

**【目的】** 多くのがん細胞で染色体の異数化がみられる一方、正常細胞の染色体の数は常に一定に保たれている。染色体の異数化は細胞分裂の際に染色体が娘細胞に均等に分配されないこと（染色体不安定性）に起因することから、がん細胞では正常細胞に比べて染色体を均等に分配するシステム（染色体均等分配システム）の堅牢性が低いことが予想される。しかし、正常細胞とがん細胞間の染色体均等分配システムの堅牢性の違いを生み出す原因は不明である。

本研究では、正常細胞とがん細胞における染色体均等分配制御に関わる Hec1 のリン酸化の違いが、分裂期染色体動態（染色体振幅運動）及び染色体均等分配課程にどのように影響するのかという点について解析することで、がん細胞で見られる染色体均等分配システムの堅牢性の低下が何に起因するのかを明らかにする。

**【方法】** 分裂期中期 Hec1 のリン酸化に対する責任キナーゼを明らかにするために、正常二倍体細胞株 RPE-1 細胞をプロテアソーム阻害剤 MG132 で処理することで分裂期中期に同調し、Aurora キナーゼ阻害剤を添加した後、抗 Hec1 抗体及び抗リン酸化 Hec1 抗体を用いて免疫染色することで、Hec1 のリン酸化強度を定量した。また、動原体と微小管を可視化した RPE-1 細胞を同様に処理し、生細胞観察することで、染色体振幅運動に対する Aurora キナーゼの寄与を検証した。加えて、動原体を可視化した RPE-1 細胞を上記と同様に処理し、抗  $\alpha$ -tubulin 抗体を用いて免疫染色することで、分裂期中期における誤った動原体-微小管結合と分裂期後期における染色体分配異常の発生頻度を測定した。

**【結果】** 正常二倍体細胞において分裂期中期 Hec1 は中心体キナーゼ Aurora A によってリン酸化されることをみいだした。また、正常二倍体細胞の分裂期中期で Aurora A を抑制すると、分裂期中期 Hec1 のリン酸化に必要な染色体振幅運動が减弱するとともに、誤った動原体-微小管結合の増加と染色体分配異常が引き起こされた。分裂期中期 Hec1 が染色体振幅運動に依存してリン酸化されるという他の研究結果を踏まえると、正常二倍体細胞では、染色体振幅運動により Aurora A が Hec1 をリン酸化し、そのリン酸化を以て染色体の振幅運動は更に駆動するというフィードバックループ機構により、染色体均等分配システムの堅牢性が維持されているというモデルが示唆された。

染色体振幅運動と Hec1 のリン酸化のフィードバックループ

