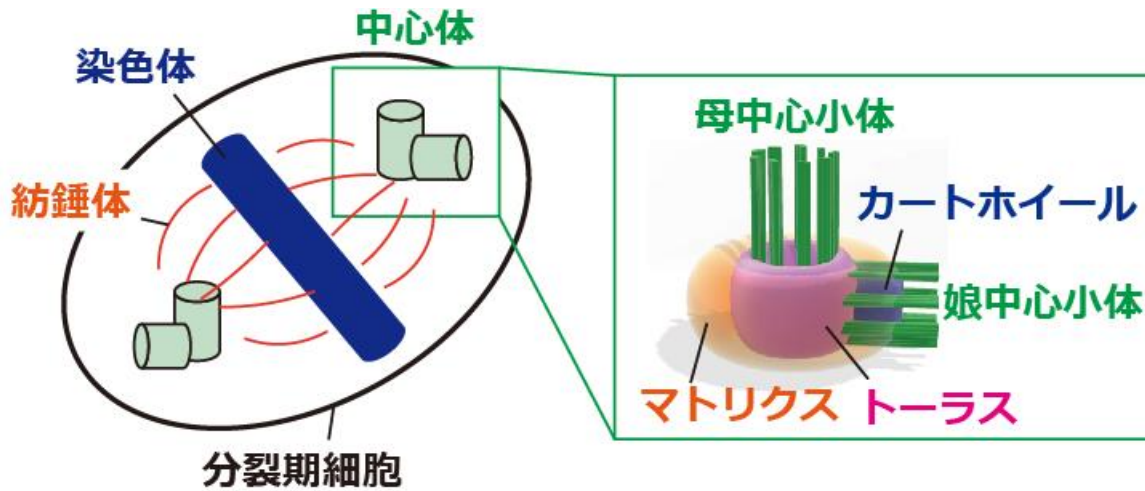


東京大学
科学技術振興機構 (JST)

中心小体の結合と分離、その精密なプロセスを解明 ——細胞分裂の成功を支えるマイクロな制御システム——

発表のポイント

- ◆中心小体は、細胞分裂で中心的な役割を果たす細胞小器官です。その結合と分離に関する段階的プロセスを詳細に解明しました。
- ◆中心小体の複製周期と細胞周期との連携メカニズムについて、初めて包括的な理解を提示しました。
- ◆がんにおける中心小体の異常増加の原因解明や、新たな治療法への応用が期待されます。



母・娘中心小体の結合

概要

東京大学大学院薬学系研究科の伊藤慶特任研究員（研究当時）、畠星治特任講師、北川大樹教授、東京大学大学院医学系研究科の坂本寛和助教らの研究グループは、マイクロな細胞内構造「中心小体」の形成サイクルを詳細に解明しました。

中心小体は、細胞分裂時に紡錘体(注 1)の極を形成する細胞小器官「中心体」の核となる構造です。直径 200nm、長さ 400nm 程度の微小な円筒状の構造であり、細胞周期(注 2)ごとに一度、既存の中心小体（母中心小体）の側面で新しい中心小体（娘中心小体）が形成されます。新たに形成された娘中心小体は、細胞分裂が完了すると母中心小体から分離し、次の細胞周期では独立した中心体の核として機能します。しかし、この「娘」が「母」とどのように結び付いており、どのように分離にいたるのかは、これまで明らかにされていませんでした。

本研究では、母中心小体と娘中心小体が三つの異なる分子メカニズムによって互いに結合していることを初めて明らかにしました。さらに、膨張顕微鏡法 (Expansion Microscopy、注 3) を用いた高解像度観察により、細胞周期に伴う娘中心小体の段階的な成熟過程と、成熟に伴い

母中心小体からの結合が一つずつ外されていくプロセスを解明しました。がんにおける中心小体の異常増加の原因解明や、新たな治療法への応用が期待されます。

この研究成果は、2025年2月4日付で国際学術誌 The EMBO Journal に掲載されました。

発表内容

中心小体は、細胞分裂時に紡錘体の極を形成する「中心体」の核となる円筒状の構造体です。G1期の細胞に二つの独立した中心小体（母中心小体）が存在し、S期に入るとその側面から新しい中心小体（娘中心小体）の形成が始まります。娘中心小体は徐々に幅と長さを拡大し、細胞分裂期には母中心小体と同じ大きさにまで成熟します。細胞分裂が完了すると、娘中心小体は母中心小体から分離し、次の細胞周期ではそれぞれの側面から新たな中心小体が形成されていきます。

母中心小体と娘中心小体が分離するタイミングは、正常な細胞分裂にとって極めて重要です。早期に中心小体が分離した場合には、同じ細胞周期の時間内で中心小体の形成が繰り返されるため、その数が異常に増加してしまいます。これにより紡錘体の極の数が増加し、染色体分配エラーやがん化につながります。しかし、中心小体の結合の重要性にもかかわらず、母中心小体と娘中心小体がどのように結合し、どのように分離するのかは、解明されていませんでした。

