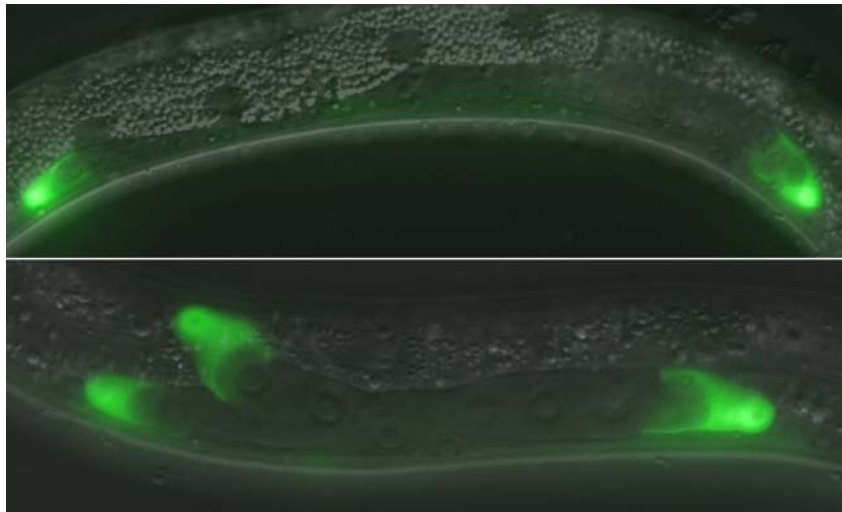


## CycE/CDK2 が静止期細胞の分化を抑制している

平成 19 年 5 月 7 日

細胞の分裂と分化は対照的な関係にある。通常、分裂中の細胞は未分化な状態を保ち、最終分化を遂げた細胞はもはや分裂しない。細胞周期を調節する因子として cyclin や cyclin と結合して機能する CDK (cyclin-dependent kinase)、CDK の阻害因子である CKI などが知られるが、これらの分子は細胞分化の制御にも関与している。しかし、静止期の細胞（分裂も分化もしていない無活動状態の細胞）において、これらの分子がどのような役割を担っているのかは未解明のままだった。

理研 CDB の藤田正樹研究員（細胞運命研究チーム、澤斉チームリーダー）らは、線虫 *C.elegans* をモデルにした研究で、細胞周期調節因子の厳密な発現バランスが静止期細胞の未分化状態を維持していることを明らかにした。CycE/CDK2 の活性が未分化状態の維持に機能しており、かつ細胞分裂を誘導しないレベルに抑えられているという。この研究はオープンアクセスの科学誌、*PLoS One* に 5 月 2 日付けでオンライン発表された。



野生型および *cye-1* 変異体における DTC 細胞（緑）の様子。*cye-1* 変異体では過剰な DTC の形成がみられる。

線虫の生殖腺は Z1 および Z4 と呼ばれる一組の前駆細胞から形成される。これらの細胞は 2 回の分裂を経て 4 つの子孫細胞を生み出し、両端に位置する細胞(Z1.aa および Z4.pp)は DTC 細胞(distal tip cells)に分化する。DTC 細胞は胚の中を移動して U 字型の生殖腺を誘導する役割をもつ。藤田らはまず、*cye-1* 遺伝子（線虫の *cyclinE* ホモログ）を欠損する線虫では DTC 細胞が過剰に形成されることを発見した。過剰な DTC 細胞の由来を調べたところ、通常の DTC 細胞の姉妹細胞である Z1.ap および Z4.pa であることが明らかとなった。CyclinE は CDK2 と結合

して機能することが知られることから、*cdk-2* 遺伝子の機能欠損実験も行ったところ、*cye-1* 変異体と同様に DTC 細胞が過剰に形成されることが示された。

次に、*cye-1* および *cki-1* (CKI の線虫ホモログ) の局在を調べたところ、Z1 および Z4 の孫細胞で非対称に発現していることがわかった。*cye-1* の発現は通常静止期にある Z1.ap および Z4.pa 細胞で高く、*cki-1* の発現は DTC へと分化する Z1.aa および Z4.pp 細胞で高かった。さらに、*wrm-1* 遺伝子 ( $\beta$  catenin の線虫ホモログ) の温度感受性変異体を用いた実験で、*cye-1* と *cki-1* の非対称な活性が Wnt/MAPK 経路によって制御されていることが明らかになった。

続いて彼らは *cki-1* と *cye-1/cdk-2* の関係について解析を進めた。その結果、*cki-1* のみを欠損させると細胞分裂が過剰に起こるのに対し、*cye-1* または *cdk-2* の欠損が組み合わさると過剰分裂の表現型が抑制されることがわかった。このことから、*cki-1* は *cye-1/cdk-2* を阻害することで Z1.ap および Z4.pa 細胞の分裂を抑制していることが示唆された。

これらの結果を総合すると、*cye-1* は Z1.ap および Z4.pa 細胞において未分化状態を維持する機能をもっているが、同時に *cki-1* によって細胞分裂を誘導しないレベルに抑制されているといえる。また彼らは、表皮系幹細胞の一種 seam 細胞においても *cye-1* が分化を抑制していることを示しており、*cye-1* の分化抑制能は線虫において一般的である可能性が示唆される。また、澤チームリーダーは、「幹細胞の多くは静止期にあります。今回の *cye-1* のように、細胞周期調節因子が他の生物種においても幹細胞の未分化状態の維持に機能している可能性が考えられます」とコメントする。