

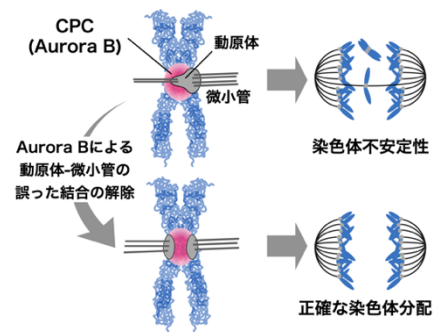
研究助成 2020 – がん領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	公益財団法人がん研究会がん研究所 実験病理部
氏 名	野澤 竜介
研 究 テーマ	HP1 集合体の形成不全によるがん染色体動態の病理機構の解明

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
 （図表、写真などの貼付を含む）

細胞分裂における正確な染色体分配は、娘細胞への遺伝情報伝達に必須の細胞の基本機能である。がん細胞は、この機能が低下しているため、染色体分配を高頻度に失敗する「染色体不安定性」を獲得している。

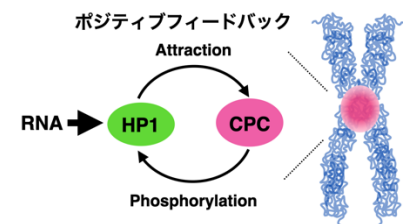
染色体の過不足のない分配には、動原体と微小管との正確な結合が不可欠であり、その結合の制御は、姉妹動原体の内側のインナーセントロメアに局在する Aurora B キナーゼが担う（図）。Aurora B は、INCENP、Survivin、Borealin と共に染色体パッセンジャー複合体（CPC）を形成し、動原体分子のリン酸化を介して動原体-微小管の結合エラーを解消し、染色体分配の失敗を未然に防いでいる。研究代表者の所属する研究室は、様々ながん細胞で Aurora B の機能が低下していることを見出した（Abe et al 2016 *Dev. Cell*）。このことは、Aurora B の活性不全が、



がんの染色体不安定性を誘導する直接的な要因の一つであると考えられる。しかしがん細胞において、なぜ Aurora B の活性不全が引き起こされるのか、明快な説明は未だなされていない。これを明らかにするためには、Aurora B の活性化の制御機構の全容解明が重要と考えられる。そこで本研究では、研究代表者らがこれまでに見出した、CPC に直接結合し、Aurora B の活性化に必要な HP1 に着目した。いかに HP1 が Aurora B の機能を制御するのかその分子機構を明らかにし、がん細胞における Aurora B の活性不全の成因を解明することを目的とした。

まず AID2 (auxin-inducible degron 2) システムを用いて、薬剤添加条件的に HP1 を約 30 分で検出以下のレベルにまで分解できるヒト細胞系を構築し、CPC のインナーセントロメアへの局在における HP1 の寄与を検討した。HP1 を分解したところ INCENP の局在は減弱し、さらに Aurora B の基質である動原体分子 HEC1 のリン酸化の程度もまた低下した。次いで、CPC のインナーセントロメアへの局在メカニズムに、HP1 の持つ「自己集合活性」が関与している可能性を検討した。その結果、細胞内において、分裂期のリン酸化状態をミミックした HP1 は強い自己集合活性を持つことが見出され、さらに、HP1 の自己集合には、未知の RNA が関与することが示唆された（Matsui and Nozawa 2021 *Biomed. Res.*）。実際に、HP1 の分裂期インナーセントロメアへの集合は、転写を阻害し RNA の合成を抑制すると顕著に損なわれ、それに伴って染色体分配異常が高頻度に観察された。

本研究より、HP1 の分裂期インナーセントロメアへの集合は RNA によって誘導され、それに伴い CPC の濃縮が促進されることを明らかとした。HP1 はセントロメア周辺から転写された RNA によって、インナーセントロメアにリクルートされることが考えられる。また分裂期における HP1 のリン酸化は Aurora B が担うため、HP1 は Aurora B により自己集合活性を高め、さらに CPC の局在を促進する、ポジティブフィードバック機構の存在が推察された（図）。がん細胞ではセントロメア周囲の転写の攪乱により、HP1-CPC のフィードバックループが破綻し、その結果 Aurora B の機能が低下する、という作業仮説が導き出されている。本研究成果は、これまで看過されていた転写調節と染色体動態制御との接点を示唆しており、この視点はがん細胞において「なぜ染色体不安定性が誘導されるのか」という謎を解く糸口であり、今後さらに探究すべきである。



2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2022年12月	第45回日本分子生物学会(ワークショップ座長、口頭発表) Ryusuke Nozawa , Saho Matsui, and Toru Hirota. “Regulation of the Aurora B assembly for accurate chromosome segregation”.
2	2022年9月	第81回日本癌学会学術総会(シンポジウム座長、口頭発表) Ryusuke Nozawa , Saho Matsui, and Toru Hirota. “Aurora B microenvironment: biomolecular assembly ensuring accurate chromosome segregation”.
3	2022年9月	第81回日本癌学会学術総会(口頭発表) Saho Matsui, Ryusuke Nozawa , and Toru Hirota. “Structural basis for promoting the localization of HP1-Aurora B complex to centromeres”.
4	2022年9月	第81回日本癌学会学術総会(口頭発表) Yoshiharu Kusano, Ryusuke Nozawa , and Toru Hirota. “Chromosomal instability arising from dysregulation of chromosome structure during DNA replication”.
5	2022年7月	第1回細胞分裂研究会(口頭発表) 野澤竜介「染色体分配を制御する Aurora B 反応場の形成機構」
6	2021年10月	第80回日本癌学会学術総会(シンポジウム座長、口頭発表) Ryusuke Nozawa , Saho Matsui, and Toru Hirota. “How Aurora B kinase prevents chromosomal instability”.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		