

解禁日時 : テレビ・ラジオ・インターネット 平成 21 年 11 月 16 日 (月) 午前 3:00 (日本時間)  
: 新聞 平成 21 年 11 月 16 日 (月) 付け 朝刊から

平成 21 年 11 月 11 日  
国立大学法人 筑波大学

## 正常な染色体を形づくるための新たな分子機構の発見

### 「ポイント」

- (1) 正常な染色体構造を構築する分子メカニズムを解明。
- (2) タンパク質脱リン酸化酵素 (ホスファターゼ) の新規機能を発見。
- (3) 新たな発癌メカニズムを発見。

### 「概要」

国立大学法人筑波大学 (学長 山田信博) 大学院生命環境科学研究科の木村圭志准教授と竹本愛日本学術振興会特別研究員の研究グループは、従来タンパク質脱リン酸化酵素 (ホスファターゼ) として知られる PP2A が、染色体へのタンパク質のリクルーターとしての新たな機能を有することを発見しました。

細胞分裂の際に、遺伝情報を担うゲノム DNA を親細胞から二つの娘細胞へ正確に分配することは、生命にとって必要不可欠です。細胞が自分の大きさに比べて膨大な長さを持つゲノム DNA (ヒトでは細胞あたり全長 2 メートルの長さになります) を分配するためには、DNA を染色体というコンパクトな分配可能な構造体に凝縮させる必要性が生じます。この染色体のパッケージングの過程には、コンデンシンというタンパク質複合体が大変重要な働きを持ちます。我々ヒトを含めた高等真核生物には、コンデンシン I とコンデンシン II の二つのタイプのコンデンシンが存在し、両者は協調して染色体の構築と分配に貢献しています。コンデンシンは、分裂期に染色体 DNA に直接結合し、DNA の構造を変換することにより正常な染色体構造を形成します。

本研究グループは、PP2A とよばれるタンパク質脱リン酸化酵素 (ホスファターゼ) が、コンデンシン II の分裂期染色体への結合に必須であることを見出しました。PP2A の阻害剤であるオカダ酸の添加により、コンデンシン II の染色体結合が阻害されて、染色体の構造に異常が生じました。非常に興味深いことに、PP2A のタンパク質脱リン酸化活性はコンデンシン II の染色体への結合に不必要で、PP2A がコンデンシン II に直接結合し染色体に運び込んで結合させる“リクルーター”として機能することが明らかとなりました。コンデンシン II 以外のタンパク質も PP2A によって染色体にリクルートされることから、PP2A がタンパク質脱リン酸化酵素としての従来の役割に加えて、“リクルーター”としての新規機能を持つことが明らかになりました。

PP2A は細胞内の全タンパク質の 1% 以上を占める、最も豊富に存在するホスファターゼです。PP2A は癌抑制因子としての機能を持っており、PP2A 阻害剤のオカダ酸は強力な発癌促進作用を示します。従来、オカダ酸は PP2A の脱リン酸化酵素活性を阻害することにより、発癌を促進すると考えられてきました。今回の我々の発見は、オカダ酸が PP2A の“リクル

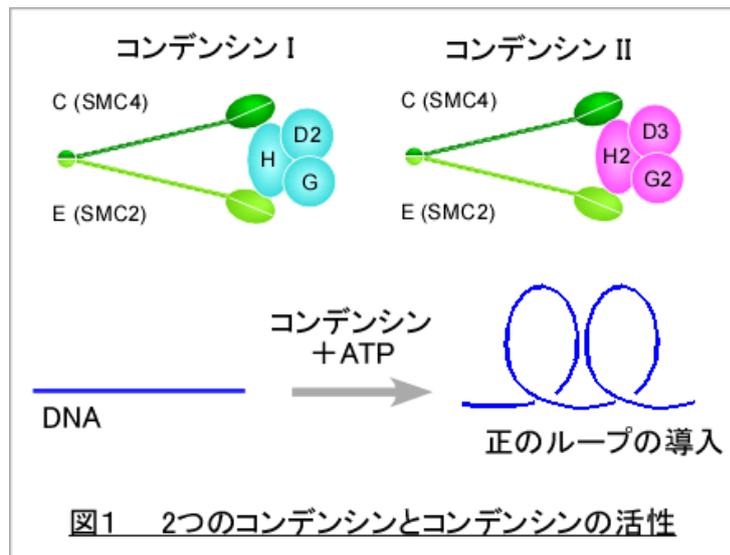
ーター”機能を阻害することにより染色体の構造に異常が生じ、その結果として発癌が誘導されるという新たな可能性を示唆します。本研究成果は、癌発症の新たなメカニズムを示しており、癌のあらたな治療戦略につながるものと期待されます。

