



令和2年9月8日

報道機関 各位

東北大学加齢医学研究所

遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の原因になる BRCA1 の結合分子 RACK1 の新たな発がん機能を解明

正常な細胞分裂に必要な中心体複製での新たな役割を明らかに

【発表のポイント】

1. 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の原因になる BRCA1 の結合分子 RACK1 の中心体複製^{注1)}における新たな役割を明らかにしました。
2. RACK1 は、細胞分裂に重要な役割を果たす PLK1^{注2)} と Aurora A^{注3)} との相互作用の「足場」として働き、Aurora A による PLK1 の活性化を促進することが明らかになりました。
3. RACK1 は、細胞分裂の S 期に PLK1 の活性化を促進し、中心小体複製に寄与することが明らかになりました。

【概要】

がん遺伝子として知られる *BRCA1* は、その生殖細胞系列変異によって遺伝性乳がん・卵巣がん症候群を引き起こします。東北大学加齢医学研究所 腫瘍生物学分野の千葉 奈津子(ちば なつこ)教授、吉野 優樹(よしの ゆうき)助教、小林 輝大(こばやし あきひろ)医学系研究科 大学院生(現 杉山医院)らの研究グループは、その遺伝子産物 BRCA1 と結合する RACK1 (Receptor for activated C kinase 1)が、Aurora A と polo-like kinase 1 (PLK1)との相互作用の「足場」として働き、S 期に PLK1 を活性化することで、細胞分裂時の染色体分配に働く中心体の複製に寄与することを明らかにしました。また、がんで見られる RACK1 の変異は、足場としての機能に異常をきたし、この機能の異常が発がんに関与する可能性を示しました。

本研究成果は 2020 年 9 月 1 日、*Journal of Cell Science* 誌においてオンラインで掲載されました。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、がん研究振興財団 がん研究助成金、日本科学協会 笹川科学研究助成、公益財団法人日本白血病研究基金研究助成事業、公益財団法人高松宮妃癌研究基金の支援を受けて行われました。

【研究内容】

BRCA1 は、その生殖細胞系列変異によって遺伝性乳がん・卵巣がん症候群を引き起こします。*BRCA1* は *BARD1* とヘテロ二量体を形成し、DNA 修復、中心体制御に関与します。中心体^{注4)} は、微小管形成中心として機能し、分裂期には紡錘体^{注5)} 極を形成し、娘細胞への均等な染色体分配を担う重要な細胞内小器官で、その機能の破綻が発がんの原因になると考えられています。東北大学加齢医学研究所 腫瘍生物学分野の千葉奈津子教授らの研究グループは、*BRCA1* と結合する新たな分子として *RACK1* を同定し、*RACK1* が *BRCA1* の中心体への局在の制御に寄与することを報告していました。

今回この研究グループは、*RACK1* が *Aurora A* と *PLK1* の相互作用の「足場」として働き、*Aurora A* による *PLK1* の活性化を促進することで中心体複製を制御することを明らかにしました。

Aurora A と *PLK1* はともに分裂期キナーゼと呼ばれ、細胞分裂の進行に重要な役割を果たすタンパク質として知られます。従来、これらの分子間の結合を助ける足場タンパク質として、*Bora* や *CEP192* が知られていましたが、いずれも細胞周期の主に G2 期から M 期に働くとされます。今回の研究で新たに、*RACK1* が S 期に *PLK1* を活性化することが明らかになりました。また、この時期に *PLK1* を阻害すると、*RACK1* を発現抑制したときと同様に、中心小体^{注6)} の複製が抑制されました。これらから、*RACK1* で維持される S 期の *PLK1* の活性が中心小体の複製に必要であることが示唆されました。

また、がんで報告されている *RACK1* の変異の中に、*RACK1* の足場としての活性に異常をきたす変異が見つかり、これらの変異を有する *RACK1* は正常の中心体制御活性を失っていることが明らかになりました。また、*RACK1* は、がんでの高発現が報告されており、この研究グループは、乳がん細胞で *RACK1* を過剰発現すると中心体が過剰複製することも明らかにしてきましたが、今回 *RACK1* の過剰発現が中心体の *PLK1* を活性化することも明らかにしました。したがって、*RACK1* の *Aurora A/PLK1* 相互作用の足場としての活性の異常が発がんに関与する可能性が示されました。今回の研究成果から、*Aurora A/PLK1* シグナル伝達経路ががん治療の治療標的として有望であることが示唆され、新しいがんの治療法開発にも貢献することが期待されます。

