



平成29年1月4日

がん細胞に関連する環状染色体の維持に関わる新規因子を発見
-新しい作用機構を持つ抗がん剤の開発に期待-

【本研究成果のポイント】

- がん細胞と似た特徴を持たせた酵母細胞を用いることで、環状染色体の維持に関わる新しい因子を発見しました。
- ある種のがん細胞は高い頻度で環状染色体を持つため、本発見は環状染色体をもつがん細胞を選択的に死滅させる抗がん剤の開発につながることで期待できます。

【概要】

広島大学大学院先端物質科学研究科の上野勝准教授のグループは、酵母を用いた研究により、環状染色体の維持に必要な新規因子を発見しました。その因子は、染色体パッセンジャー複合体という因子で染色体分配などで働くことがわかっていましたが、環状染色体の維持に必要なかどうかは全くわかっていませんでした。ある種のがん細胞は高い頻度で環状染色体を持っています。本研究成果は、環状染色体をもつがん細胞を選択的に死滅させる方法の開発に道を開きました。

本研究成果は、アメリカ東部標準時間の2018年1月3日午後2時（日本時間2018年1月4日午前4時）に、米国オンライン科学誌「PLOS ONE」オンライン版に掲載されました。

- 掲載雑誌：PLOS ONE
- URL:<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0190523>
- 論文題目：Chromosome Passenger Complex is required for the survival of cells with ring chromosomes in fission yeast
- 著者：Ahmed G.K. Habib, Kanako Sugiura and Masaru Ueno*
- *Corresponding author（責任著者）
- doi: 10.1371/journal.pone.0190523

【背景】

ヒトや酵母などの真核生物（※1）の染色体（※2）は線状ですが、ある種の遺伝病やがん細胞では環状染色体を持ちます。環状染色体は線状染色体に比べて不安定であることがわかっていましたが、環状染色体の維持に必要な因子についてはほとんどわかっていませんでした。環状染色体を持って生まれた場合、環状染色体が不安定なために染色体が変化しやすく、がんになるリスクが上がります。このため、環状染色体を安定に維持する方法が見つかれば、このような遺伝病のがんのリスクを軽減できる可能性があります。一方、ある種のがんでは高頻度で環状染色体を持ちます。環状染色体の維持に必要な因子は、環状染色体を持つがんの治療の分子標的となることで期待でき、抗がん剤の開発の道が開けます。そこで本研究では、分裂酵母（※3）を用いて環状染色体の維持に関与する新しい因子の探索を行いました。

【研究成果の内容】

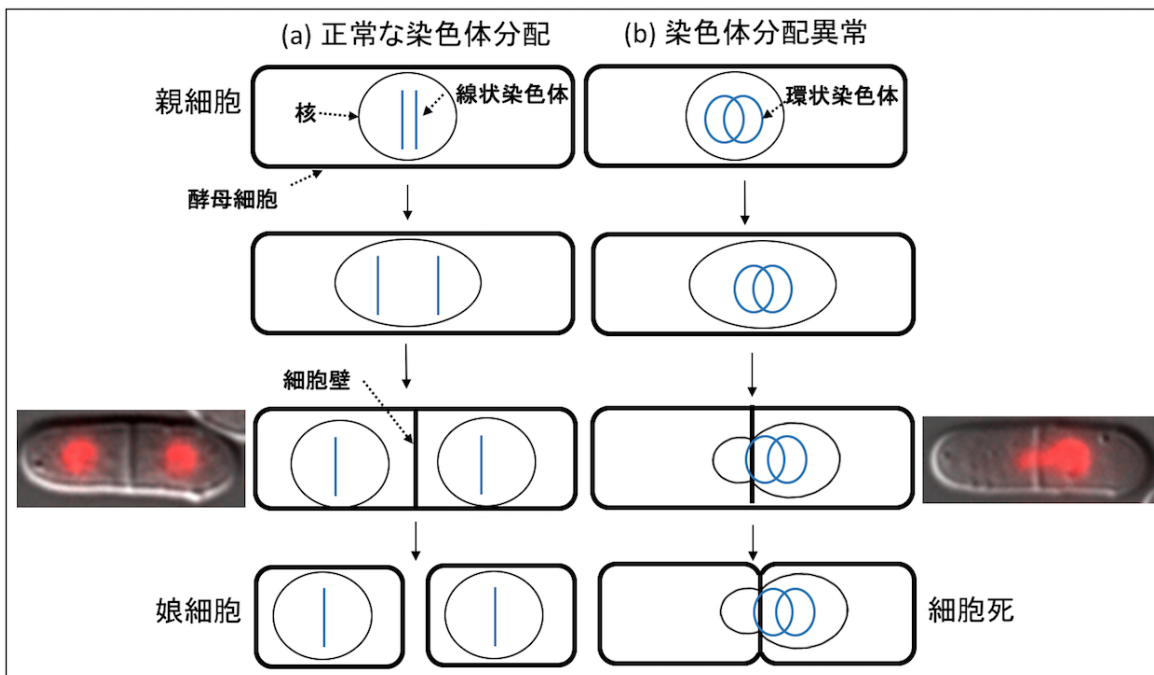
分裂酵母において染色体末端テロメア（※4）の維持に関係する遺伝子を破壊すると染色体が環状化した細胞が生き残ることが報告されています。そこで、本研究では、染色体が環状化した（がん細胞と似た特徴を持たせた）分裂酵母を用いて、環状染色体の維持に関係する新しい因子を探索しました。その結果、染色体分配（※5）の時に働くことがわかっていた染色体パッセンジャー複合体（※6）が環状染色体を持つ細胞の生存に必要であることを発見しました。さらに、温度感受性変異株（※7）を用いて染色体パッセンジャー複合体がどのように環状染色体の維持に関与しているのかを調べたところ、染色体パッセンジャー複合体の機能が少し低下した細胞では、環状染色体の染色体分配が正常に行われなことがわかりました（参考資料 図1）。

