

本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

TV・ラジオ・WEB … 日本時間 平成 26 年 10 月 24 日(金)18 時

新聞 … 日本時間 平成 26 年 10 月 25 日(土)朝刊

## 細胞分裂を正しく導く中心体

—複製が1コピーに限られる仕組みを解明—

### ■ 本研究成果のポイント

- 中心体が複製される際の、開始段階の分子機構を解明した。
- 中心体の複製が1コピーだけに限られる理論を提唱した。

### ■ 概要

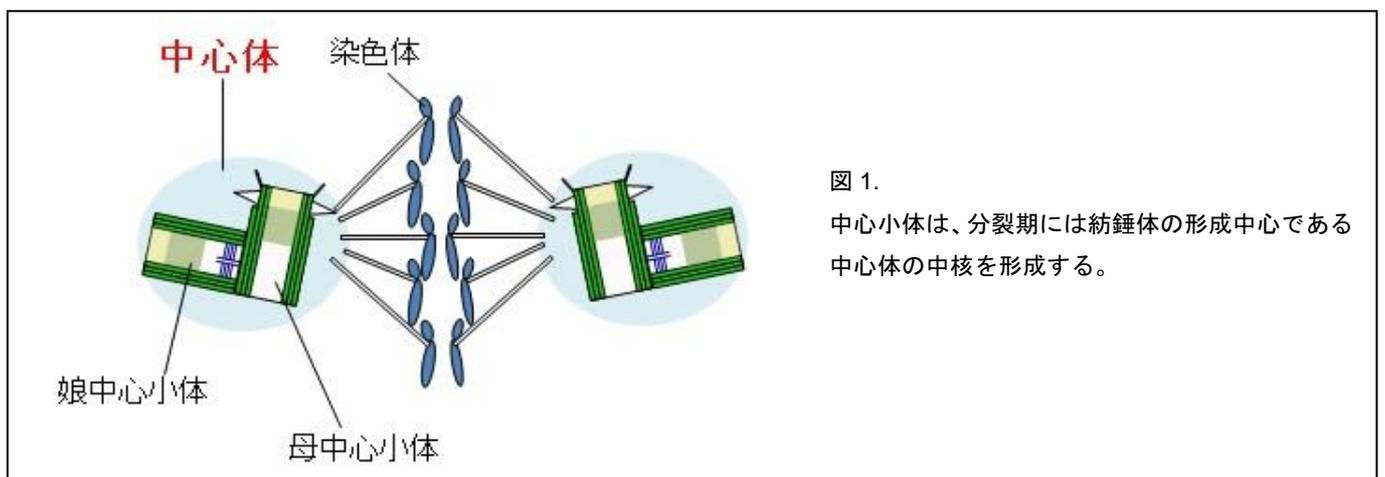
細胞分裂時には染色体が分かれ、新たに生じた2つの細胞それぞれに分配されます。均等になるように染色体が移動していくのですが、それにはどのような仕組みが働いているのでしょうか？実は糸のような繊維が伸びてきて、染色体を引っ張り移動させているのです。その繊維が伸びる起点となるのが、中心体と呼ばれる細胞内小器官です。

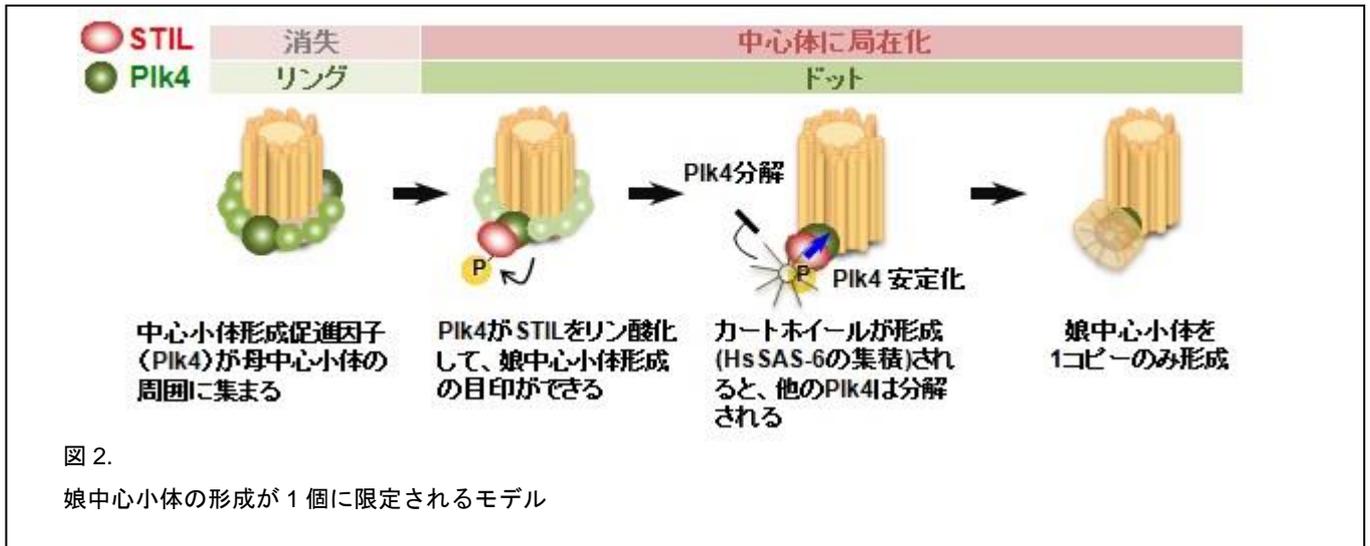
中心体は100年以上前に発見されていましたが、その構築メカニズムはこれまであまり分かっておらず、近年爆発的に分子的な解明が進んできた小さな細胞内器官です。通常、1つの細胞に中心体は1つしかありません。しかし、細胞分裂時には複製されて2つになり、対極に分かれて染色体を引っ張ることで、細胞分裂は正しく行われます。もし余分に複製されることがあると染色体を適切に分配することができませんから、細胞分裂に支障が出て、がんなどの病気が引き起こされかねません。

