

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	高堂 将広
論文題目	分裂酵母Wee1キナーゼの動原体と微小管の接続における新規機能の解析		
(論文内容の要旨)			
<p>Wee1キナーゼは、Cdk1 / Cdc2キナーゼをリン酸化することにより細胞周期のM期(有糸分裂期)の開始を抑制する機能をもつ。この機能は、真核生物において高度に保存された細胞周期制御メカニズムである。分裂酵母<i>Schizosaccharomyces pombe</i>ではWee1を欠損するとM期の開始が早まるが、致死でないことが知られている。</p> <p>本研究ではWee1を欠損した細胞の生存がM期の監視機構であるスピンドルチェックポイントに依存することを示した。M期の開始が早まる他の変異株ではこの依存性は見られなかったため、スピンドルチェックポイント依存的な生存はWee1欠損細胞に特異的である。すなわち、Wee1にはこれまでに知られているM期開始のタイミングの制御に加えて新規機能があることが示唆された。</p> <p>生細胞におけるタイムラプス観察により、Wee1を欠損するM期細胞の約30%でスピンドル微小管から外れた動原体が観察された。このような動原体は一過的に出現し、やがてスピンドル微小管に捕捉されるが、それまで姉妹染色分体の分離は起こらなかった。また、Wee1欠損細胞では、スピンドル微小管に未接続の動原体上に局在するスピンドルチェックポイントタンパク質Mad2の集積が観察された。この集積は、スピンドルチェックポイントの活性化を示唆するものである。さらに、Wee1とスピンドルチェックポイントの両者を欠損する細胞では、染色体の均等分配が著しく損なわれ、その結果、DNA含量が異常な細胞が多数、生成することを確認した。</p> <p>以上の結果より、Wee1タンパク質はM期においてスピンドル微小管と動原体の接続の安定性に関わることが明らかとなった。それゆえ、Wee1を欠損する細胞が染色体を均等に分配して生育するためには、スピンドル微小管と動原体の接続が完了するまで、スピンドルチェックポイントの活性化によって姉妹染色分体の分離を遅延させることが必要であると考えられる。Wee1阻害剤は、抗がん剤として活発に研究されている。本研究で得られた知見を応用することにより、Wee1阻害剤に過敏ながん細胞を選択したり、他の薬剤と組み合わせたりすることで、より効果的な抗がん剤療法を開発できることが期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

Wee1キナーゼは、生物種を越えて広く保存された細胞周期制御因子であり、Cdk1/Cdc2キナーゼを抑制的にリン酸化することにより有糸分裂期の開始を遅延することが知られてきた。申請者は、分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe* では、Wee1を欠損した細胞の生存がM期の監視機構であるスピンドルチェックポイントに依存することを示した。この結果をもとに、Wee1にはこれまでに知られているM期開始のタイミングの制御に加えて、新たな機能があるものと予想した。

Wee1の新規機能を解明するために、申請者は、まず、生細胞におけるタイムラプス観察を行い、Wee1を欠損するM期細胞の約30%において、動原体がスピンドル微小管から外れることを見出した。次に、Wee1欠損細胞では、スピンドルチェックポイントタンパク質Mad2が集積することを示し、スピンドルチェックポイントの活性化を確認した。さらに、Wee1とスピンドルチェックポイントの両者を欠損する細胞では、染色体の均等分配が著しく損なわれ、その結果として、DNA含量が異常な細胞が多数、生成することを確認した。

これらの結果より、申請者は、Wee1の新規機能は、M期においてスピンドル微小管と動原体の接続の安定性することであり、さらに、Wee1欠損細胞が染色体を均等に分配して生育するためには、スピンドル微小管と動原体の接続が完了するまで、スピンドルチェックポイントの活性化によって姉妹染色分体の分離を遅延させること必要であると結論した。以上の成果に加えて、申請者は、Wee1キナーゼのこの新規機能を担う基質の探索についても議論した。最後に、目下、活発に研究されているWee1阻害剤を用いた抗がん剤療に対して、その改良、あるいは開発のために、本研究で得られた知見が貢献できる点についても言及した。

本論文は優れた論理構成によって一貫性をもって記述されており、申請者の生命科学に関する高度で幅広い学識と研究能力、そして生命科学の理解と発展に繋がる新しい発見を示す内容となっている。以上のことから、本論文を博士(生命科学)の学位論文として高い価値があるものと認めた。
なお、令和6年2月6日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行なった結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日