

## 細胞分裂に必要な酵素 ASB7 の発見

名古屋大学大学院理学研究科（研究科長：松本 邦弘）の嘉村 巧（かむら たくみ）教授、奥村 文彦（おくむら ふみひこ）講師、博士課程3年生の植松 桂司（うえまつ けいじ）らの研究グループは、細胞分裂を正常に行うために必要な酵素 ASB7 を新たに発見しました。

細胞分裂時には紡錘体（ぼうすいたい）という繊維状の構造物が、遺伝子情報を含む染色体に結合し、正確に二等分することが重要です。ASB7 は紡錘体を不安定化する酵素 DDA3 を適切なタイミングで分解に導き、正常に細胞分裂を終了させることを明らかにしました。

異常な細胞分裂はガン化に関与することから、本研究の成果は新しい抗ガン剤の開発などに貢献することが期待されます。

この研究成果は、平成 28 年 10 月 3 日付（米国東部時間）米国科学雑誌「The Journal of Cell Biology」オンライン版に掲載されました。

この研究は、文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究『ユビキチンネオバイオロジー：拡大するタンパク質制御システム』の支援のもとでおこなわれたものです。

### 【ポイント】

- 細胞分裂は多岐にわたるシグナル伝達経路で厳密に制御されているがその全貌は明らかとなっていない。
- 細胞分裂を制御する新しい酵素 ASB7 を同定した。
- ASB7 は DDA3 を適切なタイミングで分解促進することで、正常な細胞分裂に貢献している。

### 【研究背景と内容】

細胞分裂が正常に行われることは個体の発生や、組織の再生、ガン化の抑制など非常に重要な意味を持ちます。細胞が分裂するときには、遺伝子をコードする染色体がコピーされ、二つの細胞に適切に分配されることが必須です。このコピーされた二組の染色体を分配するときには紡錘体（ぼうすいたい）と呼ばれえる繊維状の構造物が重

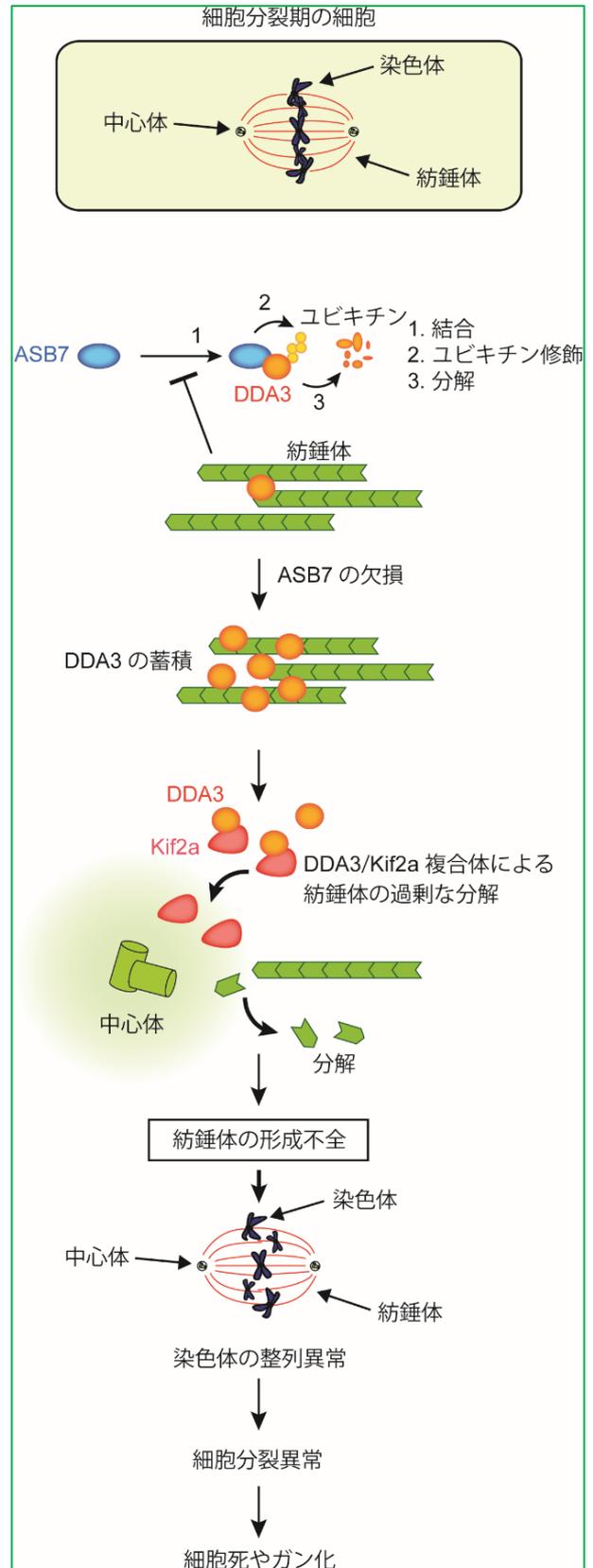
要な働きを担います（右図）。なぜならば紡錘体はそれぞれの染色体に結合し、中心体に向かってそれらを引き離すからです。この時、さまざまなシグナル伝達経路が関与していることが既に知られています。