【解説図】

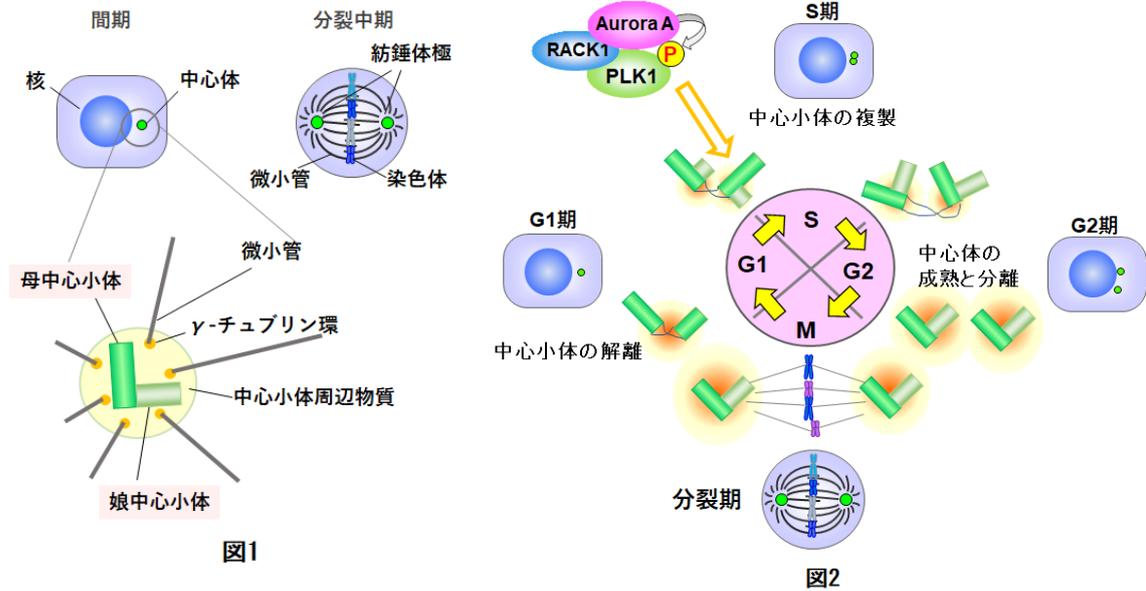


図1

図2

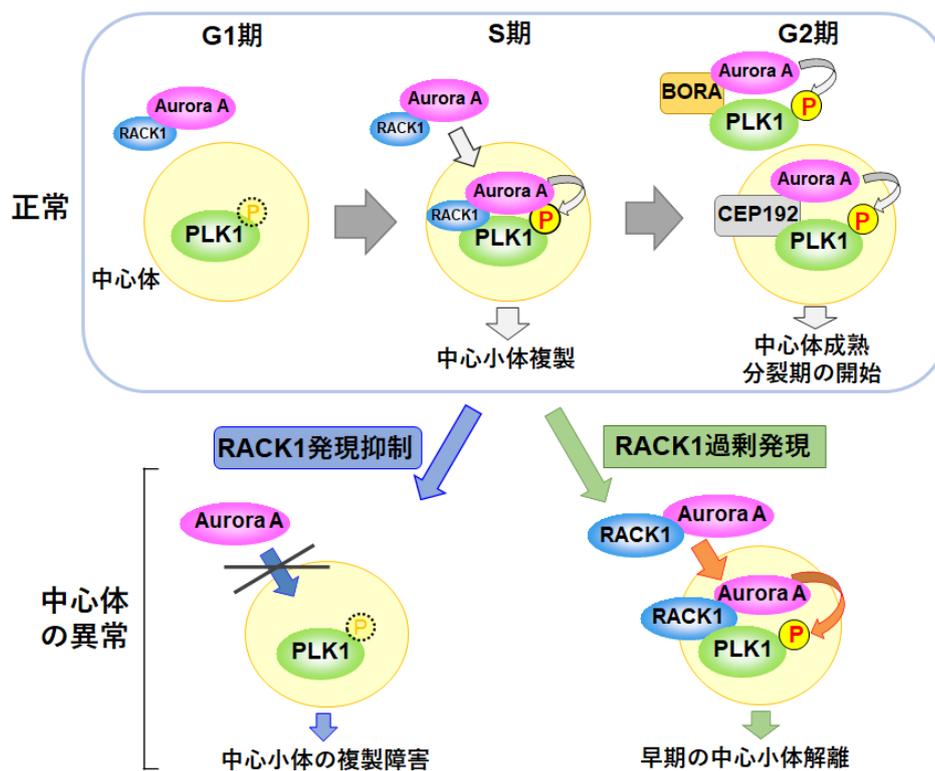


図3

図1. 中心体の模式図。

図2. 中心体・中心小体の複製サイクルと RACK1 の中心体複製における機能。

図3. RACK1 による中心体複製制御メカニズムのまとめ。RACK1 が欠乏する

と、S期のPLK1活性が低下し、中心小体の複製が障害される。一方、RACK1が過剰に存在すると、G1期からG2期におけるPLK1の活性が亢進し、本来はM期以降に生じるはずの中心小体解離が、それより早いG2期以前に生じてしまう。その後、中心小体の再複製が起こり、中心体の異常増加が生じる。

【用語説明】

注1) 中心体複製：細胞分裂の後、娘細胞は2個の中心小体を含む中心体を1個受け継ぐ。S期にそれぞれの中心小体から新たな娘中心小体が複製され、G2期にはL字型に結合した母・娘中心小体を含む中心体が2個存在する。M期（細胞分裂期）にそれぞれの中心体から微小管が伸長し、紡錘体を形成して染色体の分配に関与する。M期の後半からG1期にかけて、母・娘中心小体間の結合が解消され、次の細胞周期での中心小体の複製が可能になる。この現象は中心小体解離と呼ばれ、PLK1の活性によって制御される。

注2) PLK1：分裂期キナーゼの1つで、中心体、紡錘体極などに局在し、細胞分裂に進行に重要な役割を果たす。中心体では、中心小体の複製に重要な中心小体解離を引き起こす。

注3) Aurora A：分裂期キナーゼの1つで、中心体、紡錘体極に局在し、細胞分裂に進行に重要な役割を果たす。PLK1をリン酸化して活性化する。

