



# 持続的な染色体パッセンジャー複合体活性がヒト胚性がん細胞の多能性を維持する

Sustained chromosomal passenger complex activity preserves the pluripotency of human embryonic carcinoma cells



左から工藤 保誠、常松 貴明

**工藤 保誠** Yasusei Kudo

徳島大学大学院医歯薬学研究所 口腔生命科学分野 教授  
徳島大学 フォトニクス健康フロンティア研究院 卓越PI

**常松 貴明** Takaaki Tsunematsu

徳島大学大学院医歯薬学研究所 口腔病理学分野 准教授  
(現 徳島大学大学院医歯薬学研究所 口腔病理学分野 教授  
徳島大学先端酵素学研究所 教授(併任)  
徳島大学病院 病理診断科・病理部 副部長(併任))

すべての論文著者についての情報は、右上URL/QRコードから原文でご確認ください。

Contact

工藤 保誠 E-mail : [yasusei@tokushima-u.ac.jp](mailto:yasusei@tokushima-u.ac.jp)  
所在地 : 770-8504 徳島県徳島市蔵本町 3-18-15  
U R L : <https://yasusei6.wixsite.com/yasuseikudo>

常松 貴明 E-mail : [tsunematsu@tokushima-u.ac.jp](mailto:tsunematsu@tokushima-u.ac.jp)  
所在地 : 770-8504 徳島県徳島市蔵本町 3-18-15  
U R L : <https://ishimarun.wixsite.com/oralpathol/>

## Abstract

ヒト胚性がん(human embryonal carcinoma : hEC)細胞は、テラトカルシノーマ(奇形がん腫)に由来し、強い増殖能と高い分化能を併せ持つことから、ヒト胚性幹細胞(human embryonic stem cell : hESC)の悪性対応物であり、hESC様細胞とみなされている。染色体パッセンジャー複合体(chromosomal passenger complex : CPC)は、微小管結合タンパク質Borealin、Aurora-Bキナーゼ、CPCの安定化に関与するインナーセントロメアタンパク質(INCENP)、およびアポトーシス阻害因子ファミリーに属するSurvivinから構成され、体細胞では有糸分裂期にのみ活性を示し、染色体分配を制御する。Anaphase promoting complex/cyclosome-Cdh1 (APC/C<sup>Cdh1</sup>)は、体細胞においてAurora-BおよびBorealinの分解を触媒するユビキチン化酵素複合体であるが、hESCでは細胞周期を通じて低活性を示す。本研究では、hEC細胞において、APC/C<sup>Cdh1</sup>活性の低下によりBorealinおよびAurora-Bが細胞周期を通じて分解されず、タンパク質量が維持されることを明らかにした。体細胞では分裂期にのみCPCが活性化するのに対して、hEC細胞ではCPC活性が細胞周期を通して持続していた。興味深いことに、CPC構成因子のノックダウンにより複合体形成を阻害すると、hEC細胞は自発的に分化した。さらに、hEC細胞の分化過程では、APC/C<sup>Cdh1</sup>の活性化に伴ってCPC活性は抑制された。Aurora-Bのキナーゼ活性を阻害してCPCを不活性化させると、上皮間葉転換(epithelial-mesenchymal transition : EMT)プログラムが活性化され、hEC細胞分化が誘導された。以上より、APC/C<sup>Cdh1</sup>によって媒介されるCPC活性の抑制が、hEC細胞分化を引き起こすことが示された。これらの知見は、CPCがhESC細胞の細胞運命決定において重要な役割を果たすことを示唆している。

## 口腔疾患の病態・病因の解明を目指して

私たちの研究室「口腔生命科学分野」は、徳島大学歯学部歯学科および口腔保健学科において、口腔生化学ならびに歯科薬理学の教育を担当しています。大学院教育では、独創性のある研究を主体的に遂行し、国際社会で活躍できる歯科医療人の育成を目標としています。2025年度からは、徳島大学で新設されたフォトニクス健康フロンティア研究院にも所属し、学際的な視点から研究活動を推進しています。当研究室では、ユビキチン依存的分解機構による細胞増殖制御や、がんの浸潤メカニズムに関する研究に取り組んでいます。今後も、多角的なアプローチによって生命現象の本質を解明し、独創的な基礎研究を起点としたトランスレーショナルリサーチへと発展させることで、口腔疾患の病態および病因の解明に貢献していきたいと考えています。



## 染色体パッセンジャー複合体による多能性維持機構

多能性幹細胞は、自己複製能と多分化能を併せ持ち、再生医療や疾患研究、創薬研究など幅広い分野での応用が期待されています。ES細胞やiPS細胞に代表される多能性幹細胞は、失われた細胞や組織を補う新しい治療法の基盤となる存在です。しかし、これらの細胞を医療に安全かつ安定的に利用するためには、「未分化な状態」を正確に維持・制御することが不可欠です。

