

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 28 年 8 月 26 日(金) 18 時
 新 聞 … 日本時間 平成 28 年 8 月 27 日(土) 朝刊

平成 28 年 8 月 24 日

細胞分裂の司令塔「中心体」の成熟過程を解明

■ 本研究成果のポイント

- 娘中心小体から母中心小体に成熟する初期段階の分子機構を解明した。
- 高等真核生物で保存された中心小体形成経路の最上流因子を発見した。

■ 概要

細胞が分裂するとき、染色体は糸のような繊維によってそれぞれ引っ張られ、2つの細胞に分配されます。その繊維の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。通常、1つの細胞に中心体は1つしかありません。しかし、細胞分裂時には中心体が「複製」されて2つになり対極に分かれることで、染色体を引っ張ることができます。もし中心体の複製が失敗すると、染色体を適切に分配できず、細胞分裂に支障が出ることによって、がんなどの病気になりかねません。中心体が適切に複製される仕組みの全容解明が求められています。

中心体は、柱状の部品である「中心小体」が2個組み合わさって形作られています。2個の中心小体のうち、片方が「完成された」母中心小体で、もう一方が「未完成の」娘中心小体です。中心小体の複製では、母中心小体の根元から生み出された娘中心小体が母中心小体へと成熟することが不可欠でした。

今回、国立遺伝学研究所の北川大樹教授、土屋裕樹大学院生らのグループは、娘中心小体の成熟を制御する最上流因子（Cep295）を発見しました。この因子は中心小体の成熟の初期段階で働いていて、Cep295の活性がその後の主な成熟過程に必須であること、Cep295は成熟過程に必要な既知の因子Cep192と結合することで機能することが明らかになりました。

中心体が複製される仕組みの解明は、中心体の異常に起因する様々な病気の原因解明に役立つことが期待されます。今後は、これらの知見をもとにがんの阻害剤となる化合物を探索し、新しい作用機序をもつ抗がん剤の開発を目指します。

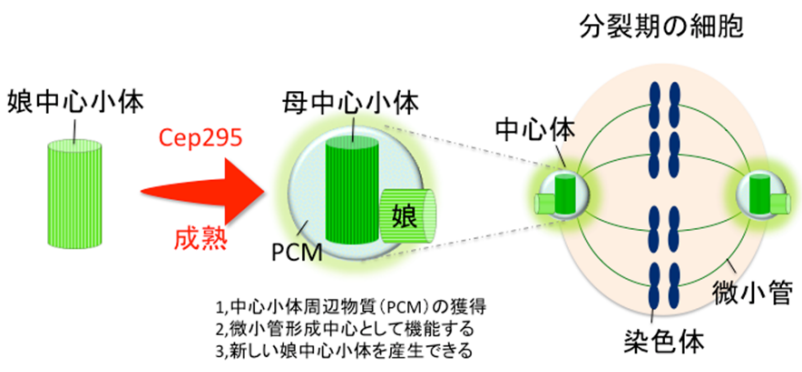


図 1. 本研究成果の概略図：中心体は分裂期に対極に分かれて紡錘体と呼ばれる糸状の微小管束を生成し、染色体を引っ張ることで細胞分裂を正しく導きます。本研究では、娘中心小体が成熟し中心体としての機能を獲得する過程を明らかにしました。

■ 成果掲載誌

本研究成果は、平成 28 年 8 月 26 日 10 時（英国夏時間）に、英国科学誌 Nature Communications に掲載されます。

論文タイトル : Cep295 is a conserved scaffold protein required for generation of a bona fide mother centriole
(進化的に保存された因子 Cep295 は機能的な母中心小体の形成に必要である)

著者 : Yuki Tsuchiya, Satoko Yoshida, Gupta Akshari, Koki Watanabe, Daiju Kitagawa. (土屋 裕樹、吉場 聡子、グプタ アクシャリ、渡辺 紘己、北川 大樹)

■ 研究の詳細

● 研究の背景

中心体は 2 つで一組の中心小体とそれを取り囲む PCM(中心小体周辺物質) から構成されており、動物細胞において進化上保存された細胞小器官です。中心体が自己複製する過程を理解することを目的に、その核となる中心小体の形成過程の研究が進められてきました。しかしながら、中心小体形成経路の初期段階の理解が全く進んでおらず、未知の重要な因子が存在する可能性が残されていました。

● 本研究の成果

1. 進化的に保存された新規分子 Cep295 の同定

中心小体は進化的に保存されていることから、中心小体を構成する因子や仕組みも保存されていることが推察されます。これまでにショウジョウバエの中心体形成において Ana1 タンパク質が重要であることが示唆されていますが、その機能やヒトの相同遺伝子は明らかにされていませんでした。本グループは、二次構造予測、相同性検索などのバイオインフォマティクスを駆使して、Ana1 とタンパク質構造が部分的に類似するヒト因子、Cep295 を同定しました。Cep295 の機能を解析するため、ヒト培養細胞内でこの遺伝子の発現を抑制したところ、中心小体の数が著しく減少し、紡錘体の一つしか持たない細胞が顕著になりました。これらの結果から Cep295 が新規の中心小体形成必須因子であることがわかりました。

