



Title	Cdc25A is a novel type of mammalian cdc25 phosphatase expressed in G1 phase of the cell cycle
Author(s)	神野, 茂樹
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38179
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	じん の しげ き 神 野 茂 樹
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 10614 号
学位授与年月日	平成5年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科生理系専攻
学位論文名	Cdc25A is a novel type of mammalian cdc25 phosphatase expressed in G1 phase of the cell cycle (細胞周期 G1 に発現する cdc25 類似脱リン酸化酵素の存在)
論文審査委員	(主査) 教授 岡山 博人 (副査) 教授 杉野 明雄 教授 平野 俊夫

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

細胞周期の制御機構の理解は、細胞内情報伝達系の理解と共に、細胞増殖ならびに細胞癌化機構の解析に重要である。細胞の増殖は G1, S, G2, M 期と続き、主に G1 期と G2 期で制御されている。即ち細胞の増殖/分化の方向性の決定は G1 期に、DNA 複製や修復の完了にリンクした細胞質分裂の開始の決定は G2 期に行われる。このうち G2 期の制御機構については近年分裂酵母の研究を通して良く理解されるようになってきた。

分裂酵母において、G2/M 期の移行には活性型 cdc2 キナーゼが必須である。通常 cdc2 キナーゼは weel キナーゼにより15番目のチロシン残基のリン酸化を受けて不活性化されている。ところが分裂の準備が完了すると、cdc25 脱リン酸化酵素によりこの残基が脱リン酸化され、cdc2 キナーゼが活性化し G2/M 期の移行が起こる。高等動物細胞においても cdc2, cdc25, weel 各ホモログが相次いで単離され、分裂酵母と同様の制御機構が G2/M 期移行に存在していることが示された。こうして cdc25 脱リン酸化酵素は重要な mitotic inducer と理解されている。今回私は高等動物における新たな cdc25 様制御因子の探索を行った。

(方法ならびに成績)

対数増殖期の正常ラット腎線維芽細胞 (NRK) より作製した pcD2 cDNA 発現ライブラリーを、分裂酵母の cdc25 温度感受性突然変異株を宿主とした異種間遺伝子相補試験によりスクリーニングして2種の cdc25 ホモログを単離した。この遺伝子はヒトで知られている3種の cdc25 遺伝子 (A, B, C) の内の A タイプ、及び B タイプとそれぞれアミノ酸レベルで84%, 78%のホモロジーを持ち、これらのラットホモログであることが解った。この内、cdc25A 遺伝子は、分裂酵母 cdc25 突然変異株を cdc25B 遺伝子より効果的に相補する事ができた。その発現パターンをノザン及ウェスタンブロット法により調べたところ、意外な事に RNA, 蛋白ともその発現は G1 初期に特異的であった。G2 期に発現の見られないことは、この cdc25A 脱リン酸化酵素が cdc25B や cdc25C とは異なり mitotic inducer ではないことを示している。このことは株化された NRK 細胞のみならず、ヒト正常線維芽細胞 (KD), ラット胎児線維芽細胞などの初代培養系細胞でも同様であった。

(総 括)

G1/S 期移行の制御機構は、G2/M 期移行の制御機構ほど解っているわけではない。酵母においては cdc2 キナーゼが、両移行期とも制御している事が知られているが、高等動物細胞では cdc2 キナーゼは、その発現のパター

ン、突然変異体の形質から、G2/M期の移行にのみ働いていると考えられている。今回私は、分裂酵母内でcdc25A脱リン酸化酵素がcdc2キナーゼを良い基質とするにもかかわらず、その発現はG2期ではなく、G1初期に特異的であることを明らかにした。このことは、G1/S期の移行においてもG2/M期の移行と類似の制御機構が存在していることを強く示唆する。事実、最近cdk2やcdk4といったG1/S期に発現するcdc2関連キナーゼが単離され、cdc2と高いホモロジーを持つだけでなく、その活性を制御するチロシン残基（cdc2におけるcdc25酵素のターゲット）を必ず保持していることが報告された。これらのことからcdc25A脱リン酸化酵素は、G1/S期の制御を担うこうしたcdc2関連キナーゼの活性を制御し、G1期からS期への移行に重要な役割を担っているものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

元来G2期で働く細胞分裂促進因子として分裂酵母で同定されたcdc25フォスファターゼが動物細胞では3種存在するが、本研究は、このうちのcdc25Aと呼ばれるフォスファターゼがG1期で特異的に発現する新しいタイプのcdc25フォスファターゼであることを明らかにしたものである。cdc25フォスファターゼは、cdc2キナーゼの15番目のチロシン残基の脱リン酸化を触媒し、キナーゼを活性化することにより細胞分裂を開始させるG2期制御因子である。動物細胞には3種類のcdc25関連フォスファターゼが存在するが、各々の機能は明らかではない。このうち、2種のフォスファターゼはG2期に特異的に発現し、分裂酵母で発見されたcdc25フォスファターゼに対応すると考えられている。今回、残りの1種が、G1期で特異的に発現される新しいタイプのcdc25であることが本研究によって示された。

これは非常に複雑な高等動物のG1期制御機構の解明に貴重な手掛かりを与えるものと考えられる。よって、本研究は、学位論文に値するものと認める。