



平成 29 年 8 月 28 日

細胞分裂の方向性を調節する新たな分子経路を同定  
—小頭症発症メカニズムの理解に貢献—

【本研究成果のポイント】

- 分裂期キナーゼ PLK1 が遺伝性小頭症の原因遺伝子産物である WDR62 タンパク質を活性化して、細胞分裂の方向性を調節することを明らかにしました。
- 次世代シーケンサーによる変異探索からゲノム編集技術を用いた原因変異確定までのヒト遺伝病解析フローを確立しました。

【概要】

広島大学原爆放射線医科学研究所の松浦伸也教授、宮本達雄講師、Silvia Natsuko Akutsu 大学院生らのグループは、分裂期キナーゼ PLK1（注 1）が、遺伝性小頭症（注 2）の原因遺伝子産物である WDR62 を活性化して、細胞分裂の方向を調節することを明らかにしました。

ヒトの脳の発生過程では、神経細胞（ニューロン）の基になる神経幹細胞が、細胞分裂の方向性を調節してその数を十分に増やすことにより、大きな脳を作り出していることが知られていますが、その分子メカニズムはよく分かっていませんでした。

今回、広島大学大学院理学研究科、埼玉県立小児医療センターとの共同研究により、日本人小頭症患者から次世代シーケンサー（注 3）解析で同定した WDR62 遺伝子（注 4）変異を、ゲノム編集技術（注 5）を用いてヒト正常細胞に導入したところ、細胞分裂の方向が不安定になりました。さらに詳しく調べた結果、PLK1 が WDR62 を中心体（注 6）上でリン酸化することで、細胞分裂装置である紡錘体（注 7）を細胞膜に繋ぎ止める星状体微小管の発達を促して細胞分裂の方向を調節する新しい分子経路を見出しました。

小頭症の原因には、遺伝性のほかに、放射線被ばくや胎内感染症（ジカウイルスなど）が知られています。本研究成果は、これらの小頭症の発症メカニズムの理解にも貢献すると期待されます。

本研究成果は、英国の科学雑誌「Human Molecular Genetics」のオンライン版に平成 29 年 8 月 27 日に掲載されました。

【研究の背景】

ヒトの初期発生において、細胞が分裂する方向の決定は、器官を正しく形作る上で重要なイベントの 1 つです。ヒトの脳が作られていく際、神経幹細胞は、最初是对称に細胞分裂して倍加することでそれ自身（神経幹細胞）の数を増やします。その後、非対称な細胞分裂が始まって神経幹細胞の一部が神経細胞（ニューロン）へと分化します（図 1）。これまでの研究から、神経幹細胞の対称・非対称分裂は、細胞分裂の方向によって決定され、これには紡錘体と細胞膜の相互作用が関与すると考えられていました（図 2）。

本研究では、細胞分裂の方向性を決める分子メカニズムの解明を目的として、日本人遺伝性小頭症患者で同定した WDR62 遺伝子変異を、ゲノム編集技術を用いてヒト培養細胞に導入し、細胞分裂の方向性に与える影響について調べました。

【研究手法および研究成果】

遺伝性小頭症患者2名を含む日本人1家系の血液サンプルからゲノムDNAを抽出して、次世代シーケンサーで変異を探索したところ、中心体構成タンパク質をコードする既知の原因遺伝子 WDR62 に変異を同定しました。しかし、この変異がどのようにして小頭症を引き起こすのかは明らかではありませんでした。そこで、ゲノム編集技術を用いてこの変異を導入したヒト培養細胞を作成して、細胞分裂の方向性について調べました。その結果、正常な細胞は、細胞の接地面に対して水平に紡錘体が配置されるのに対して、WDR62 遺伝子変異を導入した細胞は、紡錘体が傾いて分裂方向が不安定化することが分かりました（図2）。さらに詳しく調べたところ、WDR62 は分裂期キナーゼ PLK1 によってリン酸化されることで星状体微小管を発達させる活性を持つことが分かりました（図3）。

以上の結果から、遺伝性小頭症の患者では、WDR62 遺伝子変異により神経幹細胞の細胞分裂の方向性の調節する機構が破綻しており、そのために神経幹細胞が十分増殖できず小頭症を発症したことが示唆されました。

【掲載雑誌】 Human Molecular Genetics

【タイトル】 PLK1-mediated phosphorylation of WDR62/MCPH2 ensures proper mitotic spindle

【著者】 Tatsuo Miyamoto\*, Silvia Natsuko Akutsu\*, Akihiro Fukumitsu, Hiroyuki Morino, Yoshinori Masatsuna, Kosuke Hosoba, Hideshi Kawakami, Takashi Yamamoto, Kenji Shimizu, Hirofumi Ohashi, Shinya Matsuura# (\*共同筆頭著者、#責任著者)

