



東北大学

平成 27 年 3 月 6 日

報道機関各位

東北大学加齢医学研究所

染色体を集める「風」
～モーター分子による染色体整列のしくみ～

【ポイント】

- モーター分子（注 1）**Kid** が、染色体を紡錘体中央へ整列させるのにはたらいしていることをヒト細胞で初めて明らかにしました。
- モーター分子 **CENP-E** は、微小管が安定化すると染色体の整列に寄与することがわかりました。
- **Kid** と **CENP-E** という 2 種類のモーター分子が協調的にはたらくことで、染色体がスムーズに紡錘体（注 2）中央に整列するという新たなモデルを提唱しました。

【概要】

細胞分裂の際に染色体が 2 つの細胞に分配されるためには、まず紡錘体の中央に染色体が整列する必要があります。東北大学加齢医学研究所の家村顕自研究員、田中耕三教授は、ヒト細胞でこの過程に **Kid** と **CENP-E** という 2 つのモーター分子が協調してはたらいしていることを明らかにしました。**Kid** は染色体を紡錘体の極から遠ざける「風」のようなはたらきをすることが知られていましたが、ヒト細胞での実際の役割はよくわかっていませんでした。今回の研究から、染色体が紡錘体の中央に集まる初期の段階では **Kid** が主にはたらき、その後 **CENP-E** がそのはたらきを引き継ぐという新たなモデルが考えられました。このような **Kid** のはたらきは細胞の生存に必須ではありませんが、染色体の分配の正確性に影響し、がん細胞の大部分で見られる染色体数の異常に関与する可能性があります。

本研究の成果は平成 27 年 3 月 6 日に国際科学誌 *Nature Communications* にオンライン版で発表されました。

【背景】

私たちの体はたくさんの細胞からできていますが、そのそれぞれに遺伝情報が受け継がれるためには、細胞が分裂するときに染色体を正確に分配しなければいけません。染色体の分配は紡錘体という装置によって行われ、この際にまず染色体が紡錘体の中央に集まって整列し、その後 2 つの極の方向に引っ張られて分配されます (図 1)。これまでこの染色体の整列は、染色体が紡錘体を形成する微小管 (紡錘糸) の末端に結合して起こるとされてきましたが、最近では染色体が微小管に沿って移動することによって起こるのではないかという説が有力になっています (図 2)。しかしこの移動がどのようなしくみで起こるのかはよくわかっていません。このはたらきに関係することが予想されるタンパク質として、モーター分子 **Kid** があります。**Kid** は染色体(クロモソーム chromosome)全体に存在することからクロモキネシン (注 3) (**chromokinesin**) と呼ばれ、微小管上を移動することによって染色体を紡錘体の極から遠ざけるはたらきを担うことがカエルの卵抽出液を用いた実験などから明らかになっています。このようなはたらきは染色体を極 (ポール pole) から押し出す「風 (ポーラーウィンド polar wind)」に例えられています (図 3)。しかしヒト細胞で **Kid** の量を減らしても染色体の紡錘体中央への整列に異常は見られず、**Kid** のヒト細胞での役割はよくわかっていませんでした。一方もう 1 つのモーター分子 **CENP-E** は染色体が微小管と結合する部位である動原体 (注 4) に存在し、微小管上を動くことによってやはり染色体を紡錘体中央に集めるためにはたらいているのではないかと考えられています (図 4)。そこで今回本研究グループは、これら 2 つのモーター分子 **Kid** と **CENP-E** が、染色体が紡錘体中央に集まる過程にどのようにはたらいているのかについて研究しました。

【研究成果】

本研究グループは、染色体が微小管に沿って移動する過程をより詳細に観察するために、ヒト細胞株で染色体が微小管の末端に結合できない状況を作りました。この状況でも一時的ではありますが染色体は紡錘体中央に集まります (図 5)。このような状況で **Kid** の量を減らすと染色体の紡錘体中央への集合が著しく抑制されました (図 5)。このことはこれまでヒト細胞での役割が明らかでなかった **Kid** が、染色体が微小管に沿って紡錘体中央に移動するときに必要であることを示していると考えられます。一方 **CENP-E** は同じ状況でむしろ染色体

の紡錘体中央への集合を抑えるようにはたらくことがわかりました (図5)。これはこれまでの報告と矛盾するようには思われましたが、微小管を安定化させると今度は染色体の紡錘体中央への集合を促進することがわかりました。紡錘体を形成する微小管は、その末端で染色体と結合することによって安定化することが知られています。今回の結果から、染色体が紡錘体中央に集まり始める初期には **Kid** が主にはたらし、微小管が安定化するにつれて **CENP-E** の役割が大きくなるというモデルが考えられました (図6)。このように2つのモーター分子が協調することによって染色体の紡錘体中央へのスムーズな移動が行われていると考えられます。

