

2022年10月25日

成功にも失敗にもルールがある —細胞分裂装置の正しい作り方—

■ 概要

我々ヒトを含む真核生物は、紡錘体⁽¹⁾と呼ばれるミクロンサイズのカギ発生装置を細胞内に構築して、遺伝情報の実体である DNA を母細胞から娘細胞へ受け渡します。遺伝情報の正確な受け渡しには紡錘体をラグビーボール状の整ったかたちに作り上げることが大切です。一方で、紡錘体のかたちが崩れると染色体の断片化や異数化の引き金となって娘細胞に異常を引き起こします。

本研究では、この紡錘体のかたち作りの成功と失敗を分けるしくみを明らかにしました。特に、整ったかたちの紡錘体を作るための正しい組み立て順序を明らかにすることに加えて、かたちの崩れた紡錘体は、その組み立て順序を無作為に間違っただけでなく、ある決まったルールで失敗していることも明らかにしました。また、この成功と失敗を分ける鍵が、紡錘体が自らの形状を記憶するメモリーフォームのような性質にあることもわかりました。

紡錘体のかたちの崩れはガンや不妊症との密接な関連が示唆されています。本研究で得られた知見はそれら疾病の発症メカニズムの理解を進める重要な一歩になります。

本研究成果は、国内2拠点(国立遺伝学研究所、九州大学)の生物物理学研究チームと国外2拠点(香港大学、台湾中央研究院)の生化学研究チームの国際共同研究によって得られたものです。

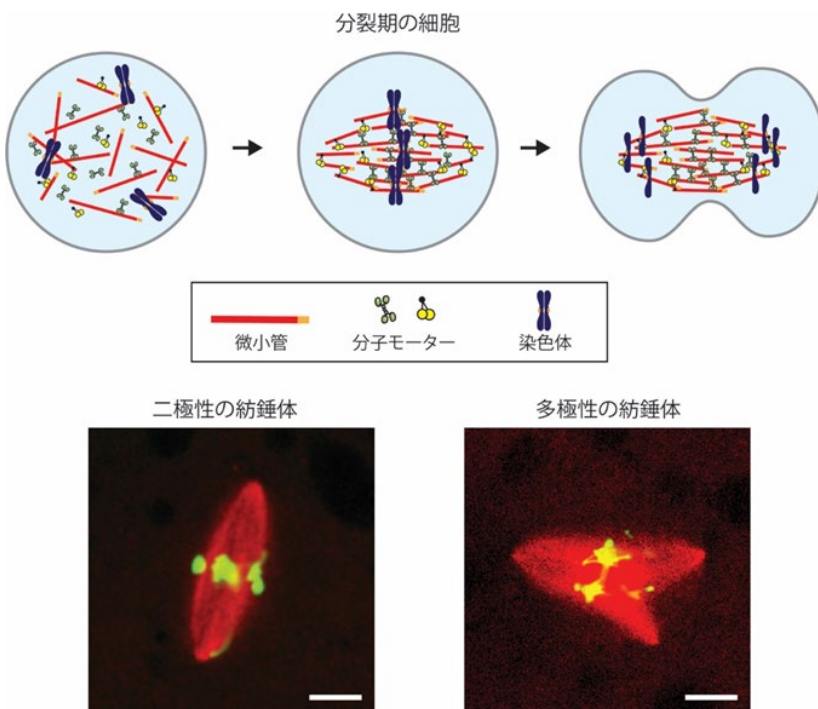


図1: 紡錘体の細胞内構築 ナノメートルサイズの分子モーターが微小管を運んで自らの1,000倍以上も大きな紡錘体を細胞内で正しく組み立てる。そこには鋳型も設計図も存在しない。組み上がった紡錘体は複製された染色体のペアを左右に分離することで遺伝情報(染色体)のコピーを母細胞から2つの娘細胞へ等しく分配する。写真は出来上がった二極性の紡錘体(左)と多極性の紡錘体(右)。多極性の紡錘体は染色体の均等分配能を欠く。赤は微小管、緑は DNA 蛍光染色。スケールバーは 10 μ m。