【DOI 番号】 10.1093/hmg/ddx330

【共同研究機関】（敬称略）

広島大学 原爆放射線医科学研究所 放射線ゲノム疾患研究分野

宮本達雄、Silvia Natsuko Akutsu、福満啓博、政綱宜規、細羽康介、松浦伸也

広島大学 原爆放射線医科学研究所 分子疫学研究分野

川上秀史、森野豊之

広島大学大学院 理学研究科 数理分子生命理学専攻

山本 卓

埼玉県立小児医療センター 遺伝科

大橋博文、清水健司

【今後の展開】

本研究により、細胞分裂の方向性を調節する新たな経路として PLK1-WDR62 経路が明らかになりました。最近、ジカウイルスによる小頭症の発症メカニズムとして、ウイルスによる神経幹細胞の細胞分裂の攪乱が報告され、注目を集めています。本研究で明らかにした PLK1-WDR62 分子経路は、ジカウイルスによる小頭症と発症メカニズムを共有している可能性も考えられ、今後の小頭症研究の新しい展開が期待されます。

## 【参考資料】

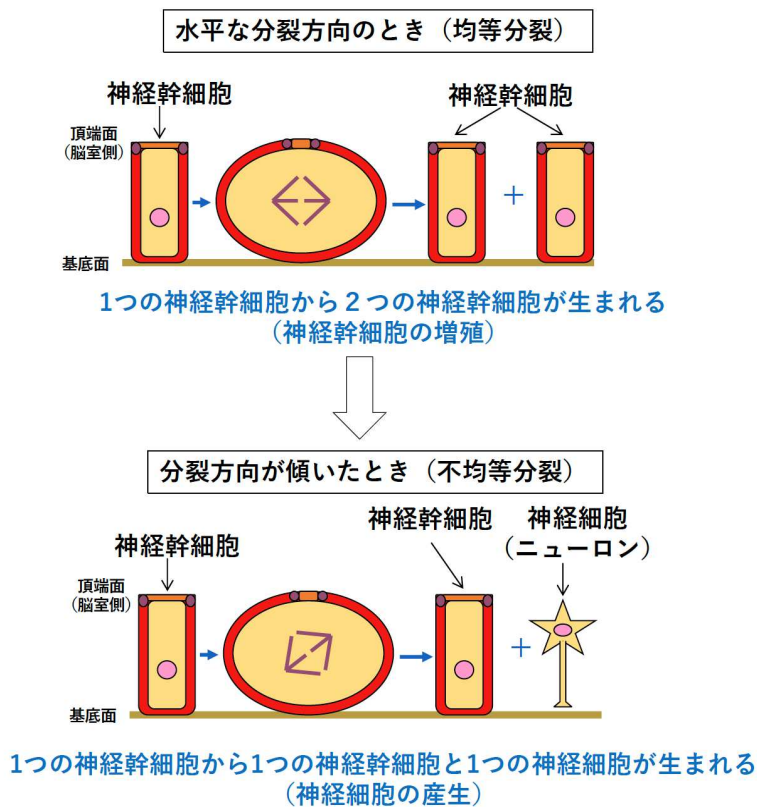


図 1 ヒトの脳の発生過程において、初めは水平な分裂方向をもつ神経幹細胞が均等に分裂して神経幹細胞の数を増大させます。それに引き続いて、神経幹細胞の分裂方向が傾くことで、一部の細胞が神経細胞（ニューロン）へと分化します。遺伝性小頭症では、神経幹細胞の分裂方向が早期に傾くことで、神経幹細胞の増殖が低下して神経細胞数が著しく減少すると考えられています。

