



染色体の安定な維持に必要な「新規タンパク質 POGZ」を発見

— 新規抗がん剤の開発へ道 —

研究成果のポイント

- ・ 定量的プロテオミクス解析により、染色体の安定な維持に必要な新規タンパク質 POGZ を発見
- ・ POGZ は、がん発症に深く関与するリン酸化酵素オーロラ B の働きを制御することを解明
- ・ がんの発症や重篤化の機構の解明や新規抗がん剤の開発に役立つ可能性

研究成果の概要

ヘテロクロマチン蛋白質 HP 1 に結合する蛋白質の定量的プロテオミクス解析^注により、染色体の安定な維持に必要な新規タンパク質 POGZ を発見しました。さらに、POGZ と HP 1 との結合を阻害すると、リン酸化酵素オーロラ B が働かなくなり、細胞分裂の際に染色体を 2 つの娘細胞に正確に受け渡すためのさまざまなステップに異常が生じることがわかりました。

がん発症や重篤化に深く関与するとされるオーロラ B を阻害する化合物を用いた抗がん剤の開発が進んでいましたが、オーロラ B によく似た他の酵素も阻害してしまうという問題がありました。今回発見した新規タンパク質 POGZ は、オーロラ B にのみ作用する、より特異性の高い新たな抗がん剤の開発に役立つと考えられます。

この成果は、英国の科学誌『ネイチャー・セル・バイオロジー』電子版（2010 年 6 月 20 日付オンライン先行出版 AOP (Advance Online Publication)）に発表されました。

論文発表の概要

研究論文名：**Human POGZ modulates HP1 dissociation from mitotic chromosome arms through Aurora B activation**（ヒト HP1 結合タンパク質 POGZ は分裂前期のリン酸化酵素オーロラ B の染色体腕部での活性化に寄与する）

著者：野澤竜介¹、長尾恒治¹、榎田浩孝¹、岩崎治¹、広田亨²、野崎直仁³、木村宏⁴、小布施力史¹
（¹北海道大学大学院先端生命科学研究院、²癌研究所、³神奈川歯科大学、⁴大阪大学大学院生命機能研究科）

公表雑誌：Nature Cell Biology <http://www.nature.com/ncb/index.html>

公表日：日本 2010 年 6 月 21 日午前 2 時（英国時間 2010 年 6 月 20 日午後 6 時）

研究成果の概要

(背景)

我々の遺伝情報を担う染色体は、正確にコピーされ、細胞が分裂する時に2つの娘細胞に均等に受け継がれます。リン酸化酵素オーロラ B は、細胞が分裂する時に染色体を2つの娘細胞に正確に受け渡すためのさまざまなステップで働いています。また、オーロラ B はさまざまながん組織で過剰発現や機能亢進していることが知られており、その阻害剤の開発が進んできました。

(研究手法, 結果)

我々はオーロラ B の働く仕組みを解明するために、オーロラ B と結合するヘテロクロマチン蛋白質 HP1 というタンパク質に着目しました。この HP1 に結合しているタンパク質の中にオーロラ B の働きを制御するタンパク質が含まれているのではないかと考えて、定量的プロテオミクス解析により82種類の HP1 結合タンパク質を同定しました。その中から、HP1 と特徴的な結合をするタンパク質として POGZ を発見しました。さらに、機能阻害やイメージングの技術を駆使して、POGZ タンパク質のオーロラ B リン酸化酵素に対する働きを調べました。その結果、POGZ と HP1 との結合を阻害すると、オーロラ B がリン酸化酵素として働かなくなり、細胞分裂の際に染色体を2つの娘細胞に正確に受け渡すためのさまざまなステップに異常が生じることがわかりました。

(研究成果)

