

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		中心体複製開始を制御する分子機構と癌におけるその破綻			
研究テーマ (欧文) AZ		The molecular mechanism that regulate centrosome duplication, and its aberration in cancers.			
研究氏 代 表 者	カナ CC	姓)ナカムラ	名)タカノリ	研究期間 B	2016 ~ 2017 年
	漢字 CB	中村	貴紀	報告年度 YR	2017 年
	ローマ字 CZ	Nakamura	Takanori	研究機関名	東京大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東京大学 医科学研究所・助教			
<p>概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)</p> <p>細胞内小器官の1つである中心体は、細胞分裂期に双極性の紡錘体極(微小管重合中心)として機能することにより染色体の均等分配に本質的役割を担っている。多くの癌細胞で観察される中心体数の異常は染色体の不均等分配を惹起するため、癌の悪性度を高める要因となる。このため正常細胞では細胞周期を通して1度だけ中心体複製が起こる様に厳密に制御されており、中心体数はG1 期には1つ、S-G2 期に複製されて2 つになる様に保持されている。仮にストレス環境下にされた場合においても正常細胞では中心体複製を停止させることにより中心体数は保持されるが、その分子制御機構は不明であった。</p> <p>中心体複製にはPolo-like kinase 4 (PLK4) が必須であることが知られており、中心体複製の開始時期である late G1-S 期にかけて母中心小体に PLK4 が移行することにより新たな中心小体(娘中心小体)の複製が開始され、中心体数が保持されている。このように中心体複製制御における PLK4 の重要性が明白であるにも関わらず、PLK4 が中心体移行する分子制御機構に関しては不明な点が多く残されている。</p> <p>今回我々は PLK4 の系統的な欠損変異体を作製してその中心体移行性を検証することにより PLK4 の中心体移行領域を特定した。また我々はこの中心体移行領域を介して PLK4 と特異的に結合する分子の探索を質量分析を用いて行った結果、複数の分子を同定することに成功した。更にこれらの分子を介した PLK4 の中心体移行メカニズムの解明にも成功した。また更にこの中心体移行機構の制御異常が癌の悪性度を高める要因となることも明らかにした。</p>					
キーワード FA	中心体	中心体過剰複製	がん化	PLK4	

(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}	中心体複製開始を司る PLK4 中心体局在機構の解明							
	著者名 ^{GA}	中村貴紀	雑誌名 ^{GC}	ConBio2017(2017 年度生命系学会合同年次大会)					
	ページ ^{GF}	4AT19-08	発行年 ^{GE}	2	0	1	7	巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}	The molecular mechanisms that maintain the numerical integrity of centrosomes under stress							
	著者名 ^{GA}	Takanori Nakamura	雑誌名 ^{GC}	EMBO Conference: Centrosomes and Spindle Pole Bodies					
	ページ ^{GF}	176	発行年 ^{GE}	2	0	1	7	巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}	The molecular mechanisms that maintain the numerical integrity of centrosomes under stress							
	著者名 ^{GA}	Takanori Nakamura	雑誌名 ^{GC}	American Society of Cell Biology 2016					
	ページ ^{GF}	P1045	発行年 ^{GE}	2	0	1	6	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}

Centrosomes, composed of centrioles and Pericentriolar material (PCM), function as mitotic bipolar spindles that regulate equal chromosomal segregation. Centrosome amplification (≥ 3), as is frequently observed in various kinds of cancer cells, is known to cause chromosomal missegregation. Although centrosome duplication is strictly regulated in normal cells, the molecular mechanism remains unclear. This time we find the centrosome localization site (CLS) of Polo-like kinase 4 (PLK4), a key regulator of centrosome duplication. Screening for CLS-binding proteins by mass spectrometry, we have identified several proteins that specifically bind CLS in PLK4 and regulate the centrosome localization of PLK4. Furthermore, we demonstrate that the recruitment of PLK4 to centrosomes is augmented in cancer cells, thereby leading to high-grade malignancy of tumor cells such as chromosomal instability and metastasis.