

【目的】 紡錘体が担う染色体の正確な伝達は、生物における根源的な生命現象である。このため、細胞分裂機構は高い頑健性を有するように進化してきた。その一方で、がん細胞はこの頑健性を失うことにより染色体分配異常を引き起こし、悪性化が進行していく。このため、この頑健性の違いを利用して、がん細胞において頑健性の低い分裂期素過程を標的とすることで、正常細胞には影響を与えずにがん細胞を選択的に駆逐できる可能性がある。これまでの我々の研究により、中心体分離という分裂期素過程が、ある種のがん細胞に特有の脆弱部位であることが示唆されている。そこで本研究では、中心体分離を標的とした副作用の少ない新規抗がん剤の創薬基盤を確立するために、中心体分離がこのようながん細胞の脆弱部位となっている原因を解明することを目的とした。

【方法】 中心体の分離タイミングの異常を示す *KIFC3* (kinesin family member C3) 欠損正常細胞を対象とし、細胞生存率を指標とすることで、細胞分裂機構の様々な制御分子を標的とする阻害剤のスクリーニングを行った。また、中心体の分離タイミングに異常を示すがん細胞株を探索した。

【結果】 中心体の早期分離を示す *KIFC3* 欠損正常細胞株は、分裂期の制御に重要な役割を果たす後期促進複合体 APC/C の阻害剤を処理すると、その細胞生存率が野生型と比べて顕著に低下することを見出した (図)。また、この原因として、分裂期を完了させるのにより長い時間を必要とするためであることが示唆された。このことから、中心体が早期に分離した際に APC/C が適切に分裂期を進行させることで、細胞分裂機構の頑健性を担保していると考えられる。さらに、中心体の分離タイミングが異常となっているがん細胞として、ヒト大腸がん由来の HCT116 細胞を同定した。中心体分離が遅延したこの HCT116 細胞に分裂期キナーゼの 1 つである Aurora A の阻害剤を処理することで、このがん細胞の細胞分裂に顕著な異常が生じることを見出した。

中心体の早期分離を示す *KIFC3* 欠損細胞は APC/C の阻害剤に対して高い感受性を示す

