

注目の論文

Chemical Biology

染色体を牽引する「分子エンジン」

Nishiyama Masayoshi
西山 雅祥

“The Bidirectional Depolymerizer
MCAK Generates Force by
Disassembling Both Microtubule Ends,”

Y. Oguchi, S. Uchimura, T. Ohki, S. V.
Mikhailenko, S. Ishiwata, *Nature Cell
Biology*, **13**, 846 (2011).

細胞分裂の際に複製された一对の染色体は、微小管に引っ張られながら娘細胞へと分配される。キネシン型分子モーターである MCAK (kinesin-13) は、微小管を両端から脱重合することで張力を発生し、染色体分配を行っていた。

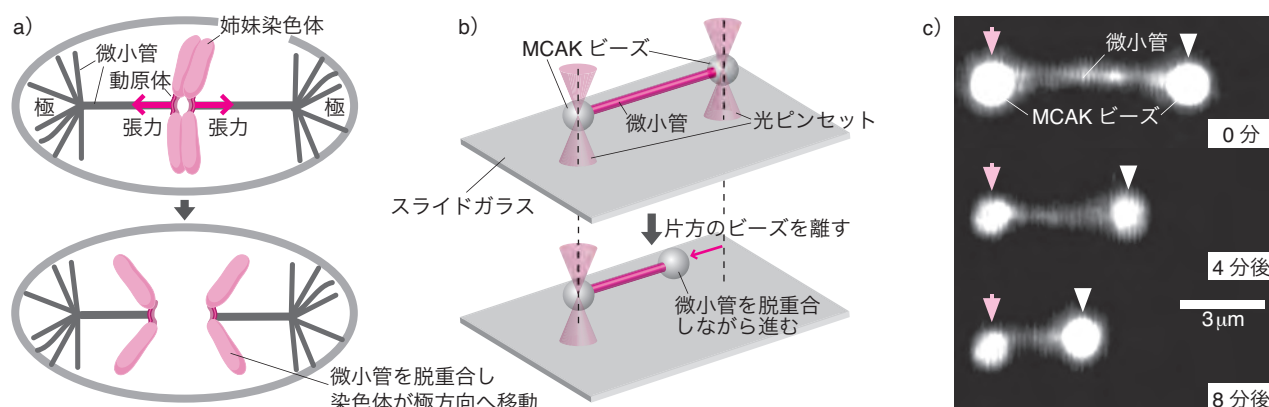


図1 染色体運搬の分子機構

a) 細胞分裂期に発生する姉妹染色体間の張力(上段)と染色体の運搬の模式図(下段), b) 微小管の脱重合反応をMCAK ビーズの動きから観測する実験系, c) 蛍光顕微鏡によって観察した MCAK ビーズが移動する様子。提供: 小口祐伴特別研究員(理化学研究所オミックス基盤研究領域), 石渡信一教授(早稲田大学理工学部物理学科)。

真核細胞は有糸分裂の際に染色体を複製し、正確に娘細胞へ分配する精緻な機構を備えている¹⁾。染色体分配に欠陥が生じると、細胞のがん化などがもたらされ、遺伝子疾患などの先天的な病気へとつながってしまう。この染色体分配機構は長年にわたり多くの研究者を虜にしてきた研究テーマであり、今なお未解決の課題が多く残されている。今回、早稲田大学(現在は理化学研究所オミックス基盤研究領域)の小口博士研究員らは、染色体を引っ張る原動力となる「分子エンジン」を明らかにした。

分裂中期になると、チューブリン分子が重合して繊維状タンパク質である微小管を形成することで、極と姉妹染色体が動原体を介して連結される(図1a)。従来は、微小管が自発的に脱重合反応を生じ、その長さを縮めることで張力を発生し、姉妹染色体の分離・運搬が行われていると考えられてきた^{2,3)}。しかし、微小管はどのようにして“自発的に”脱重合を始めるのだろうか? チューブリンが脱重合することで余剰エネルギーが解放されるため反応は進行するだろうが、“自発性”にまかせていては、細胞の分裂期にタイミングが合うとは考えにくい。それに対し、微小管を脱重合させる因子として注目されてきたのがキネシン型

分子モーター MCAK (kinesin-13) である。MCAK は細胞分裂時に主として動原体に局在し、微小管両端で脱重合反応を触媒することができる⁴⁾。染色体を確実に極へ運搬するために、動原体と微小管は十分に強く結合している必要があり、かつ、この結合を維持しながら微小管を短くしなければならない。この一見矛盾する動作をMCAKは実現できるかどうか、これまでわからなかった。

小口らは、光学顕微鏡下で自由に分子操作を行える光ピンセット法(レーザートラップ)を利用して⁵⁾、MCAKが微小管を結合しながら短縮できるかを検証した。単離・精製したMCAKを動原体に見立てた直径1 μmのポリスチレン球に結合させ(MCAK ビーズ)、次に光学顕微鏡下で2個のMCAK ビーズを光ピンセットで捕捉し、溶液中に浮遊する1本の微小管に結合させた(図1b)。片方のレーザー光を遮断してMCAK ビーズを自由に動けるようにすると、MCAK ビーズは、微小管との結合を維持しながら、微小管の長さが短縮することが明らかとなった(図1c)。つまりビーズ上のMCAKは、微小管との結合と脱重合による短縮を同時に行ったことになる。この実験により、分裂後期において、分離した姉妹染色体が微小管の短縮により極に運搬される様

子が再現できた。

さらに、二つのMCAK ビーズを光ピンセットで捕捉したまま発生する力を測定したところ、ピコニュートン(pN)オーダーの張力を発生できることが明らかになった。この力は、筋収縮時にミオシン1分子が発生できる力と同程度である。したがって、分裂中期から後期にかけて行われる姉妹染色体の分離は、張力発生にかかわる微小管やMCAKを増やすことで十分に説明可能である。

以上、小口らの実験結果は、MCAKが染色体の分配の担い手となりうることを直接示すものである。今回開発された実験系を用いれば、染色体分配にかかわる個々のタンパク質の特性を直接検証し、その制御機構の全貌解明につながるであろう。MCAKに運ばれる染色体には、この精緻なメカニズムがどのようにしてプログラミングされているのだろうか? 今後の進展が期待される。

【京都大学大学院理学研究科】

1) D. O. Morgan 著, 中山敬一, 中山啓子 監訳, 『カラー図説 細胞周期——細胞増殖の制御メカニズム』, メディカル・サイエンス・インターナショナル(2008)。2) S. Inoué, E. D. Salmon, *Mol. Biol. Cell*, **6**, 1619 (1995)。3) E. L. Grishchuk, M. I. Molodtsov, F. I. Ataullakhanov, J. R. McIntosh, *Nature*, **438**, 384 (2005)。4) G. C. Rogers et al., *ibid.*, **427**, 364 (2004)。5) 横田浩章, 原田慶恵, 『光ピンセット』, 西村善文 編, 『生命科学のための機器分析実験ハンドブック』, 羊土社(2007), p.99。