本成果は、2009年11月15日（日）（米国東部時間）（11月16日；日本時間）発行の米国科学雑誌「Nature Structural & Molecular Biology（ネイチャー・ストラクチャル・アンド・モリキュラーバイオロジー）」のオンライン速報版に掲載されます。

## 「背景」

生物の根本的な特徴は、自分と全く同じものを作り出す能力にあると考えられます。細胞は、自らと同じものを作り出し存続させ続けるために、生命の情報であるゲノム DNA を複製し、細胞分裂期に、複製されたゲノム DNA を二つの娘細胞へ正確に分配しなければなりません。細胞が自分の大きさに比べて膨大な長さを持つゲノム DNA を分配するためには、DNA を染色体というコンパクトな分配可能な構造体に凝縮させる必要性が生じます。この過程に欠損が生じると、遺伝情報の伝達に異常が生じて、細胞死や、突然変異、発癌といった不適切な状況に陥ってしまいます。

染色体の凝縮には、コンデンシンというタンパク質複合体が中心的な役割を担っています。精製したコンデンシンは DNA に直接結合し、ATP 加水分解のエネルギーを用いて正のらせんを導入する活性を持ちます（図1）。この DNA への正のらせんの導入が、細胞分裂期の染色体凝縮に寄与していることが示唆されます。我々ヒトを含めた高等真核生物には、コンデンシン I と



コンデンシン II の 2 つのコンデンシンが存在します（図1）。2 つのコンデンシンは独自の機能を持ちながらも、協調して染色体の構築に貢献しています。

分裂期における染色体へのコンデンシンの結合は、分裂期に活性化されるタンパク質リン酸化酵素（キナーゼ）により促進されます。しかしながら、ひとたび精製してしまうと、分裂期のコンデンシンも、分裂期以外の時期（分裂間期）のコンデンシンも、同等の DNA 結合活性を有します。このことから、キナーゼによるリン酸化に加えて何らかの因子が、分裂期におけるコンデンシンの染色体への結合に関与していることが予想されていました。

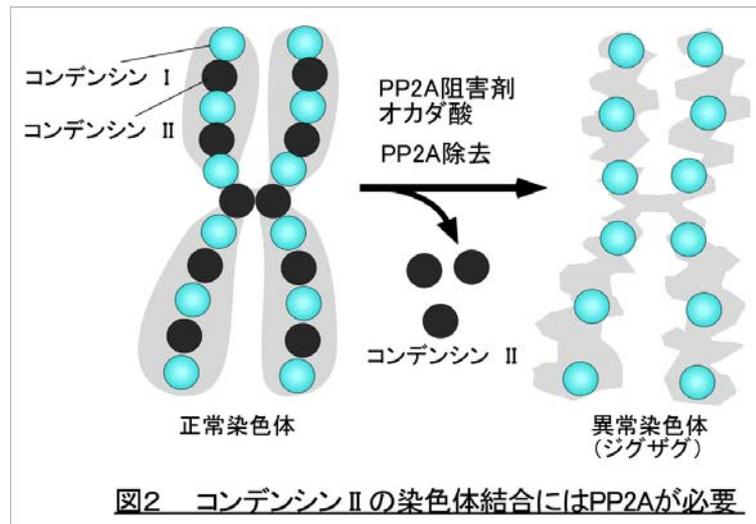
## 「研究結果」

本研究グループは、タンパク質脱リン酸化酵素（ホスファターゼ）である PP2A がコンデンシン II の染色体への結合に必須であることを見出しました。さらに、PP2A の持つタンパク質脱リン酸化活性はコンデンシン II の染色体への結合に不必要で、PP2A がコンデンシン II に直接結合し染色体に運び込んで結合させる“リクルーター”として機能することを発見しました。

