

国際共同研究事業 共同研究報告書

令和4年3月23日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]
名古屋大学・大学院理学研究科
[職・氏名]
教授・五島剛太
[課題番号]
JPJSJRP 20181702

1. プログラム名 英国との国際共同研究プログラム(JRPs-LEAD with UKRI)

2. 研究課題名

(和文) 植物および動物細胞における中心体に依存しない紡錘体形成機構の共同研究

(英文) Shared challenges to form a spindle without centrosomes in plants and animals

3. 共同研究実施期間(全採択期間)

2019年2月14日～2022年2月13日(3年0ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

University of Edinburgh・Professor・Hiroyuki Ohkura

5. 委託費総額(研究経費+業務委託手数料等、返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		29,671,100 円
内訳	1年度目執行経費	330,000 円
	2年度目執行経費	9,870,000 円
	3年度目執行経費	9,543,600 円
	4年度目執行経費	9,927,500 円
	5年度目執行経費	円
	6年度目執行経費	円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	12名
相手国側参加者等	12名

7. 研究の概要・成果等

(1)研究概要(全期間を通じた研究の目的・実施状況)

細胞分裂装置・紡錘体が中心体に依存せず形成される仕組みを動物と植物という大きく異なる2つのシステムを併用して追究した。細胞分裂は大きく体細胞分裂と減数分裂に分けられるが、中心体に依存しない細胞分裂が見られ研究対象となっていたのは動物(雌)の減数分裂と植物の体細胞分裂であった。本研究では、ショウジョウバエ卵母細胞とヒメツリガネゴケ幹細胞という、両研究室が精力的に研究してきた系を中心に据えながら、動物体細胞や酵母細胞で人為的に中心体機能を阻害して、中心体に依存しない紡錘体形成を誘導する系も確立し、研究対象とした。いずれのプロジェクトでも得られた結果は予想外のものが多く、複数の学術論文として発表した。

(2)学術的価値(本研究により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

中心体は紡錘体微小管の主要な生成部位であるが、その機能を人為的に阻害した系を用いた実験から、細胞が微小管生成のための別の機構を潜在させていることが明らかになった。たとえば、酵母の中心体の活性化に必須とされていたタンパク質リン酸化酵素は、特定の培養条件では必要でなくなり別の酵素が代替した。植物の進化や動物(雌)の発生の過程で中心体が失われた(る)ことは劇的な事象であるが、多くの細胞が代替機構を潜在させていると考えたと説明ができる。また、動物体細胞で中心体が主要な役割を担う紡錘体の動きに関しては、動物卵母細胞と植物体細胞ともに中心体に依存しない機構(類似機構の可能性)を独立に発達させていることがわかった。

(3)相手国との交流(本研究による国際共同研究の活性化や、両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

本研究では、五島、Ohkura 両研究室のメンバーが相手の研究室に1年間滞在して研究を推進した(1人は卒業後にポスドクとして、1人は留学という形で現在も継続中)。本国際共同研究スキームがなければ実施され得なかったことであり、共同研究は活性化されたと言える。また両研究者は本研究が開始される前から別の共同研究を進めていた。2016年に開始した共同研究では、成果が共同執筆論文として2019年に公表された。この内容をさらに発展させた研究は予期せぬことに本研究内容(紡錘体形成機構)とマッチする形に進展し、まもなく公表される(印刷中)。実験は名古屋で完遂できたのでエディンバラ研究者は著者には加わっていないが、定期的な議論で数々のアドバイスを受けたので論文の謝辞に含めた。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の広い意味での社会的貢献はどのようにあったか)

卵母細胞(パートナー研究室)や植物細胞(当研究室)を用いた研究を推進し、研究成果を公表したことから、期待通り、不妊や初期流産、食用作物の育種に関する基礎的な知見を提供することができた。一方、予期せぬ貢献もあった。中心体の活性化に必須とされてきた上述のタンパク質リン酸化酵素の阻害剤は、紡錘体の形成や細胞増殖を妨げるため抗癌剤として有力視されて来た。一方、ヒトの癌患者由来の細胞株を使った我々の研究では、この酵素を部分的に阻害した条件でも代替機構が働き機能的な紡錘体がされうることを示した。すなわち、この潜在機構を同時に無力化することが癌細胞増殖抑制に重要であることが示唆された。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

