

令和3年5月17日

報道機関 各位

東北大学加齢医学研究所

染色体の誤った結合を“ふるい落とす” 染色体数を正確に保つための新たなしくみの発見

【発表のポイント】

- 細胞分裂の際、染色体が紡錘体上で反復運動(オシレーション)を行うことによって、微小管との誤った結合を解消し、染色体数の異常が起こるのを防いでいることがわかりました。
- がん細胞では、染色体オシレーションが減弱しており、これががん細胞でよく見られる染色体異常の一因ではないかと考えられます。

【概要】

染色体数が細胞分裂を通じて正確に保たれるには、紡錘体^{注1}上で染色体が微小管と正しく結合する必要があります。東北大学加齢医学研究所・分子腫瘍学研究分野の家村顕助教、田中耕三教授らの研究グループは、国立遺伝学研究所の夏目豊彰助教・鐘巻将人教授、畿央大学の前原佳代子教授と共同して、染色体オシレーションとして知られている染色体の紡錘体上での反復運動が、染色体と微小管との誤った結合を解消することで、染色体が不均等に分配されるのを防いでいることを明らかにしました。がん細胞株では正常細胞株と比較して染色体オシレーションが減弱しており、このことが多くのがん細胞で見られる染色体異常の一因ではないかと考えられます。

本研究成果は、5月14日に学術誌 *Journal of Cell Biology* 誌に発表されました。

【問い合わせ先】

東北大学加齢医学研究所

教授 田中 耕三

電話 022-717-8491

E-mail kozo.tanaka.d2@tohoku.ac.jp

【詳細な説明】

背景

多くのがん細胞では染色体の数や構造の異常が見られ、その背景には細胞分裂の際に染色体の不均等な分配が高頻度で起こる状態（染色体不安定性）があると考えられています。しかし、染色体不安定性がどのようにして起こるのかについては、不明な点が多く残されています。染色体の分配は、複製された一对の染色体上の動原体^{注2}が、紡錘体上で異なる紡錘体極から伸びる微小管と結合して紡錘体中央に整列した後、それぞれの極に引っ張られることによって起こります（図1）。染色体が微小管と結合する際には、1つの動原体が両方の極からの微小管と結合するような誤った結合が起こり、これが染色体の不均等な分配につながると考えられます。このような誤った結合は、微小管との結合を担う動原体分子 Hec1^{注3}が、Aurora キナーゼ^{注4}にリン酸化されることによって、微小管との結合が弱まることで解消されます。これまで、誤った結合の修正は、染色体が紡錘体の中央に整列するまでにほとんど完了していると考えられていました。

研究成果

紡錘体上に整列した染色体は、動原体と結合した微小管が伸縮することによって反復運動を行い、これは染色体オシレーションとして知られています（図2）。本研究グループは、染色体オシレーションによって紡錘体極に近づいた動原体上の Hec1 が、紡錘体極を中心に紡錘体上に存在する Aurora A によってリン酸化されることを見出しました（図3）。染色体オシレーションを抑制すると Hec1 のリン酸化が減少し、染色体の不均等な分配が増加したことから、染色体オシレーションは動原体を紡錘体極に近づけることで、微小管との誤った結合の解消にはたらいていることがわかりました。興味深いことに、正常細胞株と比較して、がん由来の細胞株では染色体オシレーションの振幅が小さく、Hec1 のリン酸化も著しく減少していることがわかりました。がん細胞株で染色体オシレーションの振幅を大きくすると Hec1 のリン酸化が増加し、染色体の不均等な分配が減少したことから、染色体オシレーションが減弱していることが、がん細胞の染色体不安定性の一因ではないかと考えられました（図3）。

意義

今回本研究グループは、これまでその意義がよくわかっていなかった染色体オシレーションが、動原体と微小管の誤った結合の解消にはたらいていることを明らかにしました。このしくみは、染色体が両極に分配される前に、残っている誤った結合を解消する最後の砦としてはたらいているのではないかと考えられます。今後臨床検体での検証や、がん細胞で染色体オシレーションが減弱している原因の解明などを進めることで、染色体不安定性を制御することによるがん治療の開発などへの発展が期待されます。