2. Cep295 は中心小体形成経路の最上流で働き、娘から母中心小体への変換に必要

さらに機能を理解するため、Cep295 の中心小体形成経路への影響を詳細に検討しました。Cep295 の発現を抑制したところ、中心小体形成経路の最上流で機能し、成熟過程に必須の Cep192 が娘中心小体に局在できず、娘中心小体の成熟過程が著しく阻害されていました。また、この未熟な中心小体は微小管形成中心としての機能や新しい娘中心小体を産み出す能力が失われていました。さらに、微細構造の観察により、Cep295 は中心小体形成の初期に Cep192 が局在するための足場のような構造体を形成していることが明らかになりました。以上のことから Cep295 が Cep192 の上流で作用していることがわかりました。

3. Cep295-Cep192 間の結合が娘中心小体の成熟に必要

分子レベルの解析により Cep295 は Cep192 と直接結合すること、この Cep295 と Cep192 の結合が Cep192 の娘中心小体への局在および娘中心小体から母中心小体の成熟に必須であることがわかりました。

4. 未熟な中心小体は消失する

母中心小体として成熟できなかった中心小体の解析により、成熟できなかった中心小体は時間が経過するとともに消えてしまうことがわかりました。中心小体は数十種類のタンパク質が集まって構築されていると考えられているにもかかわらず、たった一つの因子が欠けてしまうとバラバラになってしまう点は、この因子が中心小体の成熟過程において極めて重要であることを表しています。

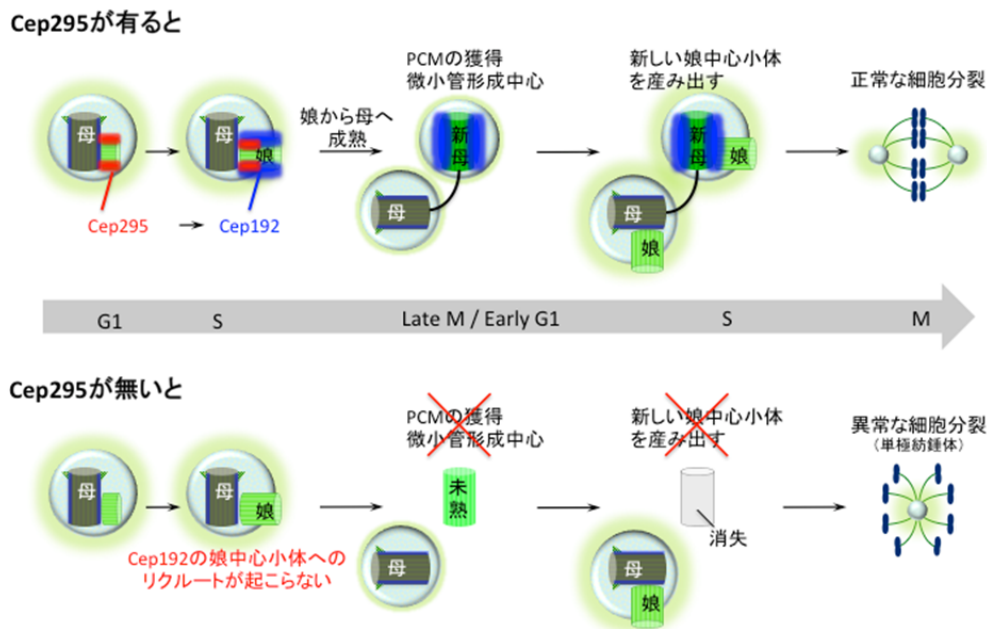


図2. モデル図

Cep295 は物理的な相互作用を介して Cep192 を娘中心小体へとリクルートする。その後、娘中心小体は成熟し、中心体としての機能を獲得する。Cep295 がない場合、未熟な中心小体はPCMや微小管形成中心としての機能、さらに新しい中心小体を産み出す能力を獲得できずにやがて消えてしまう。

● 今後の期待

中心体の数の異常は、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作用機序を持つ抗がん剤開発や、中心小体の不活化を原因とする様々な遺伝病や不妊症の原因解明に役立つことが期待されます。既に臨床現場において微小管を標的とした細胞分裂を阻害する抗がん剤が使用され一定の効果を示しています。今後は、本研究で発見した分子間相互作用を阻害するような化合物の探索を行い、既存の薬を上回るような効果をもつ医薬品の開発を目指しています。

■ 研究体制と支援

本研究は、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)、武田科学振興財団、内藤記念科学振興財団の支援により行われました。

■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 中心体生物学研究部門
教授 北川大樹（きたがわ だいじゅ）

<報道担当>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室
清野 浩明（せいの ひろあき）