

2023年7月25日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

細胞分裂を制御する酵素 Aurora A が 遺伝性乳がん関連分子を制御する新機構を発見 -Aurora A がユビキチン化能を持ち、中心体の成熟を促進-

【発表のポイント】

- がんが高発現などの異常が見られる分裂期キナーゼ^(注1) Aurora A^(注2) が、遺伝性乳がんの原因遺伝子 BRCA1^(注3) の結合分子 OLA1 をユビキチン化^(注4) して、中心体^(注5) 局在を減少させることを明らかにしました。
- Aurora A による OLA1 のユビキチン化が、G2 期の中心体の成熟を促進し、その異常が中心体数の増加を起こすことで、発がんや悪性化の原因になると考えられます。
- Aurora A の異常による新たな発がんの仕組みを明らかにしたことで、遺伝性乳がんを含めた、多くのがんの研究に貢献すると期待されます。

【概要】

細胞分裂時の染色体分配に重要な働きをする中心体の異常は、発がん過程やがんの悪性化を促進します。東北大学加齢医学研究所 腫瘍生物学分野 千葉 奈津子教授らは、変異によって遺伝性乳がん・卵巣がん症候群を引き起こす遺伝子 BRCA1 が、OLA1 と結合して中心体の複製を制御し、その機能破綻が発がんに関与することを明らかにしてきました。

今回、東北大学 加齢医学研究所 腫瘍生物学分野 方 震宙助手、同大学院生命科学研究所大学院生の 李 星明氏、加齢医学研究所 腫瘍生物学分野 吉野 優樹助教、同大学大学院医学系研究科 森 隆弘教授（現所属：沖縄県立中部病院 腫瘍内科）らとの研究グループで、分裂期キナーゼ Aurora A が、OLA1 をユビキチン化して、細胞周期の G2 期の中心体局在を減少させることを明らかにしました。またこのユビキチン化が、分裂期キナーゼ NEK2 による OLA1 のリン酸化によって促進されること、さらに G2 期以降の中心体成熟を促進することを明らかにしました。Aurora A の異常は多くのがんで見られ、これまでキナーゼ活性が注目されていましたが、新たにユビキチン化能も重要であることを明らかになり、Aurora A の異常による新たな発がん機構が明らかになりました。

本研究成果は 2023 年 7 月 21 日、Cell Reports 誌に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

Breast Cancer gene 1 (BRCA1) の生殖細胞系列変異は、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の原因になります。東北大学加齢医学研究所 腫瘍生物学分野の千葉奈津子教授らの研究グループは、BRCA1 結合分子 Obg-like ATPase 1 (OLA1) を同定し、BRCA1 が OLA1 と複合体を構成し、中心体を制御し、これらのがん由来の変異により複合体形成が障害され、中心体数が増加することを明らかにしてきました。

中心体は間期には核の近傍に存在する細胞内小器官で、細胞骨格として重要な微小管形成中心として働きます (図 1)。細胞の分裂期には紡錘体極として機能して、遺伝情報として重要な染色体の娘細胞への均等な分配を担います。

中心体は L 字型に配置した母中心小体と娘中心小体、周辺の中心小体周辺物質 (PCM) から構成され (図 1)、1 回の細胞周期に 1 度複製されます (図 2)。S 期に 2 つの中心小体に新しい娘中心小体が形成され、G2 期には PCM を構成する PCM タンパク質が集積して中心体が成熟し、微小管形成能が高くなります。リンカーが消失し、M 期には紡錘体^(注 6) 形成に重要な紡錘体極となります。

この複製過程の異常により中心体の数や構造の異常が起きると、染色体分配の異常や浸潤能の亢進が起き、発がんや悪性化の原因になります。

今回の取り組み

分裂期キナーゼとして中心体の成熟を制御することが知られていた Aurora A が、ユビキチンリガーゼ活性を持ち、OLA1 の K98 残基と K169 残基をポリユビキチン化して、プロテアソームを介して分解に導き、G2 期の中心体局在を減少させることを明らかにしました。また、別の分裂期キナーゼ NIMA-related kinase 2 (NEK2) による OLA1 の T124 残基のリン酸化により、Aurora A と OLA1 が直接結合し、Aurora A による OLA1 のユビキチン化を促進することを明らかにしました (図 3)。

