

## サイクリンD依存キナーゼの役割のノックアウトマウスを用いた解析

渡辺信元

Dタイプサイクリンは、静止期にある細胞が増殖刺激を受けて増殖開始する際に発現するタンパク質であり、多くの癌細胞で高発現することなど癌化との深い関係も指摘されてきた。DタイプサイクリンはCDK4/6(2)に結合し、これらのCDKの基質認識の役割を担う、リン酸化酵素活性に必須なサブユニットであり、発現部位などの異なるD1, D2, D3の3種類がある。これまでの解析から、増殖開始時にサイクリンD結合CDKはRbタンパク質をリン酸化しRbを転写因子E2Fから解離させ増殖に必要な転写を開始させること、CDK2に結合していたp21, p27などの阻害タンパク質を自身に結合させることでCDK2から解離させCDK2活性を上昇させることなど、増殖刺激に反応した細胞増殖開始に重要な役割を持つことが示されていた。今回、全てのDタイプサイクリンを破壊したマウスを用いた解析、およびCDK4/6を両方破壊したマウスによる解析がそれぞれ発表され、Dタイプサイクリンの役割が再評価されたので紹介する。

### 紹介論文

Mouse Development and Cell Proliferation in the absence of D-Cyclins

Katarzyna Kozar, Maria A. Ciemerych, Vivienne I. Rebel, Hirokazu Shigematsu, Agnieszka Zagozdzon, Ewa Sicinska, Yan Geng, Qunyan Yu, Shoumo Bhattacharya, Roderick T. Bronson, Koichi Akashi, and Piotr Sicinski (Harvard Medical School, MA) *Cell*, 118, 477-491 (2004)

### 要旨

Dタイプサイクリン(サイクリンD1, D2, D3)は細胞の置かれている環境と細胞周期進行機構を結びつける必須な役割を有すると考えられている。我々は全てのDタイプサイクリンを欠くマウスを作成しマウスの発生や細胞増殖におけるその必要性を検討した。サイクリンD1, D2, D3欠損マウスは妊娠中期から後期までは発生が進むが、その後心臓の異常および貧血によって死亡した。Dタイプサイクリンは血球系幹細胞の分化に必須であったが、Dタイプサイクリンを欠失した繊維芽細胞は増殖再開の際に、より多い増殖刺激を必要とする程度でほぼ正常に増殖した。Dタイプサイクリン欠失細胞の増殖はp16INK4に耐性でありCDK2活性に依存した。Dタイプサイクリン欠失細胞は癌化しにくいことも明らかになった。これらの結果からサイクリンDに依存しない細胞周期進行機構の存在が明らかになった。

### 参考論文

1) Wagging the Dogma: Tissue-Specific Cell Cycle Control in the Mouse Embryo (Minireview)

Michele Pagano and Peter K. Jackson (New York University School of Medicine, NY and Stanford University School of Medicine, CA) *Cell*, 118, 535-538 (2004)

2) Mammalian Cells Cycle without the D-Type Cyclin-Dependent Kinases Cdk4 and Cdk6

Marcos Malumbres, Rocío Sotillo, David Santamaría, Javier Galán, Ana Cerezo, Sagrario Ortega, Pierre Dubus, and Mariano Barbacid (CNIO, Madrid, Spain) *Cell*, 118, 493-504 (2004)