

令和元年 6 月 7 日

報道機関 各位

東北大学学際科学フロンティア研究所
東北大学大学院生命科学研究所

がん抑制因子による上皮の細胞分裂方向の制御機構を解明 ～がんをはじめとした上皮由来の病態発症メカニズムの理解へ～

【発表のポイント】

- ・ がん抑制因子 Scrib と Dlg が、上皮組織の細胞分裂方向を制御する新規メカニズムを発見しました。
- ・ ショウジョウバエを用いた解析で、Scrib と Dlg は分裂期スピンドルダイナミクスを制御し、14-3-3 タンパク質と相互作用することで、細胞分裂方向を決定することがわかりました。
- ・ Scrib/Dlg/14-3-3 による細胞分裂方向の制御は、上皮構造を維持するのに必要であり、がんをはじめとした上皮由来の病態発症メカニズムの理解につながることを期待されます。

【概要】

東北大学学際科学フロンティア研究所の中嶋悠一郎（なかじまゆういちろう）助教（生命科学研究所兼任）は、アメリカのストワーズ医学研究所の Matthew Gibson（マッシュュー・ギブソン）博士との共同研究を行い、生体上皮組織における細胞分裂方向を制御する新規メカニズムを、ショウジョウバエモデルを用いて解明しました。これまで上皮組織の極性を制御することが知られていたがん抑制因子 Scrib と Dlg が、分裂期スピンドルのダイナミクスを制御し、14-3-3 タンパク質と相互作用することで、細胞分裂方向を決定することを発見しました。さらに、Scrib/Dlg/14-3-3 タンパク質が制御する細胞分裂方向が、上皮構造を維持するのに必要であることが明らかとなりました。

本研究成果は、細胞分裂方向の新たな制御機構を提示するだけでなく、その仕組みの破綻が、がんをはじめとした上皮由来の病態を理解する上でも重要な示唆をすることが期待されます。

本研究の内容は、米国の国際科学誌「*Journal of Cell Biology*」の電子版（5月14日付：日本時間5月15日）にて発表された後、6月3日発行の同誌にて掲載されます。

本研究は、以下の文部科学省科学研究費補助金、米国 NIH、および公益財団法人等の研究助成金の支援を受けて行われました。

文部科学省 新学術領域研究:「細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御」(研究総括: 藤田直也, がん研究会 がん化学療法センター, 所長)
研究課題名:「ショウジョウバエを用いた細胞ダイバーシティの個体レベルでの解析と検証」

研究代表者: 中嶋悠一郎 (東北大学 学際科学フロンティア研究所 助教)
研究期間: 平成29年6月~令和4年3月

文部科学省 若手研究 (A)

研究課題名:「細胞分裂方向シフトによる上皮可塑性の動的制御機構の解明」
研究代表者: 中嶋悠一郎 (東北大学 学際科学フロンティア研究所 助教)
研究期間: 平成 29 年 4 月~令和 3 年 3 月

米国 NIH Research Project (R01)

研究課題名:「Mitotic rounding and planar spindle alignment in proliferating epithelia」
研究代表者: Matthew Gibson (Stowers Institute for Medical Research, Investigator)
研究期間: 2015 年 8 月~2020 年 7 月

公益財団法人: 内藤記念科学振興財団、金原一郎記念医学医療振興財団、アステラス代謝病態研究会、SGH 財団、上原記念生命科学財団、花王芸術・科学財団、稲盛財団、武田科学振興財団

【詳細な説明】

上皮組織は外界からのバリアーとして働き、体の器官は上皮シートからできた袋や管の変形によってできています。上皮組織はヒトを含む多細胞動物の体をつくるうえで、最も基本的な組織といえますが、その一方で、がんの約 80% 以上が上皮由来であるように、上皮組織に由来する疾病は数多く存在します。

発生過程や成体の恒常性維持において、上皮細胞の多くはシート構造に対して平行な細胞分裂を行います(図1)。近年、細胞分裂方向の異常は腫瘍形成への関与が指摘され、その制御機構の重要性が認識されていますが、生体内上皮にお

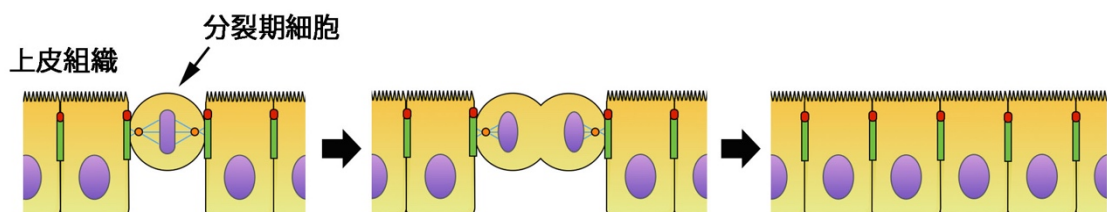


図1 上皮組織と平行な細胞分裂

いて細胞分裂方向を制御する仕組みの多くはまだ未解明です。これまでに、中嶋助教らは、ショウジョウバエ*¹を用いた研究によって、がん抑制因子*²である Scrib と Dlg が、上皮と平行な細胞分裂方向の制御に關与することを示唆しました。Scrib や Dlg による細胞分裂方向の制御は、魚やニワトリ、マウスでも報告されており、進化的に保存された仕組みであることが考えられます。しかしながら、上皮の極性を制御することで知られる Scrib や Dlg が、どのようにして細胞分裂方向の決定に關与しているのか、その正確なメカニズムは明らかではありませんでした。