■ 成果掲載誌

本研究成果は、米国科学雑誌「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)」に 2022 年 10 月 24 日(日本時間)の週に掲載されます。

論文タイトル: Morphological growth dynamics, mechanical stability, and active microtubule mechanics underlying spindle self-organization

(紡錘体の自己組織化を支える形態成長ダイナミクス、機械的安定性、微小管のアクティブメカニクス)

著者: T. Fukuyama, L. Yan, M. Tanaka, M. Yamaoka, K. Saito, SC. Ti, CC. Liao, KC. Hsia, YT. Maeda, Y. Shimamoto
(福山達也、巖路燦、田中真仁、山岡恵美、斎藤慧、SC. Ti, CC. Liao, KC. Hsia、前多裕介、島本勇太)

■ 研究の詳細

● 研究の背景

我々の体を構成する細胞は、日々分裂を繰り返しています。一日にのべ数千万回を越える分裂の度に、細胞は自らの遺伝情報を新しくできた娘細胞に正確に継承する必要があります。この継承を担うのが紡錘体と呼ばれる染色体分配装置です。紡錘体は微小管と呼ばれるポリマー状のタンパク質重合体を“柱”に、分子モーター⁽²⁾と呼ばれるナノサイズの“大工”が集まって組み上げられます(図1)。紡錘体の構築は数十分の速さと高い正確性で完了しますが、そこには設計図も指揮者も存在しません。我々が建造物を作るのとは全く異なる原理で起こる紡錘体の構築メカニズムは分かっていませんでした。紡錘体の構築はラグビーボール状の二極性のかたちに組み上がることが重要で、その二極性の崩壊は染色体分配エラーを誘発して細胞死や細胞の異常増殖の原因となります。二極性の崩壊の代表である多極化した紡錘体は今から 100 年以上も前に発見され、がんや不妊症との関係から長年に渡って研究が進められてきました(図1写真)。しかしながら、紡錘体構築の成功と失敗を分けるメカニズムは不明でした。

● 本研究の成果

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所の島本勇太准教授と九州大学の前多裕介准教授の率いる共同研究チームは、紡錘体が構築される様子を高い時空間精度で追跡できるイメージング技術の開発に成功しました。このイメージング技術に機械学習⁽³⁾によるふるい分け手法を組み合わせることで、人間の眼では判別が難しい二極化紡錘体と多極化紡錘体の作られ方を比較することが初めて可能になりました。紡錘体の作られ方の詳細な解析により、二極化した形と多極化した形のそれぞれに特定の組み立て経路が存在することが分かりました(図2)。異なる形状の紡錘体が出来上がる理由はこれまで不明瞭でしたが、本研究はそれを明確に規定する“ルール”があることを発見したのです。また、この発見は、形づくりの初期の特徴を観察することで紡錘体の最終形態を高い精度で予測できることも示しています。

さらに島本研究室の専門技術である紡錘体の顕微操作実験によって、力を加えて二極性の紡錘体を強制的に多極化させると、その多極化した形状が記憶されることが分かりました。この可塑性⁽⁴⁾は、紡錘体が二極性の組み立て経路を安定に維持するために必要な一方、その経路から一度外れると元に戻れなくなることを示しています。香港大学と台湾中央研究院との国際共同研究により、紡錘体に可塑性をもたらす因子としてオーグミンと呼ばれる微小管結合因子を同定しました。また分子モーターの一種であるキネシン5が紡錘体を多

