

多彩なリン酸化によってチェックポイントキナーゼ 1 (Chk1) は機能修飾される

稲垣 昌樹

(愛知県がんセンター研究所・発がん制御研究部)

Chk1 キナーゼは、紫外線による DNA 損傷や DNA 複製障害の際のチェックポイント機構 (DNA ダメージチェックポイント) の中核を担う分子である。Chk1 は上流キナーゼである ATR によって Ser317 及び Ser345 がリン酸化されることで構造が変化し、キナーゼ活性が亢進すると考えられている。活性化 Chk1 は Cdc25 ホスファターゼを抑制的にリン酸化することで、Cyclin/CDK 複合体の活性化を阻害して細胞周期を停止へ導く。しかしながら、紫外線照射時の Chk1 活性の亢進レベルは 2 倍程度であり、別の Chk1 制御機構が存在することが示唆される。本発表では、我々が最近発見した新たな Chk1 制御機構を 2 つ紹介したい。

Chk1-Ser296 リン酸化による Cdc25A 分解の制御

我々は、Chk1 の Ser296 が DNA ダメージチェックポイントにおける ATR リン酸化 (Ser317&Ser345) 依存的におこる自己リン酸化部位であり、リン酸化 Ser296 がドッキング蛋白質 14-3-3 γ の結合部位であることを同定した。14-3-3 γ はさらに Chk1 の重要な基質である Cdc25A と結合する。つまり、14-3-3 γ は Chk1-Cdc25A シグナルのプラットフォーム (足場) として機能することを見出した。Chk1 は Ser296 リン酸化依存的に 14-3-3 γ /Cdc25A と 3 者複合体を形成し、それによってユビキチン-プロテアソーム系による Cdc25A 分解に必須な Ser76 リン酸化を遂行する。Chk1 変異体 (Ser296A \rightarrow Ala) を発現させた細胞や 14-3-3 γ をノックダウンした細胞では、Cdc25A の Ser76 リン酸化及び分解が抑制され、DNA ダメージチェックポイントが破綻する。

Chk1-Ser286 及び Ser301 リン酸化による分裂期移行の制御

一方で我々は、分裂期 (M 期) においては CyclinB/CDK1 複合体が Chk1 の Ser286 及び Ser301 をリン酸化することをみつけた。Chk1 (S286A/S301A) 変異体は、分裂前期 (prophase) の核から細胞質への移行 (局在変化) が阻害され、且つ、M 期進行を著しく遅らせることを見出した。すなわち、G2/M 期移行の際には、Chk1 が Ser286/Ser301 リン酸化依存的に細胞質へ排出されることで、核内の CyclinB/CDK1 活性を亢進させ、すみやかな M 期進行を可能にしていると示唆される。