【今後の展開】

ほとんどのがん細胞では染色体数の異常が見られ、これは染色体の不均衡な分配が高頻度で起こることに起因すると考えられていますが、そのしくみはよくわかっていません。通常の状態では **Kid** の量を減らしても染色体は紡錘体中央に整列しますが、整列するのにかかる時間が若干延長します。このようなわずかな異常は細胞の生存に直接関係しないものの、染色体の不均衡な分配の確率を上昇させている可能性があります。今回の研究から、がんで見られる染色体数の異常の成因の一端が解明され、これを標的とした創薬へと発展することが期待されます。

本研究は文部科学省次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム、文部科学省科学研究費補助金、三菱財団自然科学研究助成、内藤記念科学奨励金、武田科学振興財団医学系研究奨励、高松宮妃癌研究基金研究助成金、第一三共生命科学振興財団研究助成、良陵医学振興会医学研究助成金の支援を受けて行われました。

【図および説明】

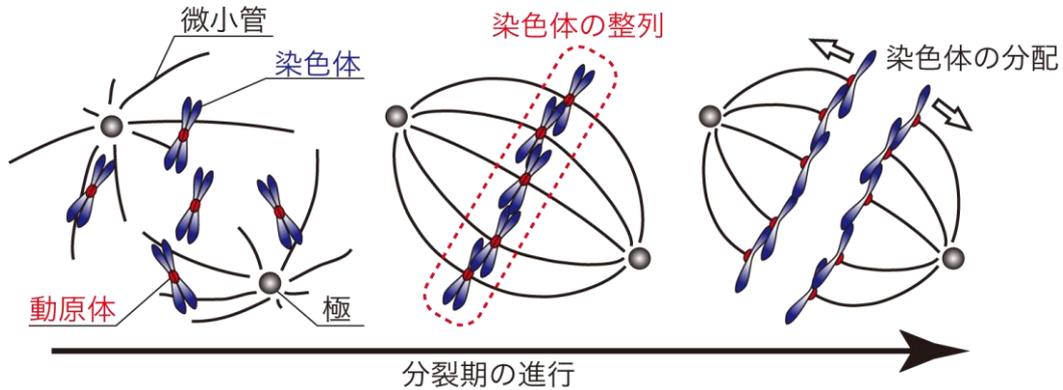


図 1 染色体分配の過程

染色体は、紡錘体を形成する微小管と結合し、紡錘体中央に整列した後、両極へと分配されます。

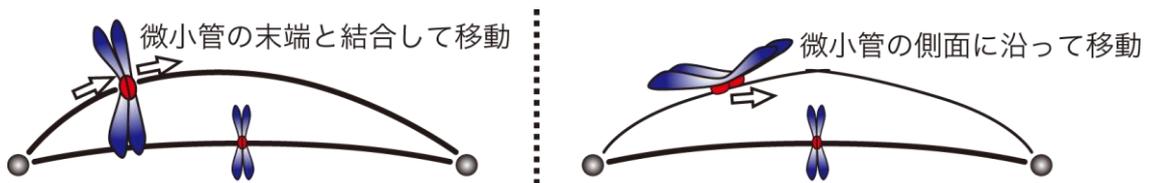


図 2 染色体の紡錘体中央への移動に必要な染色体と微小管の結合

染色体は微小管の末端と結合して移動する（左）と考えられていましたが、最近では微小管に沿って移動するのではないかと考えられています。

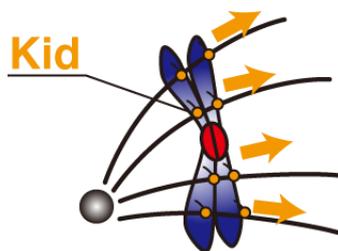


図 3 モーター分子 Kid のはたらき

Kid は染色体全体に局在し、微小管に沿って動くことで染色体を極から遠ざけるようにはたらきます。

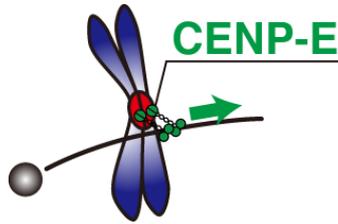


図4 モーター分子 CENP-E のはたらき

CENP-E は動原体に局在し、微小管に沿って染色体を紡錘体中央へと移動させます。

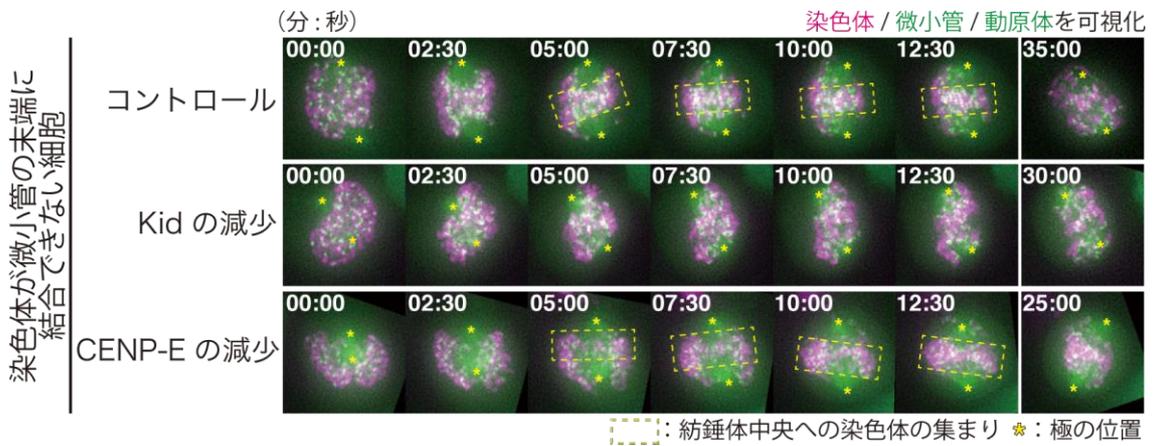


図5 Kid は染色体が紡錘体中央へ集まるのにはたらく

