

## Cdk は協調して細胞増殖を制御する(Cdk2,Cdk4 ダブルノックアウトの解析)

渡辺信元

Cdk (サイクリン依存キナーゼ)は細胞周期の進行に中心的な役割を持つタンパク質リン酸化酵素である。しかしながらノックアウトマウスを用いた解析では、個々のサイクリン(D1, D2, D3, E1, E2)や Cdk (2, 4, 6)の破壊が G1/S 移行に大きな影響を与えたり致死になる例は見いだされず、これらの遺伝子破壊の細胞周期進行に与える影響はむしろ非常に小さかった。これはこれらの遺伝子破壊が他のサイクリンあるいは Cdk によって相補されることによると考えられた。実際、全ての D タイプサイクリンの破壊マウス、全ての E タイプサイクリンの破壊マウス、Cdk4, Cdk6 のダブルノックアウトマウスは胎生致死となった (JC No.318 Oct. 2004)。しかし、驚くべきことにこれらのマウス由来の細胞の増殖や、胚発生後期における器官形成では大きな異常は認められず、マウスの死因は血球の分化や胎盤形成不全などによるものであった。また、これら G1/S サイクリン Cdk の持つ大きな役割と考えられているレチノブラストーマタンパク質のリン酸化状態にも異常は認められなかった。すなわち D 型サイクリン複合体(D/K4 or D/K6)や E 型サイクリン複合体(E/K2)は細胞増殖に必須であるという証拠は得られていなかった。しかしこの結果には、依然として、破壊した Cdk 複合体の役割を他の複合体が相補したという可能性が残っていた。今回、Cdk2 と Cdk4 をともに破壊したマウスが作成され、これらの Cdk がやはり Rb のリン酸化を介して細胞周期の進行に重要な役割を有していたことが証明されたので紹介する。

### 紹介論文

Combined loss of Cdk2 and Cdk4 results in embryonic lethality and Rb hypophosphorylation.

Berthet C, Klarmann KD, Hilton MB, Suh HC, Keller JR, Kiyokawa H, and Kaldis P. (National Cancer Institute, Mouse Cancer Genetics Program, NCI-Frederick, Maryland 21702, USA)

Dev. Cell 10, 563-573 (2006)

### 要旨

マウス Cdk2 や Cdk4 のノックアウトによる実験から、これらのキナーゼはそれぞれ単独には生存に必須でないことが明らかにされている。このことが互いの機能的冗長性によるものかを調べるため、Cdk2, Cdk4 のダブルノックアウトを作成した。ダブルノックアウトマウスは心臓の欠陥によって胎生 15 日頃に死亡した。胚発生および胚由来の繊維芽細胞(MEF)において、レチノブラストーマタンパク質(Rb)のリン酸化が徐々に低下することや、Cdc2 やサイクリン A2 のような E2F の標的遺伝子の発現が減少することが観察された。ダブルノックアウト MEF 細胞は増殖速度が低下し、S 期開始に障害があり、早期に老化した。これらダブルノックアウト MEF の表現型、すなわち E2F で誘導される遺伝子の発現状態、老化、増殖低下などは、HPV の E7 を導入し Rb を不活性化すると回復した。これとは対照的に、p27 の欠損では Cdk2, Cdk4 ダブルノックアウトの表現系を回復できなかった。これらの結果から Cdk2 と Cdk4 は体内で協調して Rb をリン酸化し、E2F 依存遺伝子発現を調節することで、G1/S 移行と分裂期を連動させていることが明らかになった。