以上のことから、分裂酵母の染色体パッセンジャー複合体は環状染色体の維持に必要であると結論しました。

【今後の展開】

酵母とヒトでは染色体維持の仕組みの基本的な部分は共通です。染色体パッセンジャー複合体も酵母からヒトまで保存されています。そこで今後は、ヒトの染色体パッセンジャー複合体が、環状染色体の維持に関与するかを調べる必要があります。もしヒトの染色体パッセンジャー複合体が、環状染色体の維持に関与することがわかれば、染色体パッセンジャー複合体が、環状染色体を持つがんの治療の分子標的となることが期待できます。

【参考資料】



（図1）(a) 線状染色体を持つ酵母細胞は、染色体パッセンジャー複合体の機能が少し低下した場合でも、娘細胞に染色体（姉妹染色分体）が均等に分配され正常に細胞が分裂します。(b) 環状染色体を持つ（がん細胞と似た特徴を持たせた）酵母細胞で、染色体パッセンジャー複合体の機能が少し低下した細胞では、環状線染色体の分配が正常に行われず、染色体が均等に分配されない状態で、細胞壁が形成されます。その結果、細胞が正常に分裂できず死滅します。染色体パッセンジャー複合体の機能が少し低下した場合でも、線状染色体が正常に分配される酵母の顕微鏡写真（図左端）と、染色体パッセンジャー複合体の機能が少し低下したことで環状染色体が正常に分配されない時の酵母の顕微鏡写真（図右端）を、それぞれ図の左端と右端に示しました。核に存在するタンパク質に赤い蛍光タンパク質をつなぐことで核を可視化しました。

【用語解説】

(※1) 真核生物

細胞の中に細胞核と呼ばれる細胞小器官を有する生物。

(※2) 染色体

二本鎖 DNA とタンパク質などからなる生体物質であり、遺伝情報の発現と伝達を担う。

(※3) 分裂酵母

出芽酵母とは異なる種で、分裂により増殖する酵母。ヒトに近いモデル生物で、ゲノム情報が整備され、分子遺伝学が駆使できる。

(※4) テロメア

真核生物の染色体の末端部にある構造で、染色体末端を保護する役目をもつ。老化やがんと密接に関係する。

(※5) 染色体分配

細胞分裂に伴い、染色体が娘細胞に分けられる過程の総称。

(※6) 染色体パッセンジャー複合体

蛋白質キナーゼオーロラ B などから成る蛋白質複合体で、染色体を均等に分配するうえで特に重要な働きをしている。

(※7) 温度感受性変異株

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。

【研究支援】

本研究の遂行にあたり、文部科学省・JSPS 科研費 基盤研究 (C) : 17K07502 の助成と、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (生命動態システム科学推進拠点事業) 「核内クロマチン・ライブダイナミクスの数理研究拠点形成」の助成を受けました。

【お問い合わせ先】

広島大学大学院先端物質科学研究科

健康長寿拠点・クロマチン動態数理研究拠点 准教授 上野 勝

Tel : 082-424-7768 FAX : 082-424-7768

E-mail : scmueno@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数 : A4版 3枚 (本票含む)