



平成 29 年 10 月 16 日

染色体の分配装置が形成される新たな仕組みを解明  
—がん治療薬開発の分子標的として期待—

【本研究成果のポイント】

- これまで、染色体の分配装置として働く紡錘体微小管形成には微小管モーター蛋白質である5型キネシンの働きが必須であると考えられてきました。しかし、本研究成果により、微小管ポリメラーゼ含む数種の因子が5型キネシンの代わりに紡錘体形成に働くことを初めて明らかにしました。
- 本研究成果により同定した新規の紡錘体形成因子を阻害することにより、がん細胞の増殖を抑えることができると考えられ、副作用の少ないがん治療薬の開発に繋がること期待されます。

【概要】

広島大学大学院先端物質科学研究科・健康長寿研究拠点(HiHA)の登田 隆特任教授、湯川格史特任助教らのグループは、今回、カリフォルニア大学との共同研究により、染色体分配装置である紡錘体微小管の形成に新たな因子が働くことを発見しました。

これまで、紡錘体の形成にはキネシンモーター分子の一つである5型キネシンの働きが必須であると考えられていましたが、登田教授らは別の14型キネシンを同時に欠損させた分裂酵母細胞が紡錘体を形成できることを発見しました。

5型および14型キネシン欠損細胞が紡錘体を形成するために必要な因子をさらに探索した結果、6型キネシンおよび微小管ポリメラーゼを含む数種の蛋白質が5型キネシンの代わりに紡錘体形成に働くことを見出しました。

がん細胞は異常な細胞増殖を示しますが、微小管は細胞増殖に必須なため、その阻害剤は抗がん剤として利用されます。ところが、微小管阻害剤は正常細胞に対する副作用が強いという問題があります。本研究で同定した新規の紡錘体形成蛋白質を分子標的にすることで、副作用の少ないがん治療薬を開発できるものと期待されます。

本研究成果は、米国細胞生物学会が発行する国際科学雑誌「Molecular Biology of the Cell」のオンライン版に平成29年10月12日に掲載されました。

【掲載雑誌】 Molecular Biology of the Cell

【タイトル】 A microtubule polymerase cooperates with the Kinesin-6 motor and a microtubule crosslinker to promote bipolar spindle assembly in the absence of Kinesin-5 and Kinesin-14 in fission yeast

【著者】 Masashi Yukawa\* and Tomoki Kawakami, Masaki Okazaki, Kazunori Kume, Ngang Heok Tang and Takashi Toda\* (\*共同責任著者)

【DOI番号】 doi:10.1091/mbc.E17-08-0497

【共同研究機関】 (敬称略)

広島大学大学院 先端物質科学研究科 健康長寿研究拠点 (HiHA)

湯川格史、河上友基、岡崎雅紀、久米一規、登田 隆

カリフォルニア大学サンディエゴ校

Ngang Heok Tang

## 【背景】

正常な細胞は染色体を均等に分配するために紡錘体微小管(\*1)と呼ばれる双極性の構造体を形成します。この構造体の形成破綻は、染色体の分配異常によるがん・ダウン症を含む種々のヒト疾患を引き起こします。これまで、紡錘体は、微小管モーター蛋白質であるキネシン分子(\*2)のうちの5型キネシンによって形成・維持されると考えられてきました(図1a)。多くの生物種において5型キネシンは生育に必須であり、欠損すると単極性紡錘体しか形成できず(図1b)、その結果、染色体の分配異常を示すことが知られています。しかし、最近、登田教授らは5型キネシンが欠損した分裂酵母細胞でも、別のキネシン分子である14型キネシンを同時に欠損させれば、双極性の紡錘体が形成できることを発見しました(図1c)。そこで、5型キネシンに依存しない新たな紡錘体形成経路が存在するのではないかと考え、その制御に関わる因子を探索することにしました。

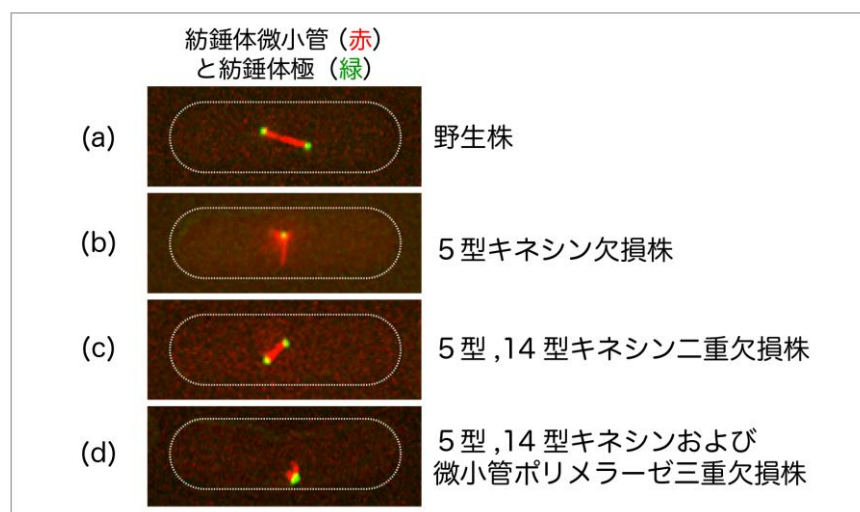
## 【研究成果の内容】

分裂酵母を用いて、5型および14型キネシンを同時に欠損させた細胞の生育に必須な因子を探索した結果、これまで紡錘体の構造維持に働くことが知られていた6型キネシンや微小管架橋因子(\*3)に加えて、微小管ポリメラーゼ(\*4)が必須であることを見出しました。温度感受性変異体(\*5)を用いてさらに詳細に解析した結果、5型および14型キネシンと微小管ポリメラーゼを三重欠損させた株が、5型キネシン単独欠損株と同様、単極性紡錘体しか形成できず、致死性を示すことが判りました(図1d)。従って、5型および14型キネシンが存在しない状況下では、微小管ポリメラーゼが5型キネシンに代わって紡錘体形成に導くことが明らかとなりました。

