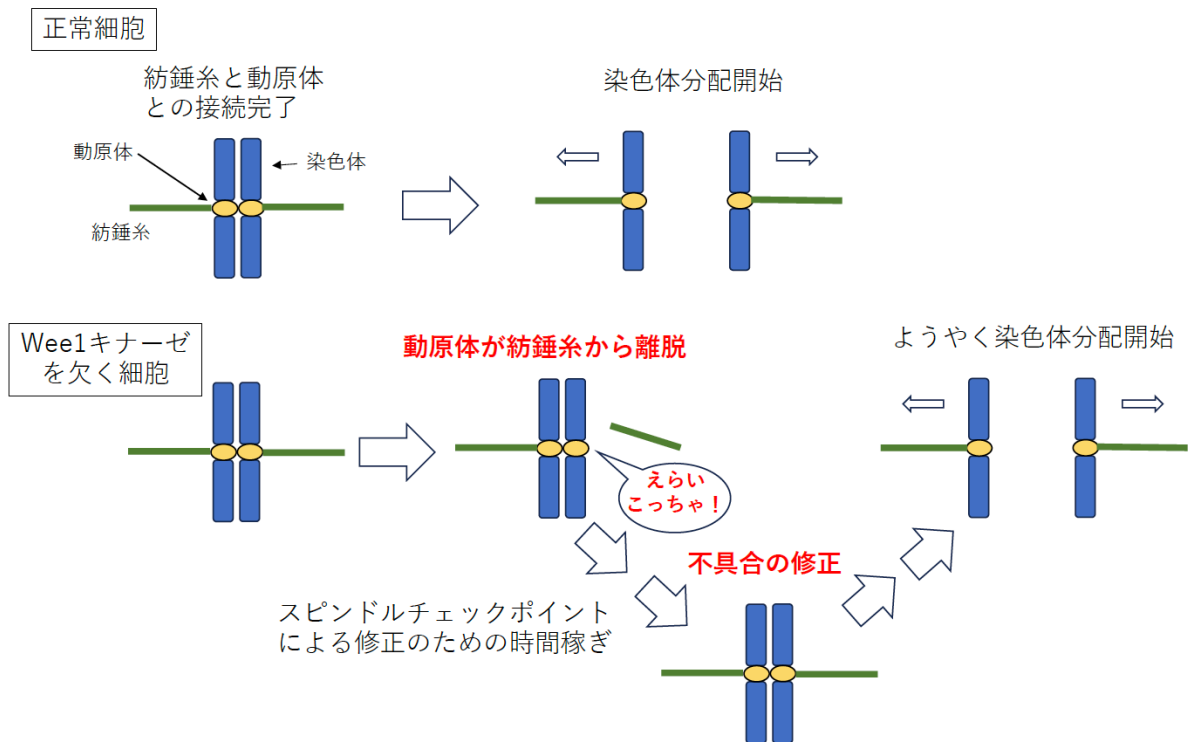


# Wee1 キナーゼの新たな機能の発見

## —抗癌剤治療の新基軸の提言—

京都大学大学院生命科学研究科 松本智裕 教授、高堂将広 同研究員、国立研究開発法人情報通信研究機構 (NICT) みらい ICT 研究所 近重裕次 研究マネージャー (研究当時、現：同嘱託)、山本孝治 同研究員らの研究グループは、Wee1 キナーゼが動原体と紡錘糸との接続を安定化することで、染色体の均等分配に重要な機能を果たすことを見出しました。Wee1 キナーゼは、細胞の成長、DNA の複製・修復が完了するまで有糸分裂の開始を遅らせることが約 50 年前から知られていました。今回の研究では、酵母の生細胞を顕微鏡観察することにより、Wee1 キナーゼを欠く細胞では、動原体が紡錘糸から頻りに離れてしまうこと、さらに、この不具合の修正のために、スピンドルチェックポイントと呼ばれる監視機構による“時間稼ぎ”が必要であることが新たに分かりました。Wee1 キナーゼの阻害剤は、抗癌剤として注目されています。今回の研究結果を応用することにより、Wee1 阻害剤に過敏な癌細胞を選択したり、他の薬剤と組み合わせたりすることで、より効果的な抗癌剤療法を開発できることが期待されます。本成果は、2024 年 1 月 3 日に英国の国際学術誌 *Open Biology* にオンライン掲載されました。



## 1. 背景

Wee1 キナーゼは、細胞の成長、DNA の複製・修復が完了するまで、有糸分裂期の開始を遅らせる細胞周期制御因子です。これは学部生向けの教科書にも必ず記述されています。興味深いことに、我々は Wee1 キナーゼを欠く細胞が生存するためには、スピンドルチェックポイントが必要であることを見出しました。スピンドルチェックポイントが有糸分裂期の最中に働く監視機構であることを考えると、この発見は Wee1 キナーゼが有糸分裂期の最中に新たな機能を果たすことを示唆していました。(図 1 参照)。この点を明確に示すため、研究プロジェクトを開始しました。

