

The study on regulatory mechanisms of Myt1 through its N-terminal domain in the cell cycle of *Xenopus laevis*

相羽, 行人

<https://hdl.handle.net/2324/4784425>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (理学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名	相羽 行人			
論 文 名	The study on regulatory mechanisms of Myt1 through its N-terminal domain in the cell cycle of <i>Xenopus laevis</i> (アフリカツメガエル Myt1N 末端ドメインの制御機構の研究)			
論文調査委員	主 査	九州大学	講師	中條 信成
	副 査	九州大学	教授	齋藤 大介
	副 査	九州大学	教授	田村 茂彦

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、相羽行人はアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) の卵減数分裂期と受精後の有糸分裂期 (卵割期) の両方の時期におけるキナーゼ Myt1 キナーゼの役割と制御機構について研究を行った。アフリカツメガエル卵母細胞は、体細胞周期における G2 期に相当する第一減数分裂前期 (prophase-I: Pro-I) で停止している。卵成熟誘起ホルモンであるプロゲステロンに応答し、Pro-I で停止していた卵母細胞は、細胞分裂期への普遍的な誘導因子である Cdk1 が活性化されて減数分裂が再開する。Myt1 キナーゼは、Cdk1 の T14 および Y15 をリン酸化することで Cdk1-サイクリン B 複合体を不活性化して卵母細胞を Pro-I で停止させている。減数分裂が再開すると Myt1 は阻害されて、Cdk1 の T14 と Y15 が脱リン酸化されて Cdk1 が活性化する。Myt1 の制御機構と役割については、これまでアフリカツメガエル卵を用いて広く研究が行われてきた。実際に Myt1 の阻害は Cdk1 の完全な活性化と細胞周期の分裂期への移行に必要であることがわかっている。これまでの研究から Myt1 の阻害には、Cdk1 自身、Plk1、p90Rsk などによる Myt1 の C 末端側領域 (CRD) のリン酸化が関わっていることが示されていた。Myt1 の N 末端側領域 (NRD) もリン酸化されることは知られていたが、NRD をリン酸化するキナーゼやリン酸化修飾の機能については、これまで全く不明であった。

相羽は NRD が Myt1 の活性調節に何らかの役割を果たすかどうかを判断するために、多くの Myc タグを付加した Myt1 の NRD 変異体を作成し、アフリカツメガエル卵母細胞に過剰発現させて、プロゲステロンによる卵成熟誘起への影響と成熟卵母細胞を活性化させることによって、受精後の細胞周期における影響を調べた。Myt1 の活性は Cdk1 の Y15 に対するリン酸化抗体を用いてウエスタンブロッティング法によって解析し、Myt1 のリン酸化については Myt1 の S D S—P A G E 上での移動度の違いによって解析を行った。その結果、NRD を欠損した変異体は卵成熟の開始を遅延させることができなくなり、それに相関して Cdk1 のリン酸化レベルが減少した。これらの結果から Myt1 の活性にとって NRD が必要であることを示した。またこの NRD 内には種間で保存された PAYF モチーフが存在しており、変異体を用いた解析によって PAYF モチーフが Myt1 の活性に必須であることも見出した。さらに NRD 内には 5 カ所の新規リン酸化部位が存在しており、それらが Cdk1 によって直接リン酸化されることによって、Myt1 を負に制御することも主論文の研究によって明らかにしている。

Myt1 はショウジョウバエ、*C.elegans* などの他の動物種の生殖細胞における Cdk1 の活性制御に重要な制御因子であることがわかっている。また、体細胞における DNA チェックポイントに関与

していることがわかっている。これらのことから Myt1 が C 末端側領域のみならず、N 末端側領域でも活性が調節されており、この調節が卵母細胞における G2 期から M 期への移行に重要であるという発見は卵減数分裂の制御機構の研究分野のみならず、一般的な体細胞における細胞周期の研究分野においても重要な知見であると考えられる。これらのことから、本調査委員会は本研究結果が博士（理学）の学位に値すると認める。