

# 染色体分配に重要な張力センサーの仕組み

早稲田大学理工学術院先進理工学研究所の浅井裕一郎助手と寺田泰比古教授の研究グループは、筑波大学の永田結介教授（筑波大学長）らと共に、急性骨髄性白血病（AML）の原因として発見されたガン遺伝子・SET/TAF1（以下、SET）が、細胞の増殖においてAuroraBキナーゼ（リン酸化酵素）やPP2A（脱リン酸化酵素）とともに、第3の張力センサーとして染色体分配を正確に制御していることを発見した。また、ガン遺伝子産物であるSETタンパク質の異常が、染色体の中心領域であるセントロメアの張力センサーシステムを破壊し、染色体の分配制御を撓乱させ、染色体異常を誘導してガン化の原因になる分子機構を世界で初めて解明した。これは、急性骨髄性白血病などのガンの治療に貢献し、抗ガン剤の創薬研究で重要な基盤情報になると期待される成果である。同成果は、細胞生物学の専門誌「The Journal of Cell Biology」オンライン速報版で、9月16日に掲載された。

## 早大と筑波大が発見

1996年に寺田研究室で発見され、年以上の研究を経て、その役割が徐々にAuroraB/AIM1は、20に明らかになってきたものの、正確な

活性制御機構は明らかになっていなかった。

今回の研究では、PP2Aの阻害タンパク質であるSETがセントロメアに局在し、AuroraBとPP2Aのそれぞれの酵素活性を微調整することで、第3の張力センサーとして機能し、これらの3つのタンパク質が相互に協調して働くことで、ヒトの細胞では、複製された2本の染色体をそれぞれ48本ずつ姉妹染色单体等に正確に分配し、ガンやダウン症などの染色体異常を防ぐことができることを明らかにした。

この発見は、染色体整列機構のより詳細な解明とともに、染色体分配異常を介したガンの悪性化の分子機構解明や、白血病の発生過程解明につながる重要な成果である。

また、SETやAuroraBを分子標的とした抗ガン剤の創薬研究で、重要な基盤情報となる。

## SETガン遺伝子によるAMLの原因解明

張力センサーの複雑な機構については、まだ詳細は解明されておらず、今後の課題である。

「なぜ、前中期から中期へ移行し姉妹染色单体間の張力が強くなると、SET、AuroraB、PP2Aは、セントロメアと動原体の間で、それぞれ局在を変化させるのか」。こうした時間空間的な制御が、張力センサーとして機能する上で極めて重要となる。

ところが、SETが染色体整列に伴ってセントロメアから解離し、PP2Aが活性化して正しい微小管接着を安定化する機構についてはまだ不明である。この仕組みを解明することが、張力センサーの複雑な分子機構の謎を解く鍵だと研究グループは考えている。

セントロメアの張力センサーは、動原体への微小管の結合をモニターしているのか、あるいは、姉妹染色单体間の距離をモニターしているのか、まだ明らかになっていない。

今後は、このような研究方法によって、張力センサーの分子機構の詳細が明らかになっていくことが期待されるという。