

Mps1 の細胞分裂における役割の特異的阻害剤を用いた解析

渡辺信元

Mps1 (monopolar spindle) は、出芽酵母で単極紡錘体を誘導する原因遺伝子のひとつとして見出された。その後、分裂期における紡錘体チェックポイント機構に重要な遺伝子であることも示された。一方、ほ乳類細胞にもそのホモログは存在するが、その役割に関しては解決されていない問題も多く、特に、酵母と同様に中心体の複製に必要であるのかどうかに関して、矛盾する結果も出されていた。これら、早いサイクルで起こる Mps1 の分裂期進行の様々な段階における役割を解明するには、RNA 干渉法などによるのではなく、特異性の高い、強い阻害小分子が必要であった。今回、このような目的に利用可能な新しい小分子化合物が見出され、それを用いて Mps1 の役割の詳細が解析された。化合物のスクリーニング方法、特異性の検証などに関しても、他の系に応用可能であり興味深い報告である。

紹介論文

Small-molecule kinase inhibitors provide insight into Mps1 cell cycle function

Kwiatkowski, N. et al. & Gray NS. (Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands, University of Oxford, Oxford, UK.)

Nat. Chem. Biol., 6, 359-368 (2010)

要旨

Mps1 は紡錘体チェックポイントが正しく機能し染色体を安定に維持するために必要なセリンスレオニンチロシンキナーゼである。Mps1 は細胞周期のいろいろな段階で機能することが示唆されており、強い選択的な阻害小分子が開発できれば Mps1 の生物学的機能の解明が容易になることは疑いない。私たちはここに Mps1 の新しい特異的小分子阻害剤の細胞への影響および Mps1 との共結晶構造を記載する。RNA 干渉の実験と同様に、Mps1 を化合物で阻害すると、Mad1 や Mad2 が、紡錘糸の接着しない動原体で機能することが阻害され、オーロラ B の活性が減少し、未熟な状態での分裂期離脱、染色体の異数性化などが、中心体複製に影響を与えることなく起こる。しかしながら、(ある種の癌で見られる異常のように) 中心体を余分にもたせた U2OS 細胞では、Mps1 阻害は多極の分裂頻度を増加させる。最後に、Mps1 阻害剤処理ががん細胞の生存率を下げることも示すことができた。

参考論文

A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors

Nat. Biotech., 23, 329-336 (2005)