

染色体分離を制御するセパレーズ活性制御機構の解明

—がんの染色体分離異常に着目した、新たな治療法につながる成果—

1. ポイント

- セパレーズ活性化動態の異常を防ぐための分子メカニズムを解明しました。
- セパレーズの自己切断によって、染色体分離直前のサイクリン B1 によるセパレーズ活性制御が増強されました。
- サイクリン B1 によるセパレーズ活性制御が弱くなると、染色体分離異常が頻発しました。
- セパレーズ活性動態の異常を防ぐための機構は、がんの染色体分離異常に着目した新たな治療法の標的となることが期待されます。

2. 概要

がん細胞は盛んに分裂を繰り返して増殖します。その過程で、染色体分離^{*1}の異常を頻繁に引き起こしてしまうため、染色体数が多様な細胞（異数体細胞^{*2}といいます）が多く作り出されています。このような染色体分離の異常ががん細胞で頻発する原因については、これまでの研究で、がん細胞では染色体分離のトリガーとなるセパレーズ^{*3}という酵素の活性が早期に漏洩してしまう、ということまではつきとめられていました。セパレーズの活性制御機構として、セキュリンとサイクリン B1 の結合による活性抑制機構があることはわかっていたましたが、活性化動態の異常が生じるメカニズムを十分には説明できていませんでした。

がん研究会がん研究所・実験病理部の広田亨（ひろたとおる）部長の研究チームは、セパレーズの活性化動態の異常を防ぐための機構として、サイクリン B1 によるセパレーズ活性制御を促進する機構が存在することを発見しました。この機構によりセパレーズ活性の早期漏洩が防止され、染色体分離の異常が防止されていました。

本研究は、元実験病理部研究員・現宮城県立がんセンター（安田純研究所長）の進藤軌久研究員と東北大学加齢医学研究所（川島隆太研究所長）の田中耕三教授との共同研究で行われました。

本研究成果は、2022年11月29日（日本時間11月30日、午前1時）に米国科学雑誌「Cell Reports」オンライン版に掲載されました。

3. 論文名、著者およびその所属

○論文名

[Autocleavage of separase suppresses its premature activation by promoting binding to cyclin B1](#)

○掲載誌名

Cell Reports

（※日本時間2022年11月30日、午前1時にオンラインに掲載されました。）

○著者

Norihisa Shindo^{1*}, Kazuki Kumada², Kenji Iemura³, Jun Yasuda¹, Haruna Fujimori⁴, Mai Mochizuki⁴, Keiichi Tamai⁴, Kozo Tanaka³ and Toru Hirota⁵

(*責任著者)

○著者の所属機関

1. 宮城県立がんセンター 研究所 発がん制御研究部
2. 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構
3. 東北大学 加齢医学研究所 分子腫瘍学研究分野
4. 宮城県立がんセンター 研究所 がん幹細胞研究部
5. (公財)がん研究会 がん研究所 実験病理部

○DOI

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111723>

4. 研究の詳細

背景と経緯

がんの治療を困難にする理由のひとつに、がん細胞の多様性が高いという問題があります。がん細胞は盛んに細胞分裂を行います、その分裂の過程で染色体分離の異常が頻発しています。そのため、多くのがん細胞は染色体数が通常の数から大きく逸脱した異数体と呼ばれる状態になっています。そして、分裂するたびに新たな異数体細胞が作り出され、それによってさらにはがん細胞の多様性は増大してしまいます。研究グループはこれまでに、染色体分離のトリガーとなるセパレーズというタンパク質分解酵素の活性化動態の異常

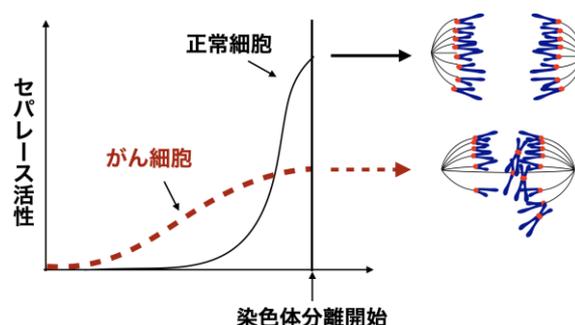


図1. がん細胞におけるセパレーズ活性化動態の異常

が、がん細胞の異数体化を促進する機構に関与していることをつきとめていました (図1)。すなわち、がん細胞では染色体分離開始のはるか前からセパレーズ活性の漏洩が見られ、その後、急峻な活性化が起きずに低活性化状態のまま染色体分離を開始していました。

セパレーズの活性を制御する因子としてセキュリンとサイクリン B1 が存在することが知られています。これらの因子がセパレーズに結合すると活性が抑制され、セパレーズからはずれることで活性化します。セキュリンとサイクリン B1 は同時にセパレーズに結合することはなく、セキュリンが結合している状態のセパレーズとサイクリン B1 と結合している状態のセパレーズでは構造に違いがあることがわかっていました (図2)。しかし、これらがどのようにして厳重なセパレーズ活性制御を行い、急峻な活性化を可能にしているかについては不明なままでした。

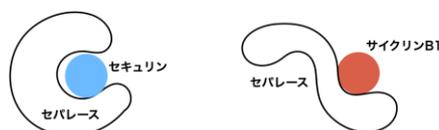


図2. セキュリンとサイクリン B1 によるセパレーズ活性制御

研究内容

分裂期の染色体分離は、セパレーズが姉妹染色分体をつなぎとめているコヒーシンを切断することで引き起こされます。セパレーズはこのとき、コヒーシン以外にもセパレーズ自身を切断する「自己切断」を行うことは知られていましたが、その意義はよくわかっていませんでした。研究グループは、このセパレーズの自己切断に着目し、その阻害によってどのような影響がでるかを検討しま