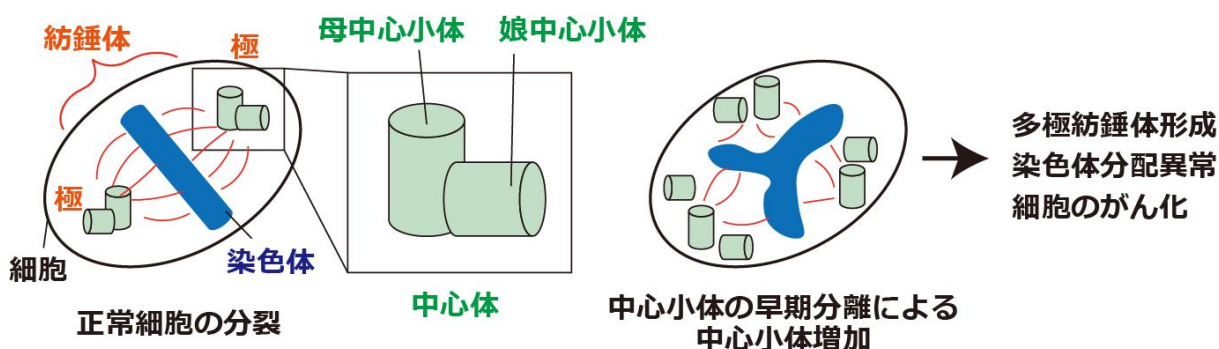


図1：中心体と中心小体

(左) 中心小体は、細胞分裂時に形成される紡錘体極を形成する細胞小器官「中心体」の核となる円筒状の構造体である。図中の青い棒が細胞中の染色体、オレンジ色の線が紡錘体を指す。細胞分裂時には、中心体が四角で囲った紡錘体極の形成を促し、細胞分裂が進む。(右) 中心小体が早期に分離し、結果としてその数が過剰に増加した細胞では、多極紡錘体形成や染色体分配異常、細胞のがん化などが引き起こされる。

中心小体が500nmにも満たない微小な構造であることが、高解像度での観察を困難なものとし、中心小体の結合への理解の進展を妨げてきました。そこで本研究では、膨張顕微鏡法を用いて中心小体を物理的に拡張し、その詳細を観察することで、結合・分離のメカニズムの解明を試みました。

その結果、母中心小体と娘中心小体が「カートホイール」(娘の内部にある構造、注4)、「トーラス」(母の周囲を覆うリング状の構造、注5)、「マトリクス」(トーラスのさらに外側にあるリング状の構造、注6)を介した三つの異なるメカニズムで結合していることが明らかになりました。また、細胞周期の進行にしたがって娘中心小体が段階的に成熟し、それに伴って結合メカニズムも段階的に解除されていくプロセスを解明しました。