今回の研究では、中心体複製の開始段階における分子の働きを、世界に先駆けて明らかにすることができました。そしてその解析を基に、余分な中心体の複製を防ぐ制御機構を、理論的にモデル化しました。

中心体は柱状の部品（中心小体）2個から構成されています。細胞分裂時には、この2個が母中心小体となり、それぞれに娘中心小体を1個作ります（図1）。この際の顕微鏡写真を解析したところ、娘中心小体の形成前にはまず、母中心小体の周囲に中心小体形成促進因子が多数集まること、そのうちの1箇所だけに娘中心小体が形成され、他の分子は壊されてしまうことが予測できました（図2）。娘中心小体の形成が1個に限定されることが、中心体の複製を1コピーに限定する、というモデルが得られたのです。

今後は、中心体複製に関与する分子の量的関係性などからこのモデルを実証する計画です。中心体複製の数の異常は、がんや遺伝病、男性不妊に関係し、これらの成果は治療や医薬品開発に役立つと期待されます。





## ■ 成果掲載誌と論文著者

本研究成果は、平成 26 年 10 月 24 日 18 時 (日本時間) に、英国科学誌 Nature Communications (DOI: 10.1038/ncomm6267) に掲載されます。

### ● 論文

"Direct interaction of Plk4 with STIL ensures formation of a single procentriole per parental centriole"

### ● 著者

Midori Ohta, Tomoko Ashikawa, Yuka Nozaki, Hiroko Kozuka-Hata, Hidemasa Goto, Masaki Inagaki, Masaaki Oyama and Daiju Kitagawa

太田 緑 (遺伝研・日本学術振興会特別研究員)、芦川 朋子 (遺伝研・研究支援推進員)、野崎 由佳 (遺伝研・研究支援推進員)、秦 裕子 (東大医科学研究所・技術専門員)、後藤 英仁 (愛知県がんセンター研究所腫瘍医化学部・部長)、稲垣 昌樹 (愛知県がんセンター研究所腫瘍医化学部・室長)、尾山 大明 (東大医科学研究所・准教授)、北川 大樹 (遺伝研・特任准教授、責任著者)

## ■ 研究の詳細

### ● 中心体の構造とはたらき

細胞分裂にともなって、遺伝情報を運ぶ染色体 (DNA) が複製されて倍加し、娘細胞に均等に分配されることはよく知られています。このときに染色体を 2 方向に引っ張っているのが、微小管とよばれる繊維であり、この微小管形成の中心として働くのが中心体です。細胞分裂時に、この中心体も複製されて倍加すること (2 個になること) が、染色体の均等な分配にとって重要です。中心体、そこから形成される微小管をまとめてここでは分裂装置と呼びますが、分裂装置の二方向性が倍加した中心体により確立するのです。

中心体は、中心小体 2 個から構成されており、その周囲には中心体マトリックスが存在します。中心小体は、タンパク質からなる柱状の構造体です。2 個の中心小体は、厳密にいうとまったく同じではなく、「母」中心小体と「娘」中心小体に分けられます。母から娘が形成されたという関係です。新しく形成される娘中心小体は、柱状構造の土台の部分から構築されていくことが知られています。