本研究に従事した若手研究者のキャリア形成に貢献した。具体例は以下の通りである。

- ・ポスドク1名は母国の大学で独立して研究する立場の職を得た。
- ・ポスドク1名は日本の大学で独立して研究する立場の職を得た(内定。22年9月着任予定)。
- ・ポスドク1名は英国のバイオ企業に研究職を得た。
- ・学生1名は学位を取得し、国内のバイオ企業に研究職を得た。
- ・学生1名は博士後期課程に進学し、現在、エディンバラ大学に留学中である(22年5月まで1年間の予定)。
- ・学生1名は欧州のトップレベルの研究所の博士後期課程に進学した。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

現在留学中の学生は本プロジェクト終了後もエディンバラ大学滞在を継続し共同研究を発展させる。帰国後、博士論文の執筆に取り組み、2022年秋以降に名古屋大学とエディンバラ大学の合同学位を取得することを目指している。論文執筆の過程の議論を通じ両研究室の関係はさらに深化することが確実である。また、部分的にも両大学の学生の交流が実現したことで、コロナ禍が下火になれば、エディンバラ大学の学生が名古屋大学に研究留学に来る可能性は以前よりも高くなったと思われる。研究面では、共同研究を通じて動植物の細胞分裂過程の類似性が思っていたよりも高いことが見えて来たため、両研究室の共同研究の種は今後も途切れることなく生まれてくるものと期待できる。

(7)その他(上記(2)~(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

特になし。

8. 今後の展望(今後の国際共同研究・協力体制の維持・発展に向けた展望について、具体性・実現可能性等を踏まえて、継続的に展開していくための計画を記載してください)

エディンバラ大学と名古屋大学(理学研究科)の間には合同学位プログラムが存在している。これを核に共同研究・協力体制を構築することが容易でかつ学生にとって魅力的であることが今回の経験でわかった。今後は合同学位を目指す博士後期学生の合同でのメンタリングの機会を積極的に探していきたい。ポスドクについてはコロナ禍で日本を予定よりずっと早く離れざるを得なくなった例が2件あり残念であったが、ポストコロナでは双方向の交流が再開できるはずである。本事業により研究室の技術補助員や事務員も含め、海外からのポスドクの受け入れを経験できたことは大きい。研究面での興味が一致した場合、積極的に受け入れを考えたい。

9. 最終年度実施状況

- ・ 最終年度実施計画書の「当該年度実施計画の概要」の内容と対応させつつ、最終年度のみの実施状況を簡潔に記載してください。再委託又は共同実施を行った場合は、それぞれの実施状況がわかるように記載してください。
- ・ 当該年度又は前年度(複数年契約を締結し繰越を行った場合)の各費目における増減が研究経費総額の 50% (この額が 300 万円を超えない場合は 300 万円)に相当する額を超えた場合は、その理由と費目の内訳を変更しても計画の遂行に支障がないと考えた理由を記載してください。

0) まとめ

微小管制御因子の機能解析を通して、ヒメツリガネゴケ及び動物細胞において中心体に依存しない紡錘体形成機構を追究した。2021 年度は関連論文を 3 報発表し (印刷中も含む)、1 報は改訂稿を投稿中である。

1) ヒメツリガネゴケ細胞生物学

微小管結合因子 TPX2 の変異体において、中心体やそこから伸びる微小管が見られないにも関わらず、紡錘体が一定の方向に移動しその結果分裂面が正常な位置にできないことを見出した。紡錘体の動きを駆動する因子のひとつはアクチン繊維であることも明らかにした。植物では紡錘体の移動自体が新知見であったが、同じく中心体を持たない動物卵母細胞ではアクチン依存的な動きが報告されており、動植物での共通機構の存在が示唆された。本研究成果はプレプリントを公表し、現在学術誌でリバイス稿が査読されている。