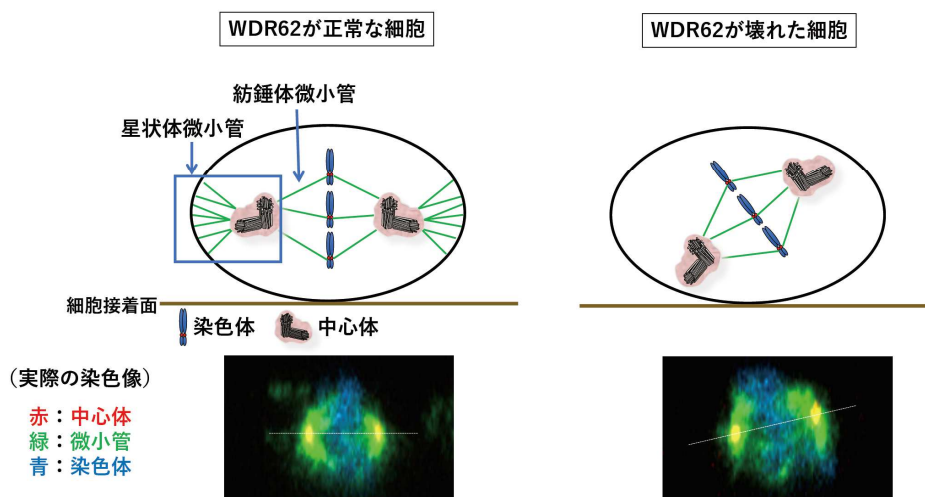


図 2 正常な細胞は、星状体微小管を発達させて紡錘体を細胞膜に繋ぎ止めることで細胞接地面に対して水平に分裂方向を維持しています。ゲノム編集技術を用いて WDR62 遺伝子変異を導入した遺伝性小頭症のモデル細胞は、星状体微小管が未熟になり、細胞分裂の方向が不安定になりました。

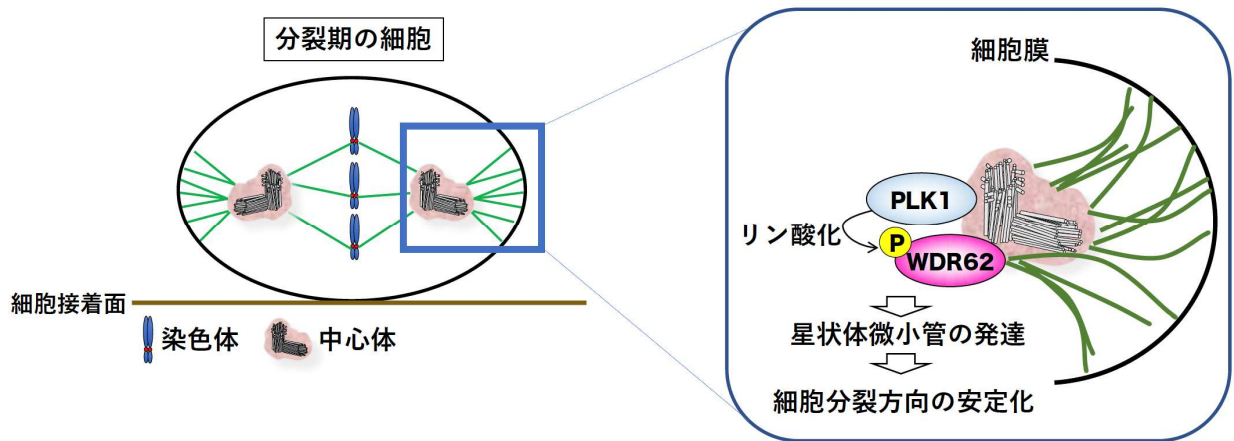


図 3 中心体に集積する分裂期キナーゼ PLK1 が WDR62 をリン酸化することによって、星状体微小管の発達が促進されます。星状体微小管は細胞膜を捕捉することで紡錘体が細胞膜に繋ぎ止められ、細胞の分裂方向が決定されます。

### 【用語解説】

#### 注 1. PLK1 (Polo-like kinase1) :

中心体を集積するリン酸化酵素で、細胞分裂を進行する上で重要な酵素。その阻害剤は、抗がん剤として治験が進んでいる。

#### 注 2. 遺伝性小頭症 :

発生期における神経幹細胞の数が減少することで、生まれつき脳の大きさが著しく小さくなる稀な常染色体劣性遺伝病。様々な原因遺伝子が知られている。

#### 注 3. 次世代シーケンサー :

巨大なヒトゲノムを高速に解読することができる機器。

#### 注 4. WDR62 遺伝子 :

遺伝性小頭症の原因遺伝子の一つで、MCPH2 遺伝子として既に報告されている。WDR62 遺伝子は、中心体構成タンパク質 WDR62 の設計図。

#### 注 5. ゲノム編集技術 :

ゲノム上の任意の塩基配列を切断する CRISPR/Cas9 システムなどの人工ヌクレアーゼを用いて、遺伝情報を効率的に改変する技術。

#### 注 6. 中心体 :

微小管を発達させる機能をもつ細胞小器官。分裂期には、紡錘体を形成する微小管の起点となって染色体を正確に娘細胞に継承する機能をもつ。

#### 注 7. 紡錘体 :

染色体を娘細胞に分配するための双極性の構造体。中心体から染色体に向かって伸びる紡錘体微小管が染色体上の動原体を捕捉して染色体分配を担う。中心体から細胞表層に向かって発達する星状体微小管が細胞膜を捕捉して、紡錘体の傾きを安定化する。

【お問い合わせ先】

広島大学 原爆放射線医科学研究所  
教授 松浦 伸也（まつうら しんや）  
TEL: 082-257-5809  
E-mail: shinya@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：A4版 5枚（本票含む）