極化させる力を発生していることも示唆されました。

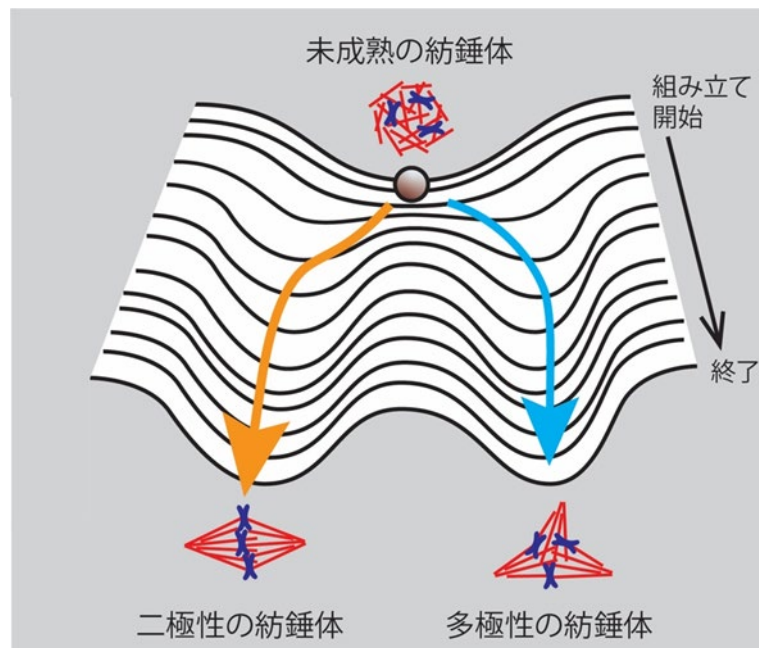


図 2: 本研究の成果

二極性の紡錘体と多極性の紡錘体は異なる経路を通して形作られることが分かった。上図はその概念を谷の間を転がるボールで表現したもの。紡錘体は2つの特徴的なかたち作りの経路を持ち、どちらかの経路に進むと、その後は別の経路に移れない。このような性質は双安定性と呼ばれる。

● 今後の期待

本研究は、生物物理学とデータサイエンスの現代手法を学際融合することで、生物学に長年残されていた重要な問題に新たな視点を与えたものです。多極化した紡錘体はがんや不妊症との密接な関連が示唆されています。本研究で得られた知見によってそれらの発症メカニズムの理解が飛躍的に進むことが期待されます。

■ 用語解説

(1) 紡錘体

真核生物の染色体分配装置。ラグビーボールに似た二極性の形状を持つ。

(2) 分子モーター

化学エネルギーを力に変換して細胞内で荷物の運搬や構造の組み立て作業を行うタンパク質。

(3) 機械学習

コンピュータの反復的な学習を利用して複雑なデータを分析する手法。コンピュータがデータの背景にある規則性やパターンを見つけ出し、その規則性をもとに新たなデータを解析することで将来予測や判断を可能にするアルゴリズム。

(4) 可塑性

加圧などによって起こした変形が固定化されてもとに戻らなくなる性質。人工物の代表例はプラスチックや低反発枕。

■ 研究体制と支援

本研究は、以下の研究機関での共同研究で行われました。

- ・情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 物理細胞生物学研究室
- ・九州大学大学院 理学研究院 物理学部門
- ・Academia Sinica, Institute of Molecular Biology(台湾中央研究院 分子生物学研究所)
- ・University of Hong Kong, School of Biomedical Sciences(香港大学生物医学学院)

本研究は、以下の支援を受けて行われました。

科研費補助金(JP19H03201, JP20K21404, JP22H02590, JP18H05427, JP20H01872, JP21K18605, JP22K14014)、Human Frontier Science Program(RGP0037/2015)、国立遺伝学研究所公募型共同研究 NIG JOINT(91A2019 and 58A2020)。

■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 国立遺伝学研究所 物理細胞生物学研究室
准教授 島本 勇太 (しまもと ゆうた)
TEL: 055-981-6784 メール: yuta.shimamoto@nig.ac.jp
- 九州大学大学院理学研究院物理学部門
准教授 前多 裕介 (まえだ ゆうすけ)
TEL: 092-802-4071 メール: ymaeda@phys.kyushu-u.ac.jp

<報道担当>

- 国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室 広報チーム
TEL: 055-981-5873 メール: prkoho@nig.ac.jp
- 九州大学広報室
TEL: 092-802-2130 メール: koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

※時節柄、Zoom 会議での取材にも対応できますので、Zoom 会議をご希望の場合には、その旨お知らせください。