### ● 中心体の複製開始点の分子メカニズム

中心体の複製を司る基本的な因子は、線虫からヒトまでさまざまな動物種で広く保存されています。重要な因子として 5 つが知られていますが、中心体の数の制御に関して特に重要な因子として、そのうちの 3 つが注目されていました。Plk4、STIL、HsSAS-6 の 3 つのタンパク質です。なぜなら、その遺伝子を欠損させると娘中心小体が形成されず、遺伝子を過剰発現させると、娘中心小体が複数個一度に形成されるからです。こうした因子は、この 3

つだけなのです。

Plk4 はリン酸化酵素で、中心体複製の開始を司ることがこれまでの研究で知られています。また、STIL および HsSAS-6 は、中心体複製の開始時に娘中心小体に局在することが知られています。HsSAS-6 は、私たちの研究から、中心小体の特徴的な構造である 9 回対称性を規定する主要因子であることがわかっています。

さて、これらの分子の重要性は予想できますが、これらが具体的にどのように作用し合っているのかは、これまでほとんど不明でした。Plk4 のリン酸化基質は何なのでしょう。Plk4、STIL、HsSAS-6 の分子間相互作用はどうなっているのでしょうか。

私たちはまず、ヒト培養細胞を用いて、Plk4、STIL、HsSAS-6 の分子間相互作用を調べました。その結果、Plk4 と STIL が直接結合すること、さらにその結合は STIL の娘中心小体への局在化に重要であることを見出しました。次に、STIL が Plk4 によってリン酸化されることを見出しました。さらに、このリン酸化により STIL と HsSAS-6 の複合体形成が誘導され、娘中心小体の形成が開始することを明らかにしました。これらの結果により、長い間課題であった中心体複製開始点の分子メカニズムの一端を明らかにすることができました。

### ● 中心体の複製が 1 コピーだけに限られる理論の提唱

中心体の複製が 1 コピーに限定されるためには、(1) 中心体の複製が細胞周期に 1 度だけ起こる（細胞分裂前に 1 回起こる）こと、(2) 母中心小体に対して娘中心小体は常に 1 個だけ形成されることが大切です。しかし、この後者に関する基本原理は、これまでほとんど明らかになっていませんでした。

そこで、私たちはまず、Plk4 分子の局在を詳細に観察したところ、驚くべき結果が得られました。Plk4 は母中心小体の周りにリング状の局在を示す場合と、1 箇所みのドット状の局在を示す場合の 2 つの局在パターンを示すことがわかったのです。そして、この 2 つの局在パターンが変化するタイミングと、娘中心小体が形成されるタイミングとが一致していたのです。私たちはこのことより、娘中心小体の形成が、Plk4 の局在を 1 箇所に限局化しているのではないかと考えました。

次にこの可能性を検討するために、娘中心小体の形成を阻害した細胞で Plk4 の局在を観察しました。すると、Plk4 がリング状の局在を示す細胞の割合が増加しました。さらに、Plk4 の局在変換には、タンパク質分解が作用していることを見出しました。これらの結果から、中心体複製開始時において、娘中心小体が形成されると同時に、母中心小体の他の部位から娘中心小体が複数形成されることを抑えるフィードバック機構が存在するという新しいモデルが提唱されました。たとえば、余分な Plk4 分子がタンパク質分解により無効にされるというような機構が予測されます。

### ■ 今後の展開

中心体の数（コピー数）の制御は、染色体不安定化を伴う細胞のがん化と密接な関係があることが指摘されており、今回の研究は中心体をターゲットとした新しい機序を持つ抗がん剤開発や、中心体不活化を起因とする様々な遺伝病や男性不妊の原因解明に役立つことが期待されます。今後は、今回の研究で提唱したフィードバック機構の分子メカニズムに加えて、Plk4、STIL、HsSAS-6 の中心体における量的関係性が Plk4 の局在変換に与える影響を、顕微鏡観察と生化学的な実験を組み合わせ検証していきたいと考えています。

### ■ 研究体制と支援

今回の研究は、国立遺伝学研究所 新分野創造センター 中心体生物学研究室が中心となり、東京大学医科学研究所 疾患プロテオミクスラボラトリー 蛋白質情報解析グループ、愛知県がんセンター研究所 腫瘍医化学部との共同研究で行われました。

また、この研究は、日本学術振興会 特別研究員奨励費、科学研究費補助金・新学術領域研究（研究領域提案型）、科学研究費補助金・若手研究（A）、JST（生命科学の新分野創造若手育成プログラム）の支援により行われました。



## ■ 問い合わせ先

- 国立遺伝学研究所 新分野創造センター 中心体生物学研究室  
特任准教授 北川大樹（きたがわ だいじゅ）
- 国立遺伝学研究所 広報  
室長 鈴木睦昭（すずき むつあき）