### 1) コンデンシン II の染色体結合は PP2A に依存する。

前述したように、正常な染色体の構築にはコンデンシンが中心的な役割を担っています。2つのタイプのコンデンシンは、分裂期に染色体 DNA に結合し、その構造を変換することにより分裂期染色体の形成を促します。従って、分裂期におけるコンデンシンの染色体への結合は、正常な染色体の構築と染色体の分配に必須です。

本研究グループは、PP2A の特異的阻害剤で強力な発癌作用を有するオカダ酸を添加することにより、コンデンシン II の染色体への結合が阻害され、染色体がジグザグな異常な形態を呈することを発見しました。また、PP2A を除去しても同様にコンデンシン II が染色体から消失しました。これらの結果から、PP2A が、コンデンシン II の染色体への結合と正常な染色体構築の構築に必要であることが示されました。一方、コンデンシン I の染色体結合には影響が見られなかったことから、PP2A は 2 つのコンデンシンのうちで、コンデンシン II の染色体結合のみを制御することが明らかになりました (図 2)。



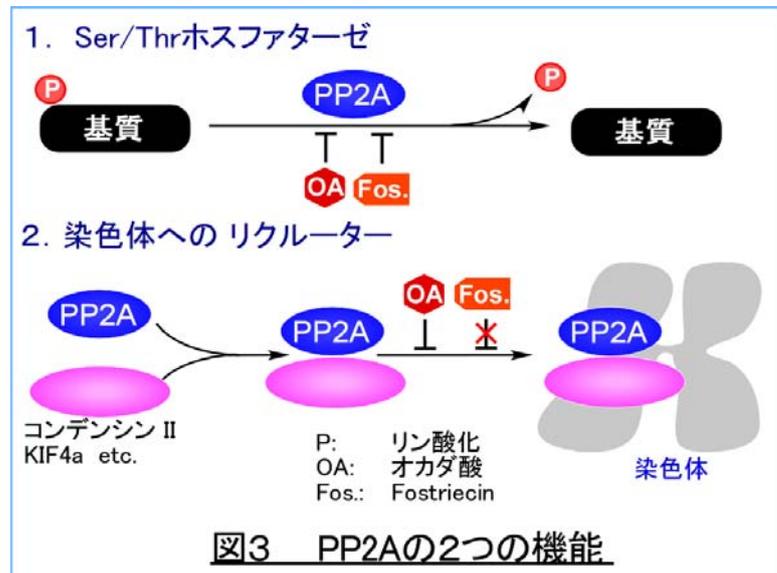
### 2) PP2A はコンデンシン II の染色体へのリクルーターとしての新規機能を持つ。

コンデンシン I 及び II の染色体への分裂期特異的な染色体結合は、分裂期で活性化されるキナーゼによるリン酸化により促されることが知られています。したがって、タンパク質のリン酸化に対しキナーゼとは逆の作用を持つ、脱リン酸化酵素の PP2A がコンデンシン II の染色体結合に必須であるという本研究成果は、一見矛盾する結果であるように思われます。

しかしながら、本研究グループは脱リン酸化活性を持たない変異体の PP2A でも、コンデンシン II の染色体結合をサポートすることができることを見出しています。この結果は、PP2A がタンパク質の脱リン酸化とは別のメカニズムにより、コンデンシン II の染色体への局在を制御していることを示しています。さらに、コンデンシン II の染色体結合は、PP2A とコンデンシン II の結合、及び PP2A の染色体結合に依存することから、PP2A がコンデン

シン II と直接結合して染色体に運び込んで結合させる“リクルーター”として機能することを明らかにしました。この染色体へのリクルーター機能は従来報告されておらず、本研究グループの発見した PP2A の新規機能です (図 3)。