一方、Aurora A のキナーゼ活性は、Aurora A による OLA1 のユビキチン化に抑制的に機能しました。Aurora A の中心体局在は S 期から上昇し、自己リン酸化により活性化する Aurora A キナーゼ活性は late G2 期に上昇するため、Aurora A のユビキチンリガーゼ活性は G2 期にピークになり、その後低下すると考えられ、これは OLA1 の中心体局在に一致しました (図 4)。

また、Aurora A による OLA1 の G2 期の中心体局在の低下が γ -tubulin や pericentrin などの PCM タンパク質の中心体へのリクルートを促進し、G2 期の中心体成熟を進めることを明らかにしました。late G2~M 期に Aurora A は、CEP192 を足場タンパク質として Polo-like kinase 1 をリン酸化して中心体成熟と紡錘体形成を促進することが知られています。よって、Aurora A は G2 期に

ユビキチンリガーゼ活性が、late G2～M 期にはキナーゼ活性が働いて、中心体成熟を進めると考えられました (図 3)。

今後の展開

Aurora A の高発現による中心体数の増加にユビキチンリガーゼ活性が重要で、一方、がんに関連する Aurora A の一塩基多型である F31I は、ユビキチンリガーゼ活性が低下し、この活性の異常が発がん過程やその悪性化に関与することが示唆されました。中心体の数や構造の異常は、多くのがんで観察される正常細胞にはない明らかながんの特徴で、がんの診断や治療の標的として非常に有望です。本研究は、Aurora A のユビキチンリガーゼ活性や中心体を標的とした新たながん治療法開発の分子基盤になります。

