

中心体の異常と発がん

木全 諭宇

我々人間の死因の約30%をも占める「がん」という病気の原因とは何なのだろうか？ おそらくこの問題は、医学や生物学を志す者でなくとも、一度は考えたことのあるものではないだろうか。研究者たちの大変な努力にも関わらず、残念ながらその答えは未だ得られていないが、100年以上も前に、がん細胞に共通する特徴として「中心体」とよばれる細胞小器官の異常が発見されており、発がんとの関係性が議論されている。

中心体 (centrosome) は、直行する2本の筒状構造体「中心小体」1対と、その周りを取り巻く雲状の分子群からなる動物細胞内の小器官であり(図1)、細胞骨格である「微小管」の重合を促進することによって、細胞の形態や移動、細胞内輸送等を制御する。遺伝情報を持つ染色体DNAと同様、中心体は一細胞分裂につき一回のみ複製されることで、正常細胞ではその数が常に一定(2コピー以下)に保持される。細胞は分裂する際、染色体DNAを物理的に分離するために、「紡錘体」と呼ばれる構造体を形成するが、紡錘体形成時、2コピーの中心体が、紡錘体両端で微小管の重合を起こすことが、染色体DNAを均等に分配するために必須な“二極性”紡錘体の形成に重要であると考えられている(図2)。

がん細胞に共通するもっとも顕著な特徴の一つが、この中心体の異常な増殖(3コピー以上)である。そこで、過剰数の中心体を持った細胞は、二極性紡錘体の形成ができないため、染色体DNAの分配が不正確になり、その結果蓄積された遺伝子変異が細胞のがん化を引き起こす、という発がんのメカニズムの仮説が、100年以上も前より提唱されている¹⁾。さらに、マウス実験により、p53など既知のがん抑制遺伝子の欠失や、原がん遺伝子の大量産生が中心体増殖を誘導することも報告されたため、この仮説は一層の信憑性を帯びるようになった²⁾。しかしながら、全ゲノムDNA解読やRNAiといった新たな技術の結果、中心体複製に関わる遺伝子の同定が可

能となったごく最近まで、この仮説の実験的検証は行われていなかった。

最初の検証実験は、ショウジョウバエをモデルとして行われたが、その結果は予想に反するものであった。遺伝子操作により中心体増殖を起こしたハエの体細胞は、紡錘体と染色体の分配ともに顕著な異常はなく、一方、細胞の分化誘導のために必要な細胞分裂軸の方向決定が正しくできない結果、神経幹細胞の異常増殖がおき、がん化を招くというものだった³⁾。この結果は、中心体の異常増殖が、染色体分配の異常を介さずに発がんを引き起こすという新たな可能性を提示した。実際、中心体の幹細胞制御・器官発生における役割も明らかとなってきており、このハエで見つかった発がん機構が、ほ乳類そして人間にも当てはまるのかどうか、現在進められているマウス実験の結果に高い関心が寄せられている。

また、最近の精密かつ長時間に及ぶ生細胞観察イメージングから明らかとなったのが、異常数の中心体をもったがん細胞も、複数の中心体を一まとめにする「クラスタリング」という仕組みにより、多くの場合、二極性紡錘体を形成できるということ、さらに、異常な紡錘体を形成した少数の細胞のほとんどは死滅するということがあった⁴⁾。しかし、がん細胞はたとえ二極性紡錘体を形成したとしても、微小管と染色体DNAの結合の欠損により、高頻度で染色体の不均等分配を引き起こすことから、やはり中心体の異常増殖と発がんには強い因果関係があると考えられる。

このように中心体異常と発がんの因果関係の検討はようやく始まったばかりであるが、中心体を標的とする抗がん剤の開発が既に進められている。たとえば、中心体の機能を制御するAuroraやPlk1といったリン酸化酵素の阻害剤はすでに臨床試験も始められており、また、中心体のクラスタリングに関わるタンパク質を標的にする薬剤を使用することで、過剰数の中心体をもつがん細胞のみを選択的に殺す治療法も考案されている。近年急速な速度で進められている中心体研究の結果が、近い将来、有効な抗がん剤やがん治療法の発見につながることを期待したい。

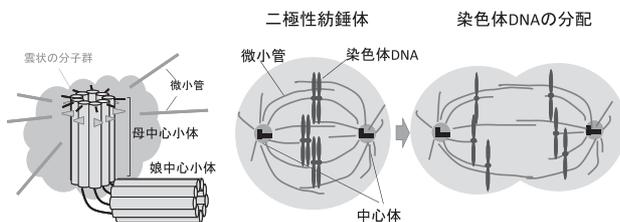


図1. 中心体の構造

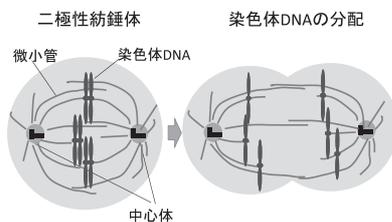


図2. 紡錘体形成と細胞分裂

- 1) Boveri, T.: *Concerning The Origin of Malignant Tumors* (1914).
- 2) Fukasawa, K.: *Nature Reviews Cancer*, **7**, 911 (2007).
- 3) Basto, R. et al.: *Cell*, **133**, 1032 (2008).
- 4) Ganem, N. J. et al.: *Nature*, **460**, 707 (2010).