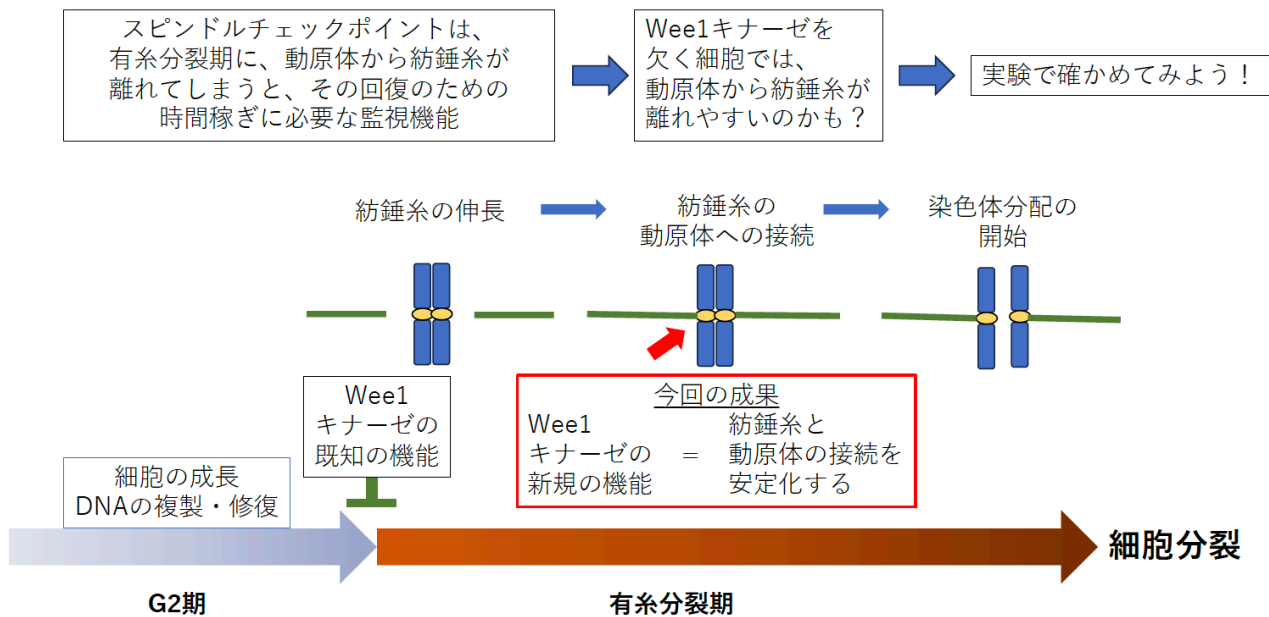


図 1 : Wee1 キナーゼの既知の機能と新規の機能

## 2. 研究手法・成果

このプロジェクトでは、紡錘糸を構成するタンパク質と動原体を構成するタンパク質とに、それぞれ蛍光標識を施し、生きた細胞を顕微鏡下で観察するという単純な研究手法が用いられました。そして、有糸分裂期に注目して、多くの細胞を観察した結果、約 30% の Wee1 キナーゼを欠く細胞で、動原体から紡錘糸が離れてしまう不具合が起こることが確認できました。さらに、Wee1 キナーゼとスピンドルチェックポイントの両者を欠く細胞では、不具合を修正できないまま、染色体分配が起こってしまうため、細胞分裂を経て、染色体数が大きく異なる 2 つの娘細胞を生み出してしまうこともわかりました。

## 3. 波及効果、今後の予定

このプロジェクトの最大の収穫は、Wee1 キナーゼが染色体の均等分配において極めて重要な役割を果たすことを示したことです。これは、Wee1 キナーゼが発見されて以降、約 50 年間にわたって見過ごされていたことです。今後は、Wee1 キナーゼが新規機能を果たすための仕組みを解明することが是非ともチャレンジしたい課題です。Wee1 キナーゼの阻害剤 (例えば Adavosertib) は、抗癌剤として注目されています。Wee1 キナーゼを阻害することにより、DNA の複製・修復が完了する前に有糸分裂期が開始されてしまい、その結果として細胞死を引き起こすことが予測されるからです。今回の成果により、Wee1 キナーゼを阻害すると、有糸分裂期の最中に、動原体から紡錘糸が離れてしまう不具合が起こることが予測できます。この不具合の修正に

必要なスピンドルチェックポイントの阻害剤を併用すれば、Wee1 キナーゼ阻害剤の効果がより向上することが期待できます。また、一部の癌細胞では、そもそもスピンドルチェックポイントの機能が低下している可能性があります。このような癌細胞は、Wee1 キナーゼ阻害剤に対して高い感受性を示すことも期待できます。

#### 4. 研究プロジェクトについて

●日本学術振興会、研究課題名「セントロメア崩壊：その機序の解明」・課題番号 20K06485

##### <論文タイトルと著者>

タイトル：Fission yeast Wee1 is required for stable kinetochore-microtubule attachment (分裂酵母の Wee1 は動原体とマイクロチューブルとの安定な接続に必要である)

著者：高堂将広、山本孝治、近重裕次、松本智裕

掲載誌：Open Biology DOI：10.1098/rsob.230379