した。

今回の研究で、セパレーズの自己切断を阻害した細胞では非常に重篤な染色体分離エラーが生じることがわかりました。そして、セパレーズ活性プローブを用いてセパレーズ活性化プロファイルの解析を行ったところ、がん細胞でみられたようなセパレーズ活性化動態の異常、すなわち、染色体分離開始のはるか前からセパレーズ活性の漏洩が見られ、低活性化状態のまま異常な染色体分離を開始していました。

このような活性化動態の異常がなぜ起こるのかについて、さらに検討を進めたところ、以下のことがあきらかになりました。1) セパレーズは分裂期の前半はセキュリンによって活性制御を受け、2) その後、染色体分離直前にサイクリン B1 が置き換わる形でセパレーズ活性の早期漏洩を抑制していますが、3) そのときにセパレーズの自己切断がサイクリン B1 との結合を安定化することでより強固な活性抑制をしていました (図 3)。

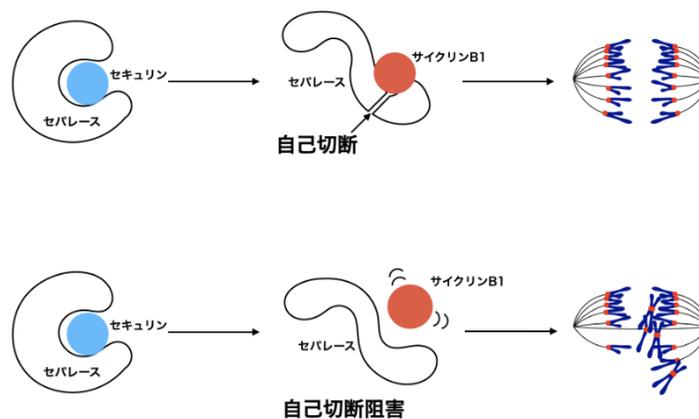


図 3. セパレーズの自己切断を介したセパレーズ活性制御

これらの研究により、セパレーズの活性動態の異常を防ぐメカニズムがみいだされ、正確な染色体分離を保証するための機構の理解が深まりました。

今後の展開

がん細胞の多様性が治療を困難にしていますが、その多様性を生み出す原因である染色体分離異常が生じるしくみは多くのがんで共通しています。この共通の性質を治療の標的とすることができれば、多くの進行癌を制御できるようになることが期待され、世界中で盛んに研究され始めています。今回の研究で解明したセパレーズ活性動態の異常を防ぐための機構は、がん細胞共通の弱点である可能性があり、がんの染色体分離異常に着目した新たな治療法の標的となると考えられます。

5. 本研究への支援

本研究は、以下の支援を受けて実施されました。

- ・ 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (A) 22H00458、基盤研究 (C) 19K07677 ならびに 21K07111、若手研究 (A) 25711003

6. 用語解説

(※ 1) 染色体分離

細胞の遺伝情報は染色体という構造体に含まれており、ヒトの細胞には 46 本の染色体がありま

す。細胞が分裂する前にゲノム情報が複製され、92本の姉妹染色分体と呼ばれる構造体ができますが、お互いのコピーである姉妹の染色分体はすぐには分離せず、コヒーシンと呼ばれる接着因子によって繋ぎとめられています。細胞が分裂して2つの娘細胞ができるときに、このコヒーシンがセパレーズと呼ばれるタンパク質分解酵素によって切断され、それぞれの染色体は均等に娘細胞に分配されます。がん細胞ではこの染色体分離過程にエラーが生じて、異数体細胞^{*2}が作りだされています。

(※2) 異数体細胞

上述のようにヒトの細胞の染色体数は46本ですが、多くのがん細胞はそこから大きく逸脱した染色体数になっています。このように染色体数が46本以外の多様な本数になっている細胞を異数体細胞と呼びます。染色体は遺伝情報を含んでいますので、その本数がバラバラということは異なる性質を持った細胞、すなわち多様性の高い細胞、が多く存在しているということになります。このようながん細胞の多様性は、がんの治療を難しくする一因となっています。

(※3) セパレーズ

染色体分離時、姉妹染色分体間のコヒーシンを切断するタンパク質分解酵素です。染色体分離以前には、セキュリンとサイクリンB1が結合することによってセパレーズ活性は抑制されています。セパレーズはコヒーシン以外にもセパレーズ自身も切断する「自己切断」と呼ばれる活性を持っています。本研究はこの自己切断の意義の解明から発展しました。

7. お問い合わせ先

<本研究に関すること>

公益財団法人がん研究会・がん研究所実験病理部 部長 広田 亨

TEL : 03-3570-0446 FAX : 03-3570-0354 e-mail : thirota@jfc.or.jp

宮城県立がんセンター・研究所発現制御研究部 研究員 進藤 軌久

TEL : 022-384-3151 e-mail : norihisa-shindo@miyagi-pho.jp

東北大学加齢医学研究所・分子腫瘍学研究分野 教授 田中 耕三

TEL : 022-717-8491 e-mail : kozo.tanaka.d2@tohoku.ac.jp

<報道に関すること>

公益財団法人がん研究会 広報課

TEL: 03-3570-0775 e-mail: ganken-pr@jfc.or.jp

宮城県立がんセンター 事務局総務グループ

TEL: 022-384-3151 e-mail: mcc-info@miyagi-pho.jp

東北大学加齢医学研究所 広報情報室

TEL: 022-717-8443 e-mail : ida-pr-office@grp.tohoku.ac.jp