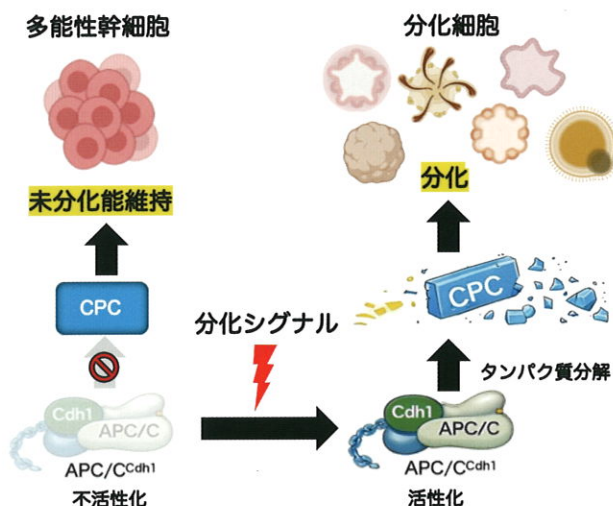
われわれはこれまで、ユビキチン分解による細胞周期制御に興味を持ち、研究を続けてきました。Anaphase promoting complex/cyclosome-Cdh1 (APC/C<sup>Cdh1</sup>)は、細胞分裂期の後半からG<sub>1</sub>期にかけて活性化し、細胞分裂に関わる様々な因子のタンパク質分解に関わるユビキチンリガーゼです。細胞分裂時に染色体の挙動や細胞質分裂を制御する因子である染色体パッセンジャー複合体(CPC)は、Aurora-Bキナーゼ、Survivin、Borealin、INCENPの4つのタンパク質から構成され、酵母からヒトに至るまで高度に保存された分子複合体です。われわれは、細胞分裂後にAurora-BおよびBorealinタンパク質がAPC/C<sup>Cdh1</sup>ユビキチンリガーゼ複合体によりユビキチン分解され、CPCの活性が終焉することを見出しました(*J Cell Sci*. 133: jcs251314, 2020)。興味深いことに、体細胞では、APC/C<sup>Cdh1</sup>の活性は細胞分裂期の後半からG<sub>1</sub>期にかけて活性化するのに対して、多能性幹細胞では恒常的に不活化されています(*Proc Natl Acad Sci U S A*. 108: 19252-7, 2011)。このような背景から、本研究では、多能性幹細胞において、CPCが恒常的に活性化しているのではないかという着想のもと、新たな分子メカニズムの解明を目指して研究を進めました。

本研究の最も重要な成果は、体細胞では細胞分裂に重要な役割を果たすCPCが、多能性幹細胞では未分化能維持に必須であることを明らかにした点です。本研究では、ヒト胚性がん細胞(hEC細胞)を多能性幹細胞のモデルとして用い、解析を行いました。われわれの予想どおり、通常の体細胞とは異なり、hEC細胞ではAPC/C<sup>Cdh1</sup>ユビキチンリガーゼ複合体の活性が抑制されており、CPCが細胞分裂後も分解されずに安定的に存在することが明らかになりました。さらに、CPCの機能を阻害すると、hEC細胞は未分化状態を維持できなくなり、自発的に分化が誘導されることが確認されました。この結果から、CPCが単なる細胞分裂制御因子ではなく、幹細胞の運命決定に直接関与するという、これまで知られていなかった役割を担っていることが示されました。加えて、CPCの不活化に伴い上皮間葉転換(EMT)に関連する変化が観察され、未分化性の喪失と細胞の運命転換が密接に結びついている可能性が示唆されました。

本研究により、多能性幹細胞の未分化性を制御する新たな分子メカニズムが明らかになりました。今後は、ES細胞やヒトiPS細胞においても同様にCPCを中心とした制御機構が働いているかを検証することで、幹細胞の分化制御に関する理解がさらに深まると期待されます。

これらの知見は、再生医療分野において、未分化性を安定して維持しながら、必要なタイミングで効率よく分化を誘導する技術の開発につながる可能性があります。その結果、より安全で質の高い細胞治療の実現が期待されます。また、本研究の成果はがん治療への応用も可能だと考えています。Aurora-Bキナーゼは多くのがんで活性化していることが知られており、その阻害剤は新規抗がん剤として開発が進められています。CPC制御を利用してがん幹細胞を分化させ、従来の抗がん剤と併用することで、治療抵抗性や再発を抑制する新たな治療戦略につながる可能性があります。

以上のように、本研究は基礎研究としての幹細胞生物学の発展に貢献するとともに、再生医療やがん治療といった臨床応用への展開が強く期待される重要な成果です。



図：多能性幹細胞におけるCPCによる分化制御

多能性幹細胞では、APC/C<sup>Cdh1</sup>複合体の活性が抑制されているため、CPCが安定化し、未分化能が維持されている。一方、APC/C<sup>Cdh1</sup>複合体が活性化すると、CPCは不安定化・機能低下をきたし、その結果、細胞は自発的に分化する。