染色体が微小管の末端と結合できないように操作した細胞で染色体が紡錘体中央に集まる様子を時間を追って観察しました（これらの動画データは提供可能です）。Kid, CENP-E の量が正常である細胞では（コントロール）、一時的に染色体が紡錘体中央に集合します。一方 Kid が減少すると染色体の紡錘体中央への集まりが抑制され、CENP-E が減少すると逆に紡錘体中央への染色体の集合が促進されます。

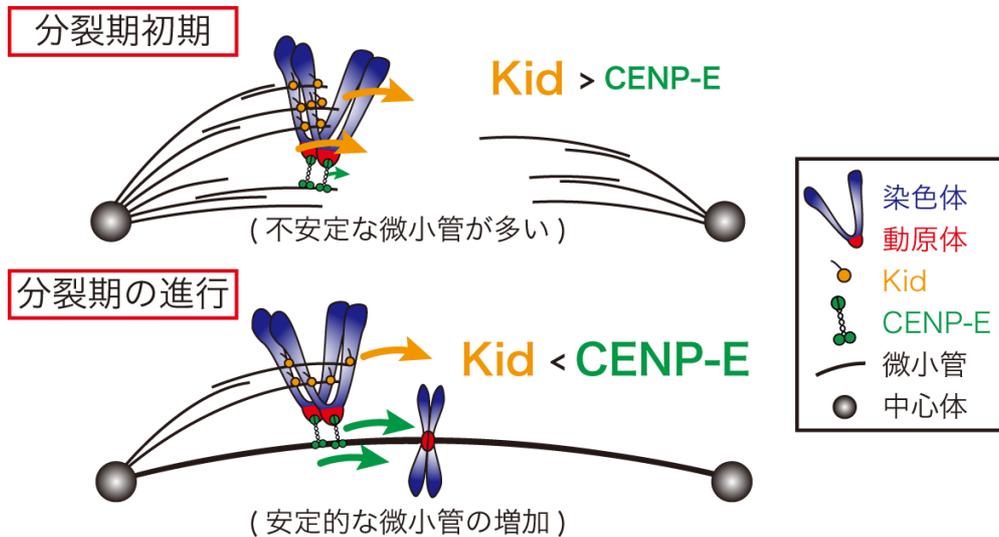


図6 KidとCENP-Eの使い分けによる染色体整列のモデル

Kidは紡錘体形成初期の微小管が不安定な時期に、一方CENP-Eは紡錘体形成が進み微小管が安定化される時期に染色体の紡錘体中央への移動にはたらいっていると考えられます。

【用語説明】

注1 モーター分子：微小管を足場にして、細胞内の様々な物質や構造物を一方向に運搬するタンパク質です。

注2 紡錘体：細胞が分裂する時に染色体を分配するための構造物です。主に細胞骨格の一つである微小管でできており、2つの極で束ねられた微小管が中央で重なり合うことでいわゆる紡錘形をとります。

注3 キネシン：モーター分子の主要なグループで、ヒトにおいてはクロモキネシンKidやCENP-Eをはじめ40種類以上が知られています。

注4 動原体：染色体のセントロメアと呼ばれる領域（中央のくびれた部分）に形成される多数のタンパク質からなる構造物で、紡錘体を形成する微小管と結合して染色体の分配に重要な役割を果たします。

【論文題目】

Kenji Iemura and Kozo Tanaka.

Chromokinesin Kid and kinetochore kinesin CENP-E differentially support chromosome congression without end-on attachment to microtubules.

Nature Communications, DOI: 10.1038/ncomms7447.

「クロモキネシン Kid と動原体上のキネシン CENP-E は、微小管の末端への結合がない状態での染色体整列に異なる形で寄与する」

【お問い合わせ先】

東北大学加齢医学研究所

教授 田中 耕三 (たなか こうぞう)

電話番号： 022-717-8491

Eメール： k.tanaka@idac.tohoku.ac.jp