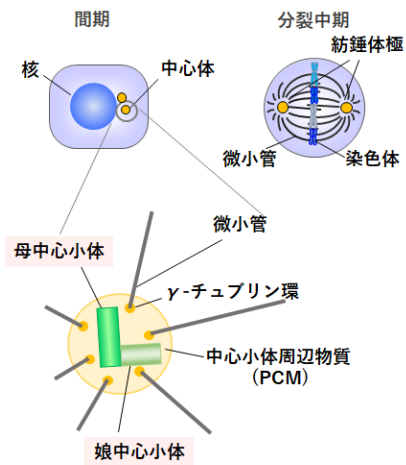


図 1. 中心体の構造

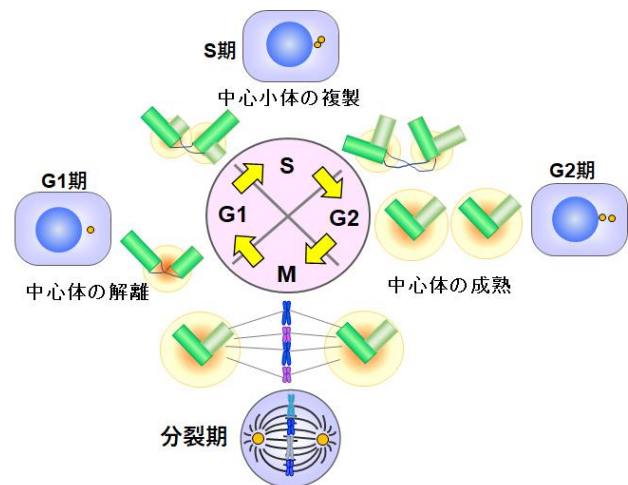


図 2. 中心体の複製サイクル

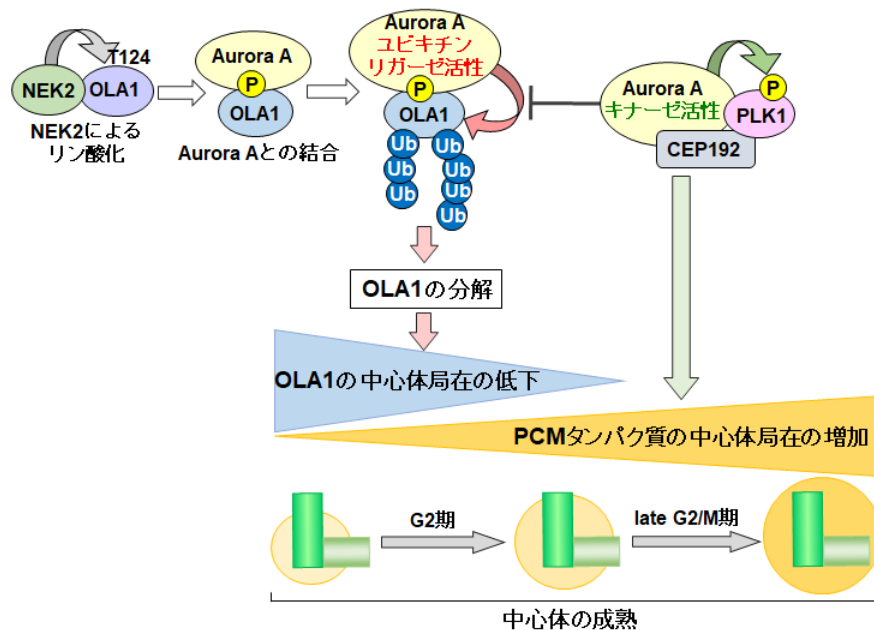


図 3. 中心体成熟のモデル

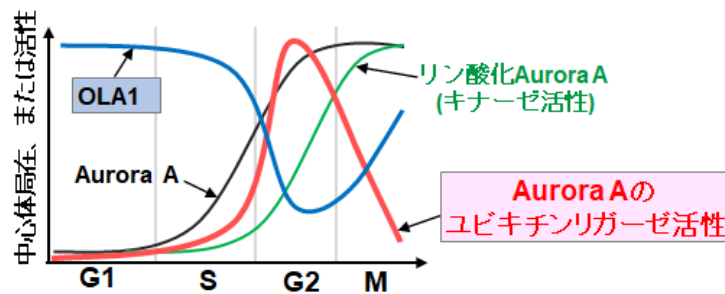


図 4. Aurora A のキナーゼ活性とユビキチンリガーゼ活性

【謝辞】

本研究は、文部科学省科学研究費補助金(JP16H04690、JP19H03493、JP22H02896、JP23K14584)、公益財団法人高松宮妃癌研究基金(19-25124)の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注 1. 細胞分裂期に働く、タンパク質をリン酸化する酵素。
- 注 2. Aurora A : 分裂期キナーゼの1つで、中心体、紡錘体極に局在し、細胞分裂に進行に重要な役割を果たす。PLK1 をリン酸化して活性化する。
- 注 3. BRCA1 : BRCA2 とともに、遺伝子変異により遺伝性乳がん・卵巣がん症候群をひき起こすがん抑制遺伝子。
- 注 4. ユビキチン化 : タンパク質の修飾機構の1つで、ユビキチンリガーゼにより、ユビキチンタンパク質が標的タンパク質に付加される。タンパク質分解、DNA 修復などのシグナルになる。
- 注 5. 中心体 : 核の近くの細胞質に存在する細胞内小器官であり、中心小体と、その周囲の中心小体周辺物質 (pericentriolar material; PCM) からなる。中心小体は母中心小体と、その側壁に結合する娘中心小体からなり、L字型の構造をとる。中心小体周辺物質には γ -tubulin 環が存在し、細胞骨格の一つである微小管の形成起点として働く。細胞分裂期には、中心体から微小管が伸長し、紡錘体極として紡錘体を形成し、染色体の均等な分配に機能する。
- 注 6. 紡錘体 : 細胞分裂の際に、染色体を娘細胞に均等に分配する機能をもつ。

【論文情報】

タイトル : Aurora A polyubiquitinates the BRCA1-interacting protein OLA1 to promote centrosome maturation

著者名 : 方 震宙、李 星明[†]、吉野 優樹[†]、鈴木 萌、斉 匯成、室岡 妃南里、片貝 璃子、城田 松之、ファン チー アン マイ、松澤 綾子、大塚 慧、石岡 千加史、森 隆弘、千葉 奈津子^{*} ([†]共同第二著者)

*責任著者：東北大学加齢医学研究所 腫瘍生物学分野 教授 千葉奈津子

掲載誌：Cell Reports

DOI：org/10.1016/j.celrep.2023.112850

URL: [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(23\)00861-6](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(23)00861-6)

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学加齢医学研究所 腫瘍生物学分野

教授 千葉 奈津子

TEL: 022-717-8477

E-mail: natsuko.chiba.c7@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学加齢医学研究所

広報情報室

TEL: 022-717-8443

E-mail: ida-pr-office@grp.tohoku.ac.jp