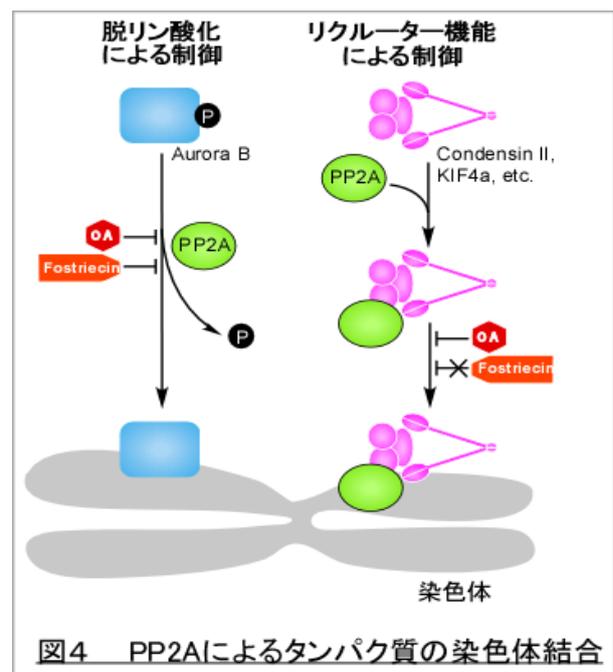
なお、PP2A の阻害剤のオカダ酸は、PP2A の脱リン酸化活性だけでなくリクルート機能も阻害することが明らかとなりました。一方、別のタイプの PP2A 阻害剤の Fostriecin は PP2A の脱リン酸化は強力に阻害するが、リクルーター機能は阻害しません。この結果は、化合物の種類により、PP2A の 2 つの活性を分離することが可能なことを示しています。



### 3) PP2A は、いくつかのタンパク質の染色体への結合を制御する。

PP2A はコンデンシン II のみの染色体結合に関与するのか、それとも種々のタンパク質の染色体へのリクルーターとして機能するのかを解析するために、PP2A の阻害剤オカダ酸を添加して、染色体結合体タンパク質を解析しました。その結果、興味深いことに、コンデンシン II 以外のいくつかのタンパク質が染色体から消失することを見出しました。そのうち、いくつかのタンパク質を同定してさらに解析したところ、PP2A による染色体へのタンパク質の結合のメカニズムは 2 つのタイプに大別できることが明らかになりました (図 4)。

1 つ目は、PP2A が脱リン酸化を介してそのタンパク質の染色体結合を促進するメカニズムで、これは従来から知られている PP2A の機能による制御です。2 つ目は、PP2A が脱リン酸化とは無関係に、そのタンパク質のリクルーターとして機能するメカニズムで、本研究グループの今回見出した PP2A の新規機能です。前者の例として Aurora B キナーゼ、後者の例としてコンデンシン II に加えて KIF4a という染色体結合タンパク質を同定しました。前者はオカダ酸でのみ、後者はオカダ酸及び Fostriecin で阻害されます。これらの、結果から、リクルータータンパク質としての機能は、PP2A の一般的な機能であることが示されました。



## 「将来展望・応用」

親細胞から娘細胞への遺伝情報の正確な伝達は、“自分と全く同じものを作り出す”宿命を持つ生命にとって最も根源的な課題です。そのため、細胞分裂に際して、細胞は遺伝情報を担っているゲノム DNA を染色体という運搬可能なコンパクトな構造体に変換し、2つの娘細胞に均等に分配します。このダイナミックな染色体構造変換の分子メカニズムを知ることにより生命の本質により近づくこととなります。

従来、PP2Aをはじめとするホスファターゼは、キナーゼによるリン酸化で“ON”になった増殖シグナルを、脱リン酸化により“OFF”とすることで、癌抑制機能を持つと考えられていました。本研究は、PP2AがコンデンシンIIの染色体へのリクルーターとして機能することにより、正常な染色体構造の維持、ひいてはゲノム情報の維持に機能することを示しています。染色体構造の異常は、遺伝情報の不正確な伝達に直結し、突然変異ひいては発癌につながると考えられます。従って、PP2Aの持つリクルーター機能も癌抑制に重要な役割を担っているのかも知れません。今後PP2Aの新規機能を更に詳細に研究することは発癌の新たなメカニズム解明の糸口につながります。さらに、様々な化合物の添加により、PP2Aの2つの活性を制御することは、新たな癌治療法の開発につながると考えられます。

### 本件の発表者

筑波大学 大学院生命環境科学研究科生物機能科学専攻  
木村 圭志 (きむら けいじ) 准教授