注4) 中心体：核の近くの細胞質に存在する細胞内小器官であり、中心小体と、その周囲の中心小体周辺物質（pericentriolar material; PCM）からなる。中心小体は母中心小体と、その側壁に結合する娘中心小体からなり、L字型の構造をとる。中心小体周辺物質には γ -チューブリン環が豊富に存在し、細胞骨格の一つである微小管の形成起点として働く。細胞分裂期には中心体から微小管が伸長し、紡錘体を形成する。

注5) 紡錘体：細胞分裂の際に、染色体を娘細胞に均等に分配する機能をもつ。

注6) 中心小体：中心体の内部に存在し、中心体の複製や機能を制御する。

【発表論文】

掲載誌： Journal of Cell Science誌

題目： RACK1 regulates centriole duplication through promoting the activation of polo-like kinase 1 by Aurora A.

著者： Yuki Yoshino*, Akihiro Kobayashi*, Huicheng Qi, Shino Endo, Zhenzhou Fang, Kazuha Shindo, Ryo Kanazawa, Natsuko Chiba. (*co-first author)

日本語題目： RACK1はAurora AによるPLK1の活性化を促進して中心小体の複製を制御する

著者名：吉野 優樹*、小林 輝大*、斉 匯成、遠藤 栞乃、方 震宙、新藤 一葉、金澤 涼、千葉 奈津子 (*共同第一著者)

【問い合わせ先】

東北大学加齢医学研究所

教授 千葉 奈津子 (ちば なつこ)

電話 022-717-8477

E-mail: natsuko.chiba.c7@tohoku.ac.jp