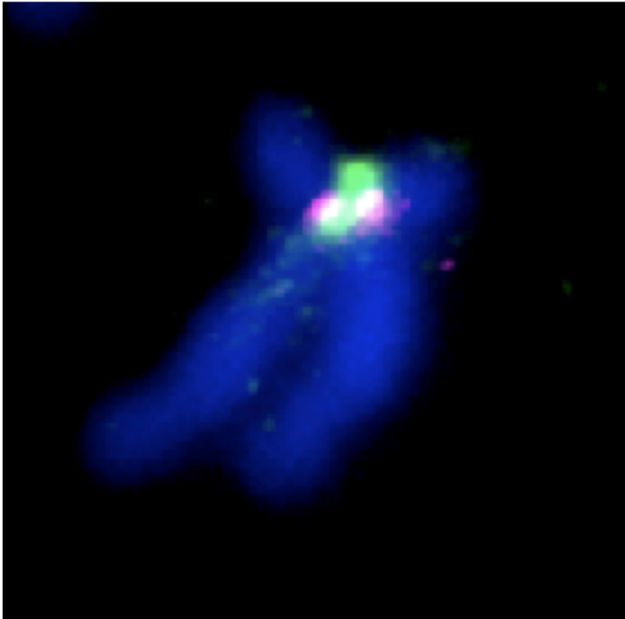
がんの発症に深く関与するオーロラ B の働きを制御する POGZ というタンパク質を発見しました。POGZ が働かなくなるとオーロラ B がリン酸化酵素として機能することができず、細胞は異常な分裂を起こして死んでしまいます。オーロラ B リン酸化酵素は HP1 を介して染色体に結合していますが、POGZ がオーロラ B リン酸化酵素の居場所を奪い取ることが、オーロラ B がリン酸化酵素として働く引き金になることがわかりました。

(今後への期待)

多くのがん細胞では、染色体の数が正常細胞と異なることが知られていますが、その機構は不明でした。今回の発見は、POGZ がオーロラ B リン酸化酵素の働きを制御することが、正確な染色体の継承に必要であることを示すもので、がんの発症や重篤化の解明につながると考えられます。

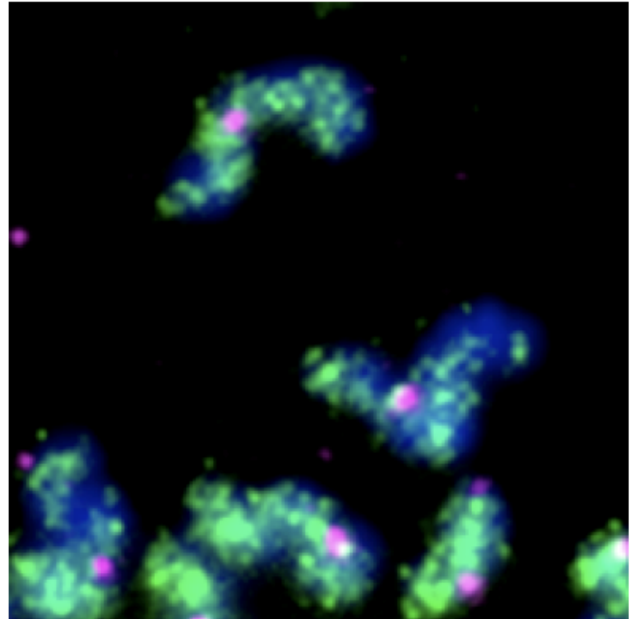
また、多くのオーロラ B リン酸化酵素の働きを阻害する化合物を用いた抗がん剤の開発が進んできましたが、よく似た他のリン酸化酵素も阻害してしまうという問題がありました。POGZ はオーロラ B の上流でその働きを制御しているため、オーロラ B にのみ作用する、より特異性の高い新たな抗がん剤の開発に役立つ可能性が考えられます。

正常



オーロラBが染色体の
くびれたところにいる
2本の姉妹染色分体が
合着してきれいなX型をしている

POGZを阻害した



オーロラBが染色体
全体に広がっている
姉妹染色分体がバラバラ
になって一本ずつになっている

(注釈)

定量的プロテオミクス解析：質量分析計とゲノムの配列情報を用いて、ごく微量（1/1,000,000,000グラム程度）のタンパク質を見つけ出し、その量を測定する解析方法。

お問い合わせ先

北海道大学 大学院先端生命科学研究院 分子細胞生物学研究室

教授・小布施 力史（おぶせ ちかし）

TEL: 011-706-9015 FAX: 011-706-9083 E-mail: obuse@sci.hokudai.ac.jp

ホームページ: <http://www.lfsci.hokudai.ac.jp/labs/infgen/>