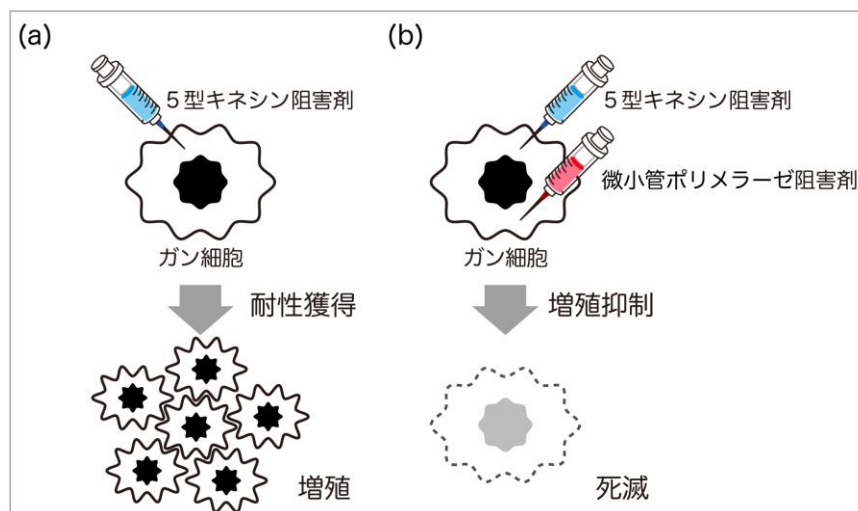
## 【今後の展開】

微小管は細胞増殖に必須なため、その阻害剤は抗がん剤として利用されますが、副作用が強いという問題があります。近年、微小管阻害剤に代わる副作用の少ない抗がん剤候補としてキネシン阻害剤が注目されていますが、既存の阻害剤を用いた臨床研究では容易にがん細胞が薬剤耐性を獲得してしまうことが大きな課題となっています(図2a)。本研究で明らかにした新たな紡錘体形成因子に対する阻害剤は、有効ながん治療薬として期待できるほか、キネシン阻害剤との併用投与による一層効果的な抗がん治療法の開発にも貢献できると考えられます(図2b)。

## 【参考資料】



(図1) 正常な野生株は双極性の紡錘体微小管を形成します(a)。しかし、5型キネシンを欠損させると単極性紡錘体しか形成できず、染色体分配異常を起こして致死となります(b)。5型,14型キネシン同時欠損株は双極性紡錘体を形成できますが(c)、さらに微小管ポリメラーゼ欠損を加えた三重欠損株は単極性紡錘体しか形成できず、致死性を示します(d)。従って、微小管ポリメラーゼは、5型キネシンに代わって紡錘体形成に導くと考えられます。



(図2) 抗がん剤開発分野においてキネシン阻害剤が注目されていますが、既存の阻害剤を用いた臨床研究では容易にがん細胞が薬剤耐性を獲得してしまうことが大きな課題となっています (a)。本研究で明らかにした新たな紡錘体形成因子に対する阻害剤は、有効ながん治療薬として期待できるほか、キネシン阻害剤との併用投与による一層効果的な抗がん治療法の開発にも貢献できると考えられます (b)。

### 【用語解説】

#### (\*1) 紡錘体微小管

細胞分裂の際に形成される双極性の構造体。主要構成因子はチューブリンの重合体である微小管と様々な微小管結合蛋白質である。

#### (\*2) キネシン分子

微小管モーター蛋白質の一つで、主に ATP を加水分解しながら微小管に沿って運動する性質を持ち、細胞分裂や細胞内物質輸送に重要な働きをしている。

#### (\*3) 微小管架橋因子

紡錘体の両極から伸長した微小管は赤道面で逆平行に交差するが、この交差した間に入り込んで架橋することにより、微小管を束ねる役割を果たす。

#### (\*4) 微小管ポリメラーゼ

微小管は  $\alpha$  および  $\beta$  チューブリン蛋白質から成る複合体が重合と解離を繰り返しながら伸長・縮小するが、その反応を触媒する酵素。

#### (\*5) 温度感受性変異体

一定の温度範囲内でしか生育できない突然変異体。蛋白質のアミノ酸配列に変異が生じることにより、一定の温度以外では本来の機能を喪失するため、正常な野生型と異なる形質を示す。

### 【お問い合わせ先】

広島大学大学院先端物質科学研究科・健康長寿研究拠点  
 特任教授 登田 隆  
 TEL: 082-424-7868  
 E-mail: takashi-toda@hiroshima-u.ac.jp