

中心小体複製の基本原理の解明とその理論化

薬学およびその関連分野

研究者所属・職名 : 大学院薬学系研究科・教授

ふりがな きたがわ だいじゅ

氏名 : 北川 大樹

主な採択課題 :

- [基盤研究\(S\)「多様な紡錘体形成マシナリーの統合的解析と次世代型分裂期阻害剤の創生」\(2019-2023\)](#)
- [若手研究\(A\)「超微小空間における中心小体構造の自己組織化原理の解明」\(2016-2018\)](#)
- [新学術領域研究\(研究領域提案型\)「中心小体の構築原理の解明」\(2012-2016\)](#)

分野 : 細胞生物学、分子生物学

キーワード : 細胞分裂、中心体、紡錘体、相分離、相転移、がん

課題

● なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)

中心小体は進化的に保存された細胞内小器官であり、多数の構成因子の自己組織化により、1細胞周期に1コピーだけ複製される。中心小体の複製は、細胞分裂やゲノム安定性維持に必要であるが、その制御メカニズムは半世紀以上に渡り未解明の重要な問題であった。また、医学的観点からも、小頭症や織毛病、高発癌性の遺伝的疾患、男性不妊症を含む様々な疾患に密接に関与する中心小体の複製機構に注目が集められていた。

● 研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

中心小体という極めて小さく複雑な形状の細胞小器官が、再現性よく複製される分子基盤を初めて明らかにした。さらに、この中心小体の前駆体を試験管内で精製タンパク質を用いて再構成することに成功した。特筆すべきは、これまで皆無であった中心小体の複製機構の理論的なモデル化を、超解像顕微鏡観察に基づいた数理モデルやシミュレーションなど、多彩な手法を融合して達成した。

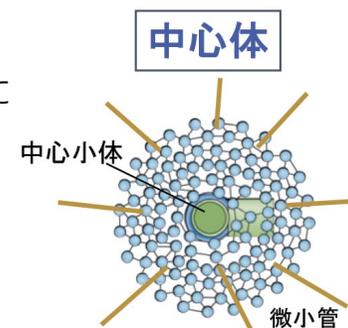


図1 中心体のイメージ図

中心小体複製の基本原理の解明とその理論化

薬学およびその関連分野

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

新たに複製される中心小体のコピー数は1つに限られるが、この厳密な制御が中心小体形成の極めて初期に行われることを発見した。中心小体複製の重要因子であるPlk4キナーゼが複製開始時に母中心小体近傍に局在し、天然変性領域に富んだタンパク質であるSTILと物理的に結合すること、またPlk4がSTILをリン酸化することでSTILとSAS-6の複合体形成を促進することを見出した。この一連の分子機構が、中心小体の前駆体であるカートホイール構造の形成に必須であることを明らかにした。さらには、カートホイール構造が形成され始めると、周囲に存在する余分なPlk4が速やかに除去されることで娘中心小体のコピー数を1つに限定する仕組みの存在を明らかにした。

さらに、Plk4がもつ天然変性領域に注目し、このキナーゼが液-液相転移を起こす性質を示すこと、この特異的な性質が中心小体上に潜在的な複製開始点を与えることを見出した。超解像顕微鏡を用いて中心小体構成因子群の局在を定量的に解析し、数理モデリングやシミュレーションを用いて、Plk4の自己組織化が複製開始点の決定に寄与していることを明らかにした。また、小頭症や高発癌性の遺伝性疾患である多彩異数性モザイク症候群の原因遺伝子の機能解析から、細胞内における中心小体と中心体の形成異常が、疾患患者の細胞が示す染色体不安定性の原因であることを突き止めた。この一連の研究成果は、これら疾患の発症機構の解明に繋がることが期待されている。

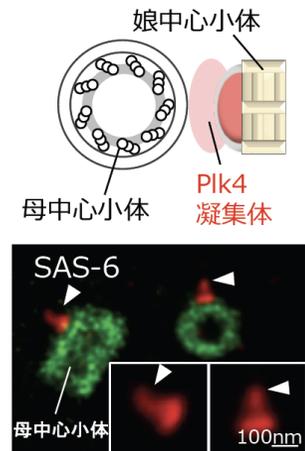


図2 中心小体複製のモデル

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

これまでの当該分野における研究は標的因子の機能解析が主であったが、異分野の解析手法を積極的に導入した本研究は先駆的であり、波及効果が十分に期待できる。また、本研究における中心体-紡錘体系の制御機構の解明は、基礎生物学的に重要であるばかりでなく、多種の遺伝性疾患や発癌の発症原因解明への突破口となったことから、医学的観点からも非常に重要な研究と位置付けられている。また、本研究成果は細胞分裂を標的とした抗がん剤開発に繋がることが期待される。

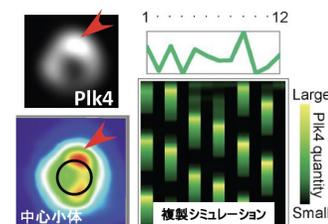


図3 分野横断型研究