

平成 30 年 1 月 17 日

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 30 年 1 月 19 日(金)午前 2 時

新 聞 … 日本時間 平成 30 年 1 月 19 日(金)朝刊

APC は紡錘体を引っ張る力のブレーキ がん抑制遺伝子 APC の新しい機能の発見

■ 概要

大腸ガン患者では高頻度でがん抑制遺伝子 APC に変異があることが知られています。これは、Wnt シグナル⁽¹⁾という細胞内シグナル伝達経路が過剰に活性化することが主な原因です。これに加えて、APC タンパク質は微小管を制御する働きが知られていますが、その働きと細胞のがん化との関係はよくわかっていませんでした。

本研究では、細胞の表層に局在した APC タンパク質が、染色体の分配を担う紡錘体⁽²⁾を構成する微小管の末端に結合して、微小管の安定性を制御していることが明らかになりました。APC タンパク質の微小管への結合は、微小管を引っ張る力を弱めることによって、染色体の移動を制御していたのです。

APC 遺伝子に変異した大腸がん細胞では染色体異常が頻繁に観察されます。また、染色体異常は染色体の分配をおこなう紡錘体にかかる力の異常によっても引き起こされることが指摘されています。本研究で明らかになった APC タンパク質の紡錘体を引っ張る力を制御する働きががん化に関与している可能性があります。

本研究は、情報・システム機構国立遺伝学研究所の元研究員杉岡賢史、澤齊教授と同研究所細胞建築研究室およびユトレヒト大学、オレゴン大学との国際共同研究の成果です。

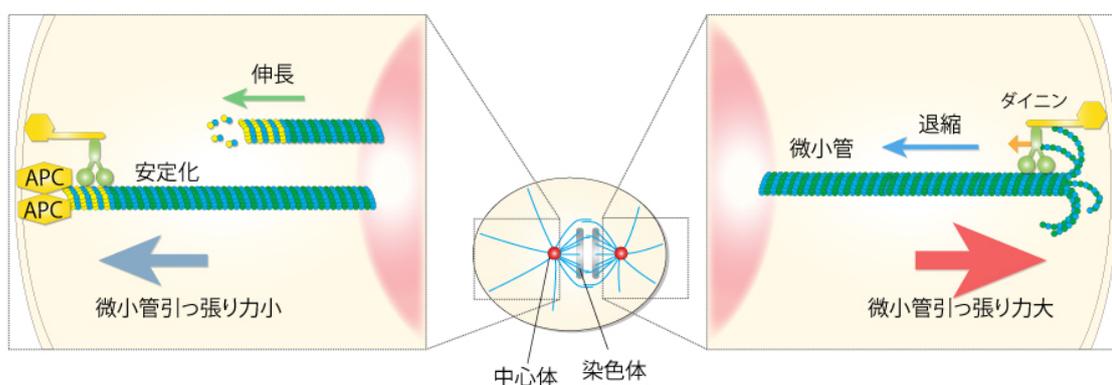


図1: APC タンパク質による微小管引っ張り力の抑制機構

微小管が細胞表層に到達した後、退縮する際に、モータータンパク質であるダイニンの働きで引っ張る力が発生する。

APC タンパク質が微小管の末端に結合することで退縮を阻害し、引っ張る力を弱める。

■ 成果掲載誌

本研究成果は、米国科学誌「米国科学アカデミー紀要(PNAS)」に平成 30 年 1 月 18 日(米国東部標準時間)に掲載されます。

論文タイトル:Tumor suppressor APC is an attenuator of spindle-pulling forces during *C. elegans* asymmetric cell division (がん抑制蛋白 APC は *C. elegans* の非対称分裂において紡錘体を引っ張る力を減衰させる)

著者:Kenji Sugioka, Lars-Eric Fielmich, Kota Mizumoto, Bruce Bowerman, Sander van den Heuvel, Akatsuki Kimura, Hitoshi Sawa (杉岡賢史、水本公大、木村暁、澤齊)

■ 研究の詳細

● 研究の背景

細胞が非対称に分裂して異なる大きさ・性質を持った娘細胞を作り出すことがあります。線虫 *C. elegans* の受精卵は非対称分裂の優れたモデルであり、分裂中に紡錘体が微小管に引っ張られて後方に移動することで、大きさの異なる娘細胞が作られます。この際、強く引っ張られる後方の紡錘体の核になる中心体は縦方向に大きく振動⁽³⁾しますが、前方の紡錘体の核になる中心体はあまり動きません。微小管の張力は、細胞表層まで伸びた微小管の末端が壊れて退縮する時に、モータータンパク質であるダイニンによって発生します。ダイニンの活性化因子が細胞後方で多いため、微小管の張力が非対称になることがわかっていましたが、前方で微小管の張力を弱める機構はよくわかっていませんでした。