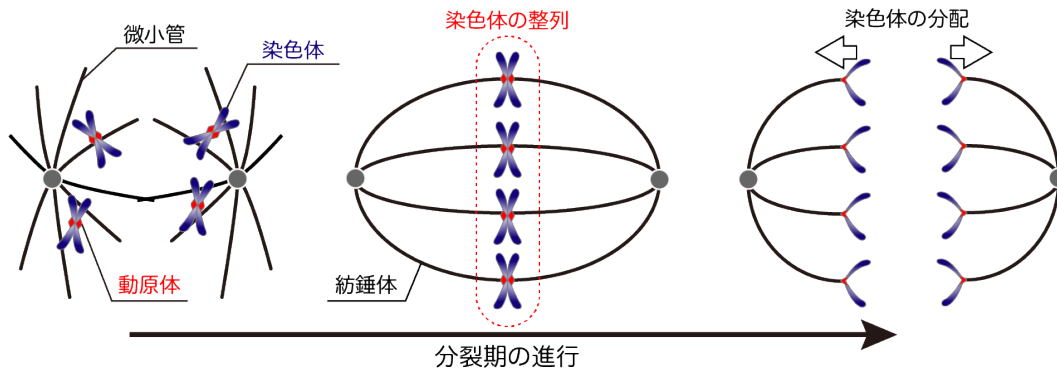


図1 染色体分配の過程

染色体は紡錘体を形成する微小管と結合し、紡錘体中央に整列した後、両極へと分配される。

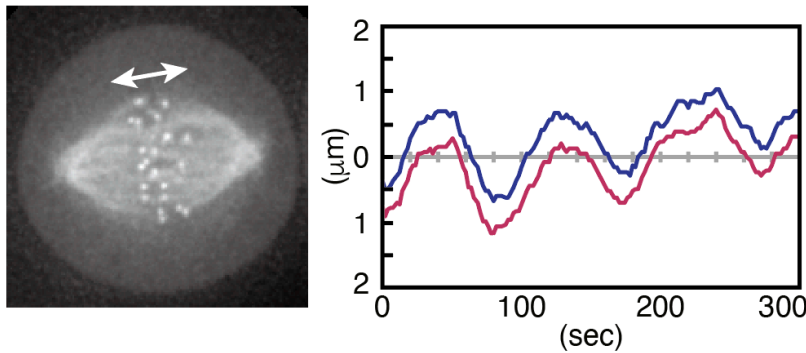


図2 染色体オシレーション

(左) 微小管と動原体を可視化した分裂期の細胞。(右) 染色体オシレーションにおける一对の動原体の動きを、紡錘体中央を0として示す。

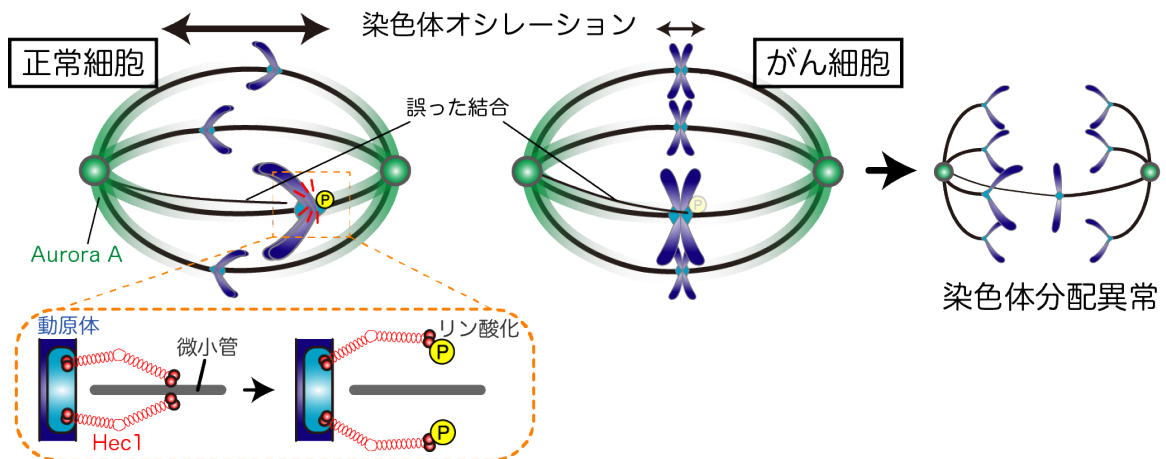


図3 染色体オシレーションによる動原体と微小管の誤った結合の解消

(左) 動原体が紡錘体極に近づくと、Hec1が紡錘体上のAurora Aによってリン酸化され、誤った結合が解消される。(右) がん細胞では染色体オシレーションが減弱しているため、誤った結合が解消されず、染色体の不均等な分配が起こる。

支援

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金、文部科学省科学研究費補助金、NIG-JOINT、武田科学振興財団医学系研究助成金、上原記念生命科学財団研究奨励金、かなえ医薬振興財団研究助成金、良陵医学振興会研究助成金の支援を受けて行われました。

【用語説明】

注 1 紡錘体：細胞分裂の際に染色体を分配するための構造物であり、2 つの中心体が極となって、そこから伸びた微小管が中央で重なり合うことで紡錘形をとる。

注 2 動原体：染色体上のセントロメアと呼ばれる領域(くびれた部分)に形成される多数のタンパク質からなる複合体で、これが紡錘体を形成する微小管と結合することで、染色体の分配が起こる。

注 3 Hec1：動原体を構成する分子の 1 つであり、微小管に直接結合することで、動原体と微小管の結合に中心的な役割を果たす。微小管と結合する部分が Aurora キナーゼによってリン酸化されると、微小管との結合が弱まる。

注 4 Aurora キナーゼ：細胞分裂の際にはたらくキナーゼ(リン酸化酵素)であり、通常の細胞では Aurora A と Aurora B の 2 種類がはたらいている。Aurora A は紡錘体極を中心として紡錘体上に分布するのに対して、Aurora B はインナーセントロメアと呼ばれる 2 つの動原体に挟まれた領域に局在するという違いがある。しかし両者がリン酸化するタンパク質(基質)は共通するものが多く、共に Hec1 をリン酸化することで、動原体と微小管の誤った結合の解消にはたらいている。

【論文題目】

Chromosome oscillation promotes Aurora A-dependent Hec1 phosphorylation and mitotic fidelity

「染色体オシレーションは Aurora A 依存性の Hec1 のリン酸化と細胞分裂の正確性を促進する」

著者 家村顕自、夏目豊彰、前原佳代子、鐘巻将人、田中耕三

掲載誌 Journal of Cell Biology (2021) 220 (7): e202006116

DOI: 10.1083/jcb.202006116