Osaka University Knowledge Archive

Title	新規癌治療戦略開発を目指した分裂後期促進複合体(APC/C)の活性制御機構解明
Author(s)	國仲, 慎治
Citation	癌と人. 2014, 41, p. 46-47
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/36350
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

新規癌治療戦略開発を目指した
分裂後期促進複合体（APC/C）の活性制御機構解明

國 仲　　慎 治*

タキソールなどの微小管作用薬は抗がん剤として優れた治療効果をもたらすことから乳がん、肺がんなどに広く使用されています。この薬剤の作用する微小管は細胞を形づくる細胞骨格タンパク質の一つであり、細胞（染色体）が分裂する際（有糸分裂）に重要な役割を果たします。がん細胞は盛んに分裂しますので、微小管作用薬はがん細胞の微小管に作用して有糸分裂を停止させることで細胞死を誘導し、抗がん作用を示します。この有糸分裂期での停止には紡錘体チェックポイント（SAC）という機構が関与しており、その標的が APC/C(anaphase promoting complex/cyclosome) と呼ばれるタンパク質複合体です。その実体はプロテアソームによるタンパク分解の標識として働くユビキチンを基質に付加するユビキチンリガーゼです。分裂期の正常な進行にはサイクリン B やセキュリンなどのタンパクの分解が必要ですので、活性化した SAC は APC/C を抑制することでこれらの分解を阻害し細胞を有糸分裂期に停止させているのです。

このように広く臨床応用されている微小管作用薬も万能ではありません。長期投与による薬剤耐性の出現や神経毒性などの副作用という問題があります。特に微小管阻害による SAC を介した APC/C 抑制では Adaptation が出現し、細胞は分裂期停止から逸脱して生存し得ることが分かっており、これが薬剤耐性の原因の一つと考えられています。そこで微小管を介さずに直接 APC/C の機能を抑制することの出来る薬物を開発出来れば、より有効な治療薬となり得ることが期待されます。それにはまず APC/C の制御機構を明らかにする必要があります。APC/C は構成因子（哺乳類では 15 個の因子よりなる）の翻訳後修飾や活性・不活性化因子の結合などにより複雑に制御されていることが知られていますが詳細はまだ十分明らかになっていません。

私達は微小管作用薬と並ぶがん治療の大きな柱の一つである DNA 損傷刺激（放射線やプラチナ製剤）においても APC/C の基質の一つである PLK1 の蛋白量が変化することを見出していました (Chiyoda, et al. *JCB* 2012)。また同時に DNA 損傷刺激により LATS1 キナーゼが活性化することも明らかにしてきました。LATS1 は生物の体の大きさ制御に関与することが知られる Hippo 経路というシグナル伝達系の主要な構成要素であり、その活性化は細胞増殖・有糸分裂の抑制をもたらすことが知られていました。今回私達はその LATS1 が APC/C 制御に何らかの役割を果たすか否かを明らかにすべく研究を開始しました。最初に LATS1 の発現を抑制した細胞と抑制していない細胞に DNA 損傷刺激を加えリン酸化タンパクの差異を質量分析で網羅的に解析した結果、APC/C 構成因子の一つである cdc26 が LATS1 リン酸化基質候補として同定されました。次にリコンビナント蛋白を用いたキナーゼアッセイで LATS1 が実際に cdc26 をリン酸化することと、そのリン酸化部位を明らかにしました。cdc26 は APC/C 構成因子 APC6 と結合し、そのシャペロンとして蛋白安定性に寄与することが知られています。私達は LATS1 による cdc26 のリン酸化により APC6 と cdc26 間の結合が解離することを明らかにしています。現在、cdc26 リン酸化による APC/C の活性変化ならびにその生理的

意義の解明を中心に研究を進めており、APC/C新規制御機構の一端を明らかにしつつあると考えています。

最後となりましたが、本研究の遂行にあたり大阪癌研究会より一般学術研究助成を賜りましたことを深くお礼申し上げます。今後も臨床へ還元しうる質の高い研究を目標に努力を続けていきたいと思います。

＊慶應義塾大学医学部
平成 24 年度一般学術研究助成金交付者