

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		ホルモン前駆体プログネノロンの細胞分裂における機能解析			
研究テーマ (欧文) AZ		A role of pregnenolone in the cell division.			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓)トヨシマ	名)フミコ	研究期間 B	2010 ~ 2011 年
	漢字 CB	豊島	文子	報告年度 YR	2012 年
	ローマ字 CZ	Toyoshima	Fumiko	研究機関名	京都大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		京都大学ウイルス研究所・教授			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>プレグネノロンは、コレステロールの一次代謝産物であり、副腎皮質ホルモンや性ホルモンなどのステロイドホルモンの前駆体である。プログネノロンはホルモン前駆体としての生理機能以外にも、微小管に結合しその安定性に寄与することが報告されているが、その後の解析は途絶えている。本研究では、プログネノロンが HeLa 細胞の分裂期の紡錘体形成において、紡錘体極すなわち中心体の安定性に必要であることを明らかにした。プレグネノロンは、コレステロール側鎖切断酵素 Cyp11a1 によってコレステロールから産生される。HeLa 細胞において Cyp11a を siRNA によりノックダウンしたところ、紡錘体が多極化する現象を見出した。この異常は、siRNA 耐性の Cyp11a1 を発現した場合や、細胞培養液中にプレグネノロンを加えると回復したが、下流の代謝産物であるプロゲステロンや 17-OH-プレグネノロンでは回復しなかった。これらの結果は、プレグネノロンが紡錘体の多極化を防ぐ働きを持つことを示している。紡錘体の多極化の原因を解析した結果、中心体の複製異常は認められなかったが、通常は分裂後期で起こる中心小体の解離が分裂中期の早期に起こっていることが分かった。中心小体の解離は二段階のステップで行われる。すなわち分裂前期に起こる Polo-like-kinase 1 (Plk1) に依存した prophase pathway と、分裂後期でおこるセパレーズのタンパク質切断活性に依存した反応である。プレグネノロン欠失により引き起こされる中心小体の早期解離は、セパレーズの活性化を阻害しても抑制されないが、Plk1 を阻害すると抑制されたことから、プレグネノロンは Plk1 依存的な prophase pathway で機能していることが示唆された。Prophase pathway では、short shugoshin (sSgo1) が紡錘体極に局在し、中心小体接着因子が Plk1 によって中心体から外れるのを防いでいることが報告されている。しかし、プレグネノロンを欠失させると、sSgo1 が紡錘体極に局在しないことが分かった。これらのことから、プレグネノロンは sSgo1 を紡錘体極にリクルートすることで、分裂期における中心小体の接着維持に重要な働きをすることを明らかにした。以上の結果は、現在投稿準備中である。</p>					
キーワード FA	細胞分裂	中心体	ホルモン	プレグネノロン	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Cell division is controlled by a multitude of biological reactions catalyzed by protein enzymes, but little is known about a role of metabolites in this mechanism. We find that pregnenolone, a steroid which is produced from cholesterol by the steroidogenic enzyme Cyp11a1, has an essential role in centriole cohesion during mitosis. During prometa-metaphase, pregnenolone localizes to the mitotic spindles. The RNAi-mediated knockdown of Cyp11a1 induces multipolar spindles that result from premature centriole disengagement. Ectopic expression of Cyp11a1 or introduction of pregnenolone, but not its downstream metabolites, into the Cyp11a1 depleted cells restored proper centriole cohesion in these cells. Premature centriole disengagement induced by loss of pregnenolone is suppressed by inhibition of Plk1, which promotes centriole disengagement in early mitosis, but not by inhibition of separase, a key factor for the centriole disengagement at anaphase onset. Pregnenolone is dispensable for the centrosomal localization of Plk1, but is necessary for targeting shugoshin 1 (Sgo1), a protector for centriole cohesion in early mitosis, to the spindle poles without altering its gene expression. Our results demonstrate that pregnenolone plays an essential role in recruiting Sgo1 to the spindle poles to protect centriole cohesion in early mitosis.