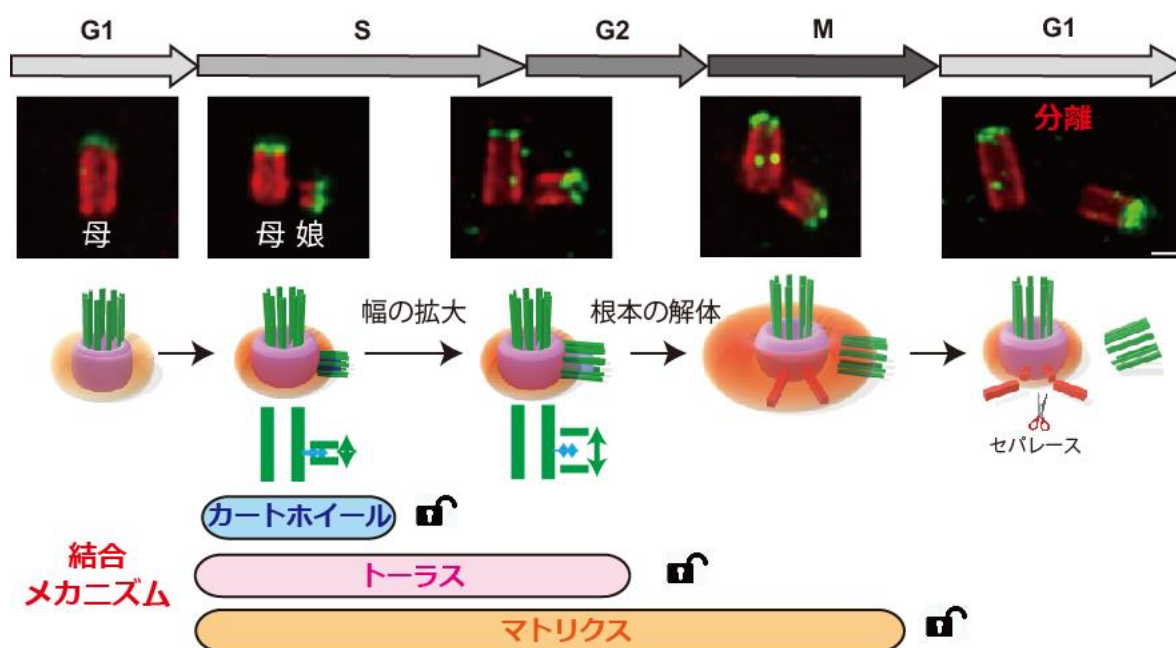


図 2：細胞周期を通じた中心小体間結合の全体像

(上) 膨張顕微鏡法を用いて撮影した、細胞周期ごとの中心小体の画像。赤は中心小体壁（アセチル化チューブリン（注 7））、緑は中心小体の先端（CP110（注 8））を示す。スケールバー：200nm。（下）中心小体間結合の変化の模式図。娘中心小体の形成は S 期に始まり、カートホイール・トーラス・マトリクスという三つの機構で母中心小体に結合している。幅が拡大することでカートホイールによる結合が、根本が解体されることでトーラスによる結合が外れ（図 2 ではカギが外れたアイコンで示す。）、細胞分裂の完了後にマトリクスの分子が切断されることでマトリクスによる結合も失われ、分離にいたる。

具体的には、はじめに S 期中期に娘中心小体の幅が拡大することでカートホイールによる結合が解除され、続いて分裂期初期に娘中心小体の根元を形成する微小管が解体されることでトーラスによる結合が解除されます。最後に、分裂期後期にマトリクスが切断されることで母と娘の中心小体が完全に分離するという既存の知見を加えて、本研究は細胞周期を通じた中心小体間結合・分離の全体像を初めて明らかにしました。

中心小体の過剰増加は、がんで頻繁に観察される現象であり、がんの悪性を促進する要因とされています。そして、中心小体の早期分離は、がんにおける中心小体異常増加の主要な原因の一つと考えられます。したがって、本研究の成果は、がんにおける中心小体の異常増加の原因解明や、それを標的とした新しい治療法の開発に貢献することが期待されます。

発表者・研究者等情報

東京大学

大学院薬学系研究科

伊藤 慶	研究当時：特任研究員
工 風清	博士課程
松橋 恭平	研究当時：博士課程
長井 果穂	修士課程

福山 征光 講師
山本 昌平 助教
知念 拓実 助教
畠 星治 特任講師
北川 大樹 教授

大学院医学系研究科
坂本 寛和 助教

論文情報

雑誌名 : The EMBO Journal

題名 : Multimodal mechanisms of human centriole engagement and disengagement

著者名 : Kei K Ito, Kasuga Takumi, Kyohei Matsuhashi, Hirokazu Sakamoto, Kaho Nagai, Masamitsu Fukuyama, Shohei Yamamoto, Takumi Chinen, Shoji Hata*, Daiju Kitagawa*

D O I : 10.1038/s44318-024-00350-8

U R L : <https://www.embopress.org/doi/full/10.1038/s44318-024-00350-8>

研究助成

本研究は、JSPS 科研費（課題番号：18K06246、19H05651、20K15987、20K22701、21H02623、22H02629、22K20624、23K14176、23H02627、24K02174、24H02284）、JST さきがけ（課題番号：JPMJPR21EC）、JST CREST（課題番号：JPMJCR22E1）、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団、薬学研究奨励財団、小柳財団、かなえ医薬振興財団、加藤記念バイオサイエンス振興財団、内藤記念科学振興財団、中島記念国際交流財団、住友財団、稲盛財団、アステラス病態代謝研究会などからの支援を受けて実施されました。

用語解説

(注1) 紡錘体

細胞分裂の際に染色体を正確に娘細胞へ分配するための構造体であり、主に微小管で構成される。その両端は「極」と呼ばれ、微小管形成をつかさどる中心体が位置する。

(注2) 細胞周期

細胞が成長し分裂する一連の過程。大きく4つの段階に分かれ、G1期、S期（DNA合成期）、G2期、細胞分裂期から構成される。

(注3) 膨張顕微鏡法（Expansion Microscopy）

細胞をゲル内に封入し、ゲルを吸水させて膨張させることで、細胞全体を物理的に拡大し、高解像度の画像を取得する手法。

(注4) カートホイール

娘中心小体の内部にある車輪状の構造。中心小体形成における足場として機能する。

(注5) トーラス

母中心小体の周囲を覆う直径200-300nm程度のリング状の構造。

(注6) マトリクス

母中心小体の周囲を覆う直径300-500nm程度のリング状の構造。微小管の形成起点として機能する。

(注7) アセチル化チューブリン

微小管の構成要素であるチューブリン分子がアセチル化という修飾を受けた状態。中心小体壁のような安定した微小管の観察に用いられる。

(注8) CP110

中心小体の先端に局在し、中心小体の長さを制御するたんぱく質。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学大学院薬学系研究科

教授 北川 大樹 (きたがわ だいじゅ)

Tel : 03-5841-4750 E-mail : dkitagawa@mol.f.u-tokyo.ac.jp

〈報道に関する問合せ〉

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

Tel : 03-5214-8404 E-mail : jstkocho@jst.go.jp

〈JST 事業に関すること〉

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

沖代 美保 (おきしろ みほ)

Tel : 03-3512-3524 E-mail : crest@jst.go.jp