

# 細胞分裂装置スピンドルの研究フロンティア

五島 剛太 生命理学専攻教授

## スピンドルに魅せられる

細胞分裂は生命現象の最も根本的なプロセスの1つであり、約130年前の発見以来、多くの細胞生物学者を魅了してきた。細胞の分裂異常と癌化の因果関係も古くから示唆されており、その解明は、我々人間の疾患の理解の観点からも重要だと考えられている。細胞分裂を司る「装置」とよばれるのが「スピンドル（紡錘体）」という複雑な構造体である（図1）。スピンドルは微小な管状繊維（微小管）を中心とする数多くのタンパク質によって構成され、1つの細胞を2つに分裂させ、染色体DNAを分配する際に必須の役割を果たす。我々の研究室は、どうやって精巧なスピンドル構造が作り出されるのかに関心をもっている。しかしこのテーマ、中学でも基礎的な知識として習うぐらいであるから、「重要

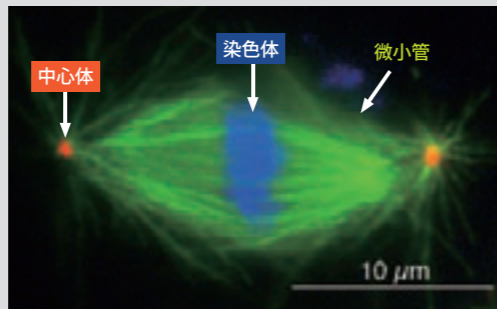
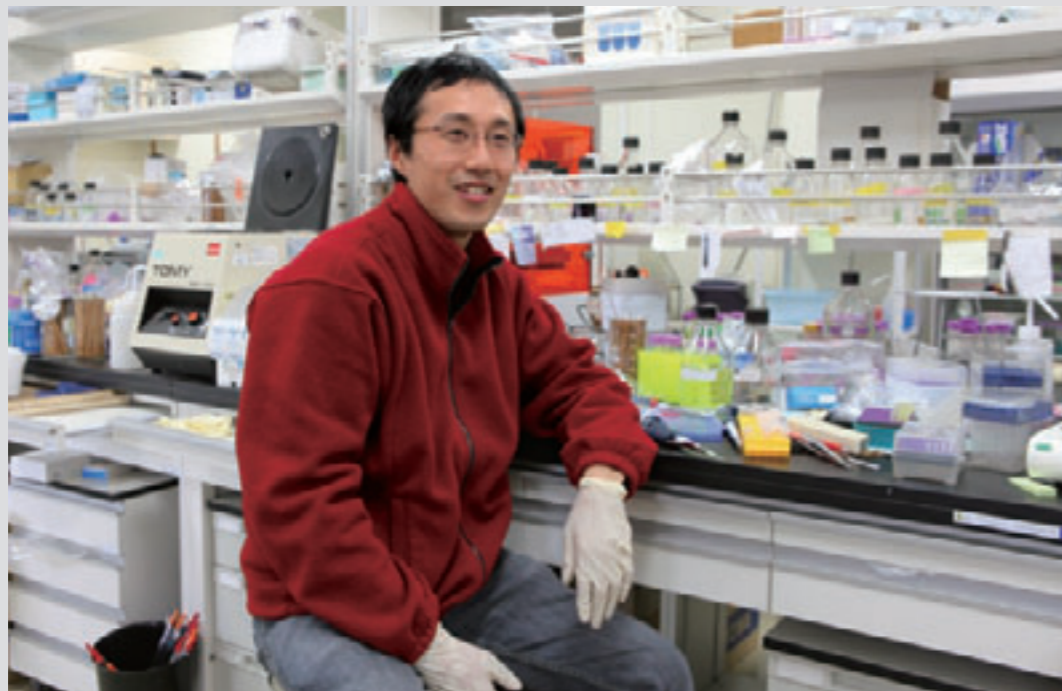


図1 分裂期スピンドル像  
動物細胞の分裂期中期スピンドル像。ショウジョウバエ細胞の染色体DNA（青）、微小管（緑）、中心体（赤）を染色し、蛍光顕微鏡で撮影した。スピンドル中央に整列した染色体DNAは、微小管繊維によって中心体とつながっている。この後、分裂後期に入ると、染色体の分離、スピンドルの伸長が起こり、遺伝情報DNAが2つの細胞へと均等に分配される。写真は大学院生の李文静による。

な問題はもう解かれているから先はないよ」と思われる方もいらっしゃるだろう。実は私も学位取得後、数年前にそういう懸念を抱いたことがある。そのとき、この分野で長年活躍をされているアメリカの先生がアドバイスをくださった。「剛太、心配するな。研究を続けろ。俺もおまえくらいの年だった30年前、同じこと

を考えた。でも見てみる、今のスピンドル研究は当時よりずっと面白いじゃないか」。このアドバイス、即座に聞き入れた。「偉い人のいうことは、ともあれ黙って聞くもんですよ」という大学院時代の恩師の至言もあったからである。よし、スピンドル研究で飯を食っていく（研究を続けよう）と決めた。



Gohta Goshima

1974年生まれ。1997年京都大学理学部卒業。2002年京都大学大学院理学研究科修了。2002年カリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）ポスドク。2007年名古屋大学高等研究院特任准教授。2010年4月より現職。