● 本研究の成果

APC タンパク質の細胞内局在を調べたところ、細胞の前側の表層に非対称に局在していました。APC タンパク質の働きを阻害すると、後側の中心体のみならず前側の中心体も激しく振動することがわかりました。また紡錘体の微小管をレーザーで切断する実験により、微小管の張力の変化を推定したところ、APC タンパク質の働きの阻害により、前方の微小管の張力が強くなることがわかりました。このような異常は、APC タンパク質による微小管の安定化によって、引っ張る力のもとになる微小管の退縮頻度が減少しているためだと仮定して、3次元シミュレーションをおこなったところ、APC タンパク質の働きの阻害による異常を再現することができました。この結果、細胞表層の APC タンパク質が微小管を安定化することで紡錘体を引っ張る力のブレーキとして働いていることが証明されました。

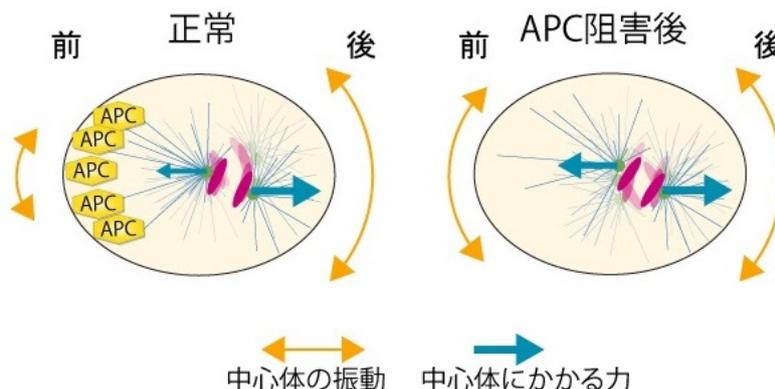


図2: 線虫の非対称分裂における APC の役割

右: 野生型では後極から強く引っ張られるため紡錘体が後方に移動する。この際、後ろ側の中心体は、強い力を受けて縦方向に振動⁽³⁾する。前極に局在する APC タンパク質が引っ張る力を抑制するため前側の中心体はほとんど動かない。左: APC タンパク質の働きを阻害すると、前方の中心体も振動する。

● 今後の期待

紡錘体を引っ張る力は、細胞分裂において染色体を分配する原動力であり、過剰な力がかかったり、両極からの力のバランスが異常だったりすると、染色体の分配にエラーが起こり、染色体異常や細胞のがん化につながります。APC 遺伝子に変異した大腸がん細胞では、染色体異常が頻繁に観察されており、APC 遺伝子の変異による張力の異常が、がん化の一因になっている可能性があります。

また、APC タンパク質の局在化は移動する細胞や、神経細胞の軸索形成などで観察されており、APC タンパク質は様々な細胞で微小管にかかる力を制御していることが予想されます。

■ 用語解説

(1) Wnt シグナル

細胞外に放出される蛋白質 Wnt の受容により、細胞内で活性化され、細胞増殖や細胞分化などを誘導する。大腸ガン細胞では、このシグナル経路が過剰活性化している。

(2) 紡錘体

細胞分裂の際に観察される染色体の分配を行う構造体。糸状の微小管とダイニンなどのモーター蛋白質などから構成される。

(3) 中心体の振動

中心体は真後ろだけでなく、中心体の上下側を含む周囲の表層からも引っ張られる。また引っ張る力は一定でないため、中心体は真後ろでなく、縦方向にも動く。その際中心体を受精卵中央に戻そうとする力も働くため中心体は縦に震動する。

■ 研究体制と支援

本研究は、遺伝学研究所の元研究員(現オレゴン大学)杉岡賢史博士、澤斉教授、木村暁教授、元理化学研究所研究員の水本公大博士、ユトレヒト大学の大学院生 Lars Eric Fielmich、Sander van den Huevel 教授、オレゴン大学の Bruce Bowerman 教授との国際共同研究の成果です。

本研究は、科学研究費補助金(JP22127005、JP15H04732、JP15KT0083)上原記念生命科学財団および遺伝学研究所共同研究(NIG-JOINT:2013-A60)の支援を受けておこなわれました。

■ 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多細胞構築研究室・総研大遺伝学専攻
教授 澤 斉 (さわ ひとし)

<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）