原体（染色体上の微小管結合部位）が大幅に増加していた。正常な状態では PLK1 が核膜崩壊後に動原体に局在していたことから、PLK1 は動原体と微小管の結合を安定化していると考えられた。

通常、染色体の整列に異常が生じると、チェック機構である SAC (spindle assembly checkpoint) が活性化し、分裂中期から後期に進行できない。実際、PLK1 を阻害した卵母細胞では細胞分裂が中期で停止していた。詳しく調べると、PLK1 は後期への進行に必要な APC/C (anaphase promoting complex/cyclosome) を阻害する EMI1 の分解にも働いていた。また、体細胞分裂とは異なり、SAC を阻害しただけでは分裂周期が再開しないことから、PLK1 による APC/C の活性化が後期への進行に必須であることが示された。さらに、彼らの実験は、APC/C が活性化されて分裂後期に入った後も、PLK1 が染色体の分離や染色体凝集の維持、細胞質分裂に寄与していることを示していた。

今回の研究により、PLK1 は、微小管重合の促進や微小管と動原体の結合安定化など、体細胞分裂で知られる一連の機能を卵母細胞でも果たしていることが示された。さらに、卵母細胞では、PLK1 が APC/C の機能的活性化に必須であるなど、体細胞との違いも見られた。北島チームリーダーは、「PLK1 は卵母細胞においても、あらゆるイベントに役割を果たす「主役」の一つであることが分かりました。ただ、その役割や貢献度は体細胞分裂におけるそれとは少し異なるようです。最近の共同研究からは、卵母細胞の動原体には Meikin という PLK1 のパートナーがおり、減数分裂特異的な動原体機能を果たしていることが分かりました*。卵母細胞は特有の「名脇役」を揃え、主役である PLK1 の役割や貢献度を調整することで、減数分裂という特徴的な細胞分裂を達成しているのではないのでしょうか。」と語った。

* Kim et al, *Nature* (2014) doi:10.1038/nature14097