## 構成因子を同定する

そこで、100年以上にわたるスピンドル研究における最重要テーマの1つ（と私が考えたもの）に取りかかることにした。動物細胞のスピンドルをつくるのに必要なタンパク質を片っ端から同定しようというものである。戦略は単純で、ショウジョウバエの培養細胞を用いて全ゲノムRNAiスクリーニング（ハエがもつ約1万5000の遺伝子の機能を逐一阻害する手法）を行い、スピンドルのかたちが異常になるものを探すことにした。それまでにも、より単純な生物種を用いて、種を超えて保存されたスピンドル構成因子は相当数同定されていたこともあり、果たして我々が新規の遺伝子を見つけられるのかどうかは不安だったが、共同研究者に恵まれたおかげもあり、10以上も見つけることができた。

## オーグミン複合体とスピンドル微小管の増幅

その中で今最も注目しているのが、「オーグミン」と命名したスピンドル微小管増幅に関わるタンパク質複合体である。大半のスピンドル微小管は「中心体」というスピンドル極に存在する構造体から生み出されるというのがこれまでの定説だったが、どうやらそうではなく、多くのスピンドル微小管はスピンドル内部でオーグミンに依存して作り出されることが明らかになった（図2）。つまり、地球儀の極（中心体）から派生する経線よりは、線香花火の火花の枝分かれする軌跡のイメージに近いのではないかと我々は考えている。「すでにわかりきっていること」だったはずの、教科書に出てくるスピンドル像は、将来、書き換えが必要かもしれない（図3）。

## スピンドル研究、「次の一手」は？

細胞内で起こっている現象は、細胞外でも再現できてはじめてそのメカニズムが理解されたこととなる。したがって、我々もオーグミンによる微小管増幅の様子を試験管内で再現することをめざしている。すなわち、オーグミン複合体と微小管を試験管内で混ぜると本当に微小管の枝分かれ構造が作り出されるのか、検証したいと思っている。実は、微小管増幅だけに留まらず、スピンドル内で起きていたと思われる現象の大半は、構成因子が同定されていないが、まだ試験管

内で再構成できていない。したがって、主に細胞観察を通じて立てられてきたスピンドル形成の理論の多くは、実際には真偽が確かめられていないことになる。我々は今後、スピンドル内で起こっているさまざまな事象の試験管内再構成をめざして研究を展開したい。

では、再構成が成功すればよいよ教科書は完成し、スピンドル研究は終わるのか。私は研究室の学生に、「そんなはずはないぞ。おれも数年前にそう思ったこともあったけど、そのときにあの先生がな…」と語っている。

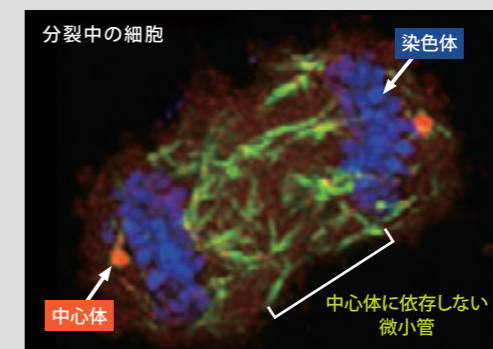


図2 オーグミンによる微小管生成  
細胞の中央付近で微小管（緑）が中心体に依存せず生まれている様子。微小管は、チューブリンという球状のタンパク質が重合してできる繊維である。この細胞は、分裂後期にいったん微小管繊維を脱重合させたのちに再形成させて撮影した。中心体から離れた位置で微小管が生成されている様子がわかる。オーグミン複合体を欠失した細胞に対して同様の処理を行うと、このような微小管はほとんど生まれない。すなわち、この像で見られる微小管の大半は、オーグミン依存的に生み出されたことになる。なお、微小管重合の核となる因子を赤色で染色しており、中心体以外に、生成された微小管上にも存在が認められる。オーグミンは、この重合核形成因子を微小管上に集積させる働きを担うと考えている。（図はJournal of Cell Biology誌2010年10月号表紙を改変）

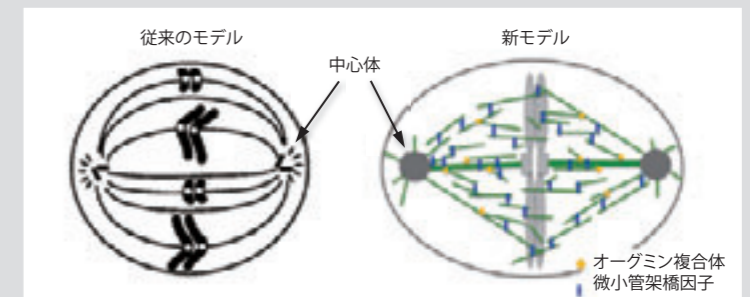


図3 スピンドル微小管生成の新モデル  
左は教科書でおなじみのスピンドルの模式図。長い微小管繊維が中心体と染色体をつないでいる。右は、オーグミン（黄）によってスピンドル内部で生み出された短い微小管が架橋され（青）、全体として安定な構造をとるとする最新のモデル。この両モデルの違いを際立たせるには、それぞれ中心体を取り除いてみると良い。左の図では、中心体が微小管の大半を生み出しているため、中心体の除去は微小管の消失を引き起こさず。一方、右の図では、スピンドル構造はおおむね維持されるはず。実際に行われた中心体消失実験は、後者を支持した。では、右の図が正しいとして、中心体とオーグミンを同時に除去するとどうなるか。これは私が4年前に行った実験であるが、大半の微小管が消失し、スピンドルは崩壊する。オーグミンは、中心体と同等に重要だったわけである。（左図は平成21年センター試験問題を改変。右図はGoshima and Kimura, 2010, Current Opinion in Cell Biology, 22, 44-49を改変）

機能調節学講座  
細胞内ダイナミクスグループウェブページ

<http://bunshi4.bio.nagoya-u.ac.jp/%7etenure2/goshima.html>