今回、中嶋助教のグループは、ショウジョウバエ上皮組織をモデルとして、Scrib と Dlg が上皮と平行な細胞分裂方向の決定に關与する、その詳細な分子細胞メカニズムの解明に挑みました。細胞分裂方向が決定されるプロセスを理解するために、分裂期スピンドル*³の動態をライブイメージング解析したところ、分裂期スピンドルが上皮と平行になる過程で特徴的なダイナミクスを見出すことに成功しました。また、遺伝学的な操作によって Scrib や Dlg の機能を阻害したところ、分裂期スピンドルの動態がランダムになったことから、Scrib や Dlg は分裂期スピンドルの正しい動態を制御することが示唆されました。さらに、Scrib は、Dlg の上皮細胞における局在を制御していることも変異体を使った遺伝学的な解析からわかりました。

ここで、上皮細胞の細胞間結合部位に局在する Scrib や Dlg が、どのようにして分裂期スピンドルを制御するのかを調べるために、Dlg タンパク質複合体のプロテオミクス解析を行い、14-3-3 タンパク質 (14-3-3ε/14-3-3ζ) を候補因子として同定しました。変異体や RNAi で機能阻害した実験から、14-3-3 タンパク質が上皮と平行な細胞分裂方向の制御に必要であることがわかりました。また、分裂方向の異常に加えて、アポトーシスや組織からの脱落といった組織構造の破綻が観察されました。さらに、14-3-3 タンパク質は Scrib や Dlg、および分裂期スピンドルの制御因子である Mud と遺伝学的および生化学的な相互作用を示したことから、14-3-3 タンパク質が、Scrib と Dlg を介した細胞分裂方向の制御に重要な働きをすることが明らかになりました (図2)。

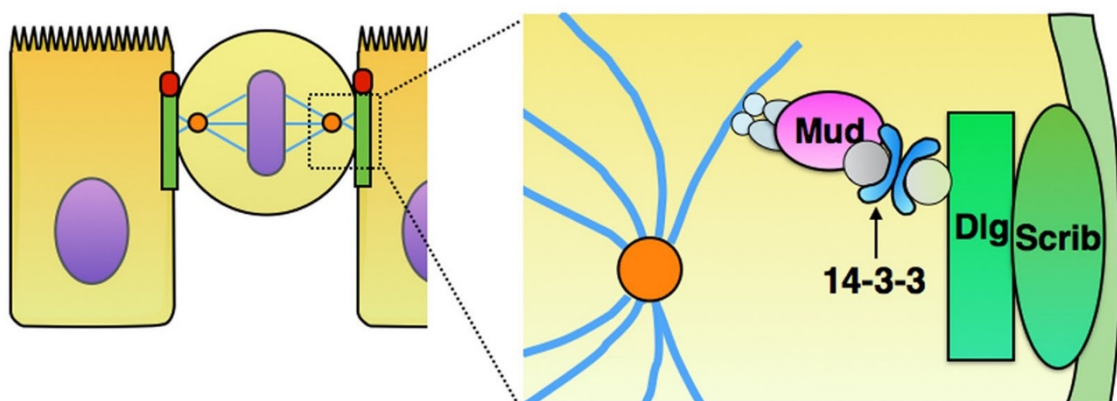


図2 ScribとDlgによって細胞分裂方向を決定する仕組み

細胞分裂方向の異常は、組織の構造や恒常性の破綻につながることで様々な動物モデルで示唆されていることから、本研究で見出された細胞分裂方向を制御する仕組みが上皮に由来する病態発症メカニズムの理解につながることで期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、米国 NIH、および公益財団法人等の研究助成金の支援を受けて行われました。

【用語説明】

*1 ショウジョウバエ：モデル動物として 100 年以上の歴史をもつ昆虫。発生学や細胞生物学、神経科学など、様々な生物科学研究に用いられている。

*2 がん抑制因子：腫瘍抑制遺伝子ともいわれる。がんの発生を抑制する機能をもつタンパク質をコードする遺伝子の中で、これら遺伝子の機能が損なわれることで腫瘍形成やがん化につながる。Scrib と Dlg はショウジョウバエで最初に同定されたがん抑制因子で、哺乳類にも保存されている。

*3 分裂期スピンドル：分裂期紡錘体ともいう。分裂期に形成される分裂装置であり、両極に存在する中心体から伸びる微小管の束が集まって構成される。

【掲載論文】

題目： Junctional tumor suppressors interact with 14-3-3 proteins to control planar spindle alignment

著者： Yu-ichiro Nakajima, Zachary T. Lee, Sean A. McKinney, Selene K. Swanson, Laurence Florens, Matthew C. Gibson

雑誌： *Journal of Cell Biology*

DOI: 10.1083/jcb.201803116

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学学際フロンティア研究所 助教

(東北大学大学院生命科学研究科 助教 兼任)

中嶋 悠一郎 (なかじま ゆういちろう)

電話: 022-795-6701 / E-mail: yuichiro.nakajima.d2@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学学際フロンティア研究所 企画部

鈴木 一行 (すずき かずゆき)

電話: 022-795-4353 / E-mail: suzukik@fris.tohoku.ac.jp