

【目的】 細胞は分裂時に複製した染色体を正確に娘細胞に分配する必要があり、そのためには二極性の紡錘体形成が必須になる。哺乳類の体細胞分裂では、二つの中心体が極として機能することで二極性の紡錘体が形成される。その一方で、中心体を持たない卵母細胞の減数分裂では非中心体性のメカニズムが働くことで二極紡錘体形成が為される。以上のように中心体依存的・非依存的な両経路が紡錘体形成に重要であることは知られていたが、特にヒトの体細胞分裂において、どのような非中心体性メカニズムが紡錘体の二極性派生に関わるかは明らかになっていなかった。そこで、本研究では、中心体に非依存的な紡錘体形成機構を明らかにし、中心体性と非中心体性両方の微小管形成中心の構築機構を統合的に解析することで、新規抗がん作用点の同定を行うことを目的とした。

【方法】 本研究では中心体の倍化に重要なキナーゼである PLK4 を阻害することで、ヒト培養細胞において非中心体性の紡錘体を誘導し、二極紡錘体形成プロセスを解析した。中心小体非依存的な微小管形成中心の構成因子を siRNA を用いたスクリーニングにより同定し、介在する複合体形成や、微小管重合活性を有する構造体としての機能解析を行った。

【結果】 中心体除去時には染色体付近に紡錘体極因子 NuMA が重合して微小管を放射上に配向し、その後、微小管の逆並行スライドを担う分裂期キネシン Eg5 の働きにより紡錘体の二極性が派生し、染色体の整列と分配が起こることが明らかとなった。さらに NuMA の除去は、中心体を持たない細胞のみならず中心体を持つ細胞においても紡錘体の二極性派生に寄与することを見出した。以上より、ヒトの体細胞は NuMA に依存した非中心体性システムと中心体に依存したシステムの協調により紡錘体の二極性を派生させることが示唆された。

ヒトがん細胞における非中心体性紡錘体形成のモデル