3) 動物細胞での細胞生物学

ヒト HCT116 細胞株を用いた研究から、中心体に依存しないスピンドル極の構築に必要な因子として HURP を見出した。21 年度はこの結果がハエ卵母細胞 (中心体を有さない) でも認められるかどうかを検証する目的で、エディンバラ大学の Ohkura 研究室で実験を進めた。作出した RNAi ラインを用いた観察では、紡錘体の形成や染色体の分配到に異常が出るとの結果を得たので、現在、この結果の信頼性をレスキュー実験や他の RNAi ラインの樹立により検証している。また、中心体で重要な機能を果たす Polo キナーゼを完全に欠失した酵母細胞、部分阻害したヒト HCT116 細胞の解析を通して、これまでほとんど着目されていなかったカゼインキナーゼの紡錘体形成への寄与も明らかになった (Kim & Goshima. PNAS. In press)。さらに、紡錘体微小管生成の中心因子・ γ チューブリンを欠失させた細胞で TPX2 や CLASP1 タンパク質の働きにより微小管が生み出されることも見出した (Tsuchiya & Goshima. J Cell Biol. 2021)。

4) どのような国際協働を行うか

2021 年 5 月から、本研究に従事する五島研の博士後期学生 (Elsa Tungadi) がエディンバラ大学 Ohkura 研に長期留学中である (12 ヶ月)。Ohkura 教授の指導のもと、ショウジョウバエ卵母細胞を用いた研究を進めている (上述)。感染症拡大の影響で制限がかかっていた期間があり当初の予定どおりのペースでは進められなかったが、データは着実に得られており、帰国までに成果が上がる事が期待できる。一方、当初予定した五島、Ohkura の相互の研究室訪問はコロナ禍の中で実現できず、オンラインでの通信で代替した。

5) 経費との関連

経費の主な用途は (1) 日常の分子細胞生物学実験 (DNA 配列分析を含む)、(2) 既存の顕微鏡のアップグレード (タイムラプスモジュールの追加、経年劣化により作動しなくなった光源と PC の買換え)、(3) 実験を補助する研究アシスタントの雇用、で、いずれも本研究の推進に必須であった。

11. 研究発表(最終年度において、本共同研究の一環として本事業による支援を受けたことを明示して発表したもの(発表予定のものを含む)について記載してください)

【雑誌論文】計(3)件 うち査読付論文 計(3)件

通番	共著の有無*1	著者名、論文標題等*2
1		Mitotic spindle formation in the absence of Polo kinase., Juyoung Kim, Gohta Goshima., Proc Natl Acad Sci U S A., in press, 2022年
2		Microtubule-associated proteins promote microtubule generation in the absence of γ -tubulin in human colon cancer cells., Kenta Tsuchiya, Gohta Goshima., J Cell Biol., 220(12):e202104114, DOI:10.1083/jcb.202104114, 2021年
3		Division site determination during plant asymmetric division., Peishan Yi, Gohta Goshima., Plant Cell., in press, 2022年

【学会発表】計(0)件 うち招待講演 計(0)件

通番	共著の有無*1	発表者名、発表標題等*2
1		
2		

【図書】計(0)件

通番	共著の有無*1	著者名、著書名等*2
1		

*1 相手国側参加者との共著(共同発表)がある場合は○と記入。

*2 当該発表等を同定するに十分な情報を記載すること。例えば学術論文の場合は、著者名、論文標題、雑誌名、巻号、発行年(西暦)、最初と最後の頁、掲載論文の DOI、学会発表の場合は発表者名、発表標題、学会等名、発表年(西暦)、発表地(国名、国外開催の学会の場合のみ)、図書の場合は著者名、著書名、出版社名、発行年(西暦)、総ページ数、ISBN、など(順番は入れ替わってもよい)。相手国側参加者との共著となる場合は、著者名が複数であっても省略せず、その氏名を記入し下線を付すこと。

*3 足りない場合は適宜行を追加すること。

12. 本事業による産業財産権の出願・取得状況(最終年度に出願又は取得したもの)

【出願】 計(0)件

通番	産業財産権の名称、発明者、権利者、産業財産権の種類、番号、出願年月日、国内・外国の別
1	

【取得】 計(0)件

通番	産業財産権の名称、発明者、権利者、産業財産権の種類、番号、取得年月日、国内・外国の別
2	

* 必要に応じて、欄を追加してください。