紡錘体は伸長と分解によって伸び縮みし、張力が生まれますが、Kif2a という酵素は紡錘体を分解することに関与しています。このとき Kif2a は DDA3 という別のタンパク質と複合体を形成することが重要であることも既に報告されてきました。

私たちは機能未知の酵素 ASB7 を解析する過程において、DDA3 を ASB7 の結合分子として同定しました。ASB7 はユビキチン結合酵素として働き、DDA3 にユビキチンというタンパク質を結合させます。ユビキチンが付加された DDA3 はプロテアソームと呼ばれるタンパク質分解酵素に認識され分解されます。逆に ASB7 を欠損させると DDA3 は蓄積し、紡錘体の形成が阻害されることで染色体分配が正しく起こらないことが示唆されました。興味深いことに、ASB7 と DDA3 の結合は紡錘体により阻害されることが分かりました。すなわち次のような自発的な制御機構が考えられます。

- ① ASB7 が DDA3 の分解を促進する。
- ② DDA3 の発現低下により紡錘体の形成が促進する。
- ③ 形成した紡錘体により ASB7 と DDA3 の結合が弱まる。
- ④ DDA3 が蓄積する。
- ⑤ 紡錘体が分解される。
- ⑥ ASB7 が DDA3 を認識しやすくなり、DDA3 が分解される。

この自発的な制御機構（ネガティブ フィードバック ループ）により DDA3 の発現量が適切に制御され細胞分裂が正常に行われていると考えられます。



## 【成果の意義】

データベース解析（Oncomine, <https://www.oncomine.org> と TCGA database, <https://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/>）によると、大腸ガンにおいて DDA3 の発現量が増加していることが示されています(1)。一方で、ASB7 は大腸ガンにおいて発現量が低下していることが示されています (2) (TCGA database)。

したがって、ASB7 は特に大腸において DDA3 の発現を制御することでガン化を抑制している可能性があり、今後さらに解析をすすめることが望まれます。ASB7 が正常に機能せず、DDA3 の分解誘導が不全である場合、DDA3 と Kif2a の結合を阻害する薬剤が開発されれば、紡錘体の過剰分解が抑制でき、異常な細胞分裂を防ぐことで大腸ガンの発症や進行を抑制できる可能性があります。

## 【用語説明】

ユビキチン修飾：多くのタンパク質はプロテアソームと呼ばれるたんぱく質分解酵素複合体によって分解されます。一般的に、プロテアソームによって分解されるタンパク質は、ユビキチンというタンパク質の修飾を必要とします。プロテアソームはユビキチンを認識して標的タンパク質を分解します。

ユビキチン結合酵素：標的となるタンパク質にユビキチンを付加する酵素。

## 【論文名】

“ASB7 regulates spindle dynamics and genome integrity by targeting DDA3 for proteasomal degradation” (ASB7はプロテアソーム依存的DDA3の分解を介して紡錘体形成と染色体分配を制御する)

The Journal of Cell Biology, vol. 215 no. 1.

参考文献

1. Gaedcke J, Grade M, Jung K, Camps J, Jo P, Emons G, Gehoff A, Sax U, Schirmer M, Becker H, Beissbarth T, Ried T, Ghadimi BM. 2010. Mutated KRAS Results in Overexpression of DUSP4, a MAP-Kinase Phosphatase, and SMYD3, a Histone Methyltransferase, in Rectal Carcinomas. *Genes Chromosomes & Cancer* 49:1024-1034.
2. Kaiser S, Park YK, Franklin JL, Halberg RB, Yu M, Jessen WJ, Freudenberg J, Chen XD, Haigis K, Jegga AG, Kong S, Sakthivel B, Xu H, Reichling T, Azhar M, Boivin GP, Roberts RB, Bissahoyo AC, Gonzales F, Bloom GC, Eschrich S, Carter SL, Aronow JE, Kleimeyer J, Kleimeyer M, Ramaswamy V, Settle SH, Boone B, Levy S, Graff JM, Doetschman T, Groden J, Dove WF, Threadgill DW, Yeatman TJ, Coffey RJ, Aronow BJ. 2007. Transcriptional recapitulation and subversion of embryonic colon development by mouse colon tumor models and human colon cancer. *Genome Biology* 8.