

プロテオミクスにより抗がん剤の新規分子標的タンパク質 POGZ を発見

- がん化に関わるリン酸化酵素オーロラ B の活性化メカニズムを解明し、
ネーチャー・セル・バイオロジー誌に掲載 -

Nozawa RS, Nagao K, Masuda HT, Iwasaki O, Hirota T, Nozaki N, Kimura H, and Obuse C. (2010) Human POGZ modulates HP1 dissociation from mitotic chromosome arms through Aurora B activation. *Nature Cell Biology* 12, 719-727.

北海道大学 大学院先端生命科学研究院
大学院生命科学院・生命融合科学コース
理学部・生物科学科（高分子機能学）

分子細胞生物学研究室

大学院博士 2 年
大学院博士 1 年
助教
教授

野澤 竜介
柘田 浩孝
長尾 恒治
小布施 力史

我々の遺伝情報を担う染色体は、正確にコピーされ、細胞が分裂する時に 2 つの娘細胞に均等に受け継がれます。リン酸化酵素オーロラ B は、細胞が分裂する時に染色体を 2 つの娘細胞に正確に受け渡すためのさまざまなステップで働いています。また、オーロラ B はさまざまながん組織で過剰発現や機能亢進していることが知られています。

オーロラ B を阻害すると異常な細胞分裂を誘発することができ、増殖中のがん細胞のみを死に至らしめることができるため、オーロラ B の阻害剤の開発が多くの製薬メーカーによって進められてきました。

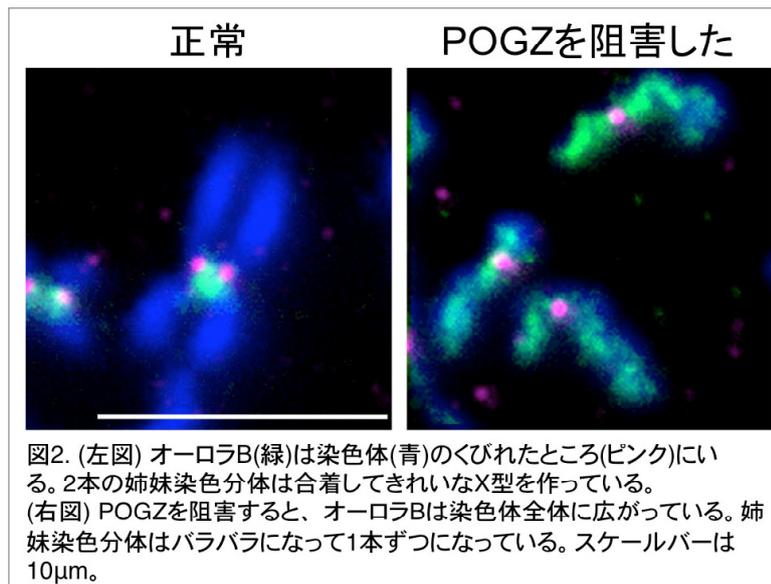
我々はオーロラ B の働く仕組みを解明するために、オーロラ B と結合するヘテロクロマチン蛋白質 HP1 というタンパク質に着目しました。この HP1 に結合しているタンパク質の中にオーロラ B の働きを制御するタンパク質が含まれているのではないかと考えて、定量的プロテオミクス解析により 82 種類の HP1



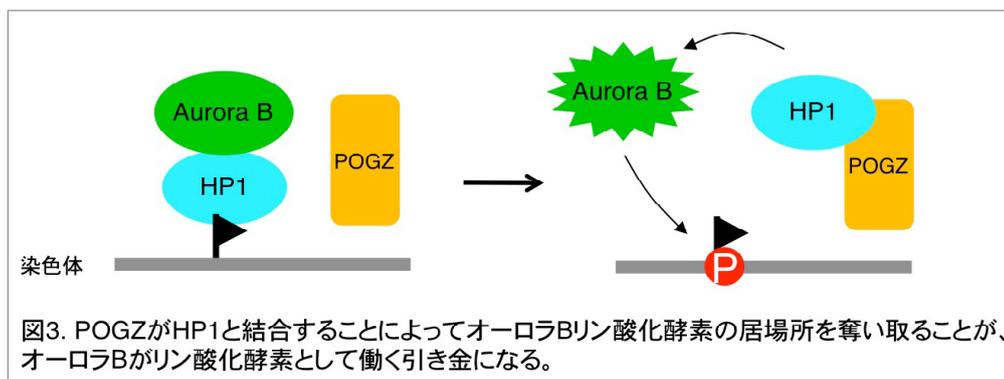
図1. 質量分析計。質量分析計とゲノムの配列情報を用いて、ごく微量(1/1,000,000,000グラム程度)のタンパク質を見つけ出し、その量を測定し解析することが可能である。

結合タンパク質を同定しました(図 1)。その中から、HP1 と特徴的な結合をするタンパク質として POGZ を発見しました。

POGZ の機能阻害やイメージングの技術を駆使して、POGZ タンパク質のオーロラ B リン酸化酵素に対する働きを調べました。その結果、POGZ と HP1 との結合を阻害すると、オーロラ B がリン酸化酵素として働かなくなり、細胞分裂の際に染色体を 2 つの娘細胞に正確に受け渡すためのさまざまなステップに異常が生じることがわかりました(図 2)。



さらに詳しい研究から、POGZ タンパク質は、がんの発症に深く関与するオーロラ B の働きを制御することを発見しました。POGZ が働かなくなるとオーロラ B がリン酸化酵素として機能することができずに、細胞は異常な分裂を起こして死んでしまいます。オーロラ B リン酸化酵素は HP1 を介して染色体に結合していますが、POGZ がオーロラ B リン酸化酵素の居場所を奪い取ることが、オーロラ B がリン酸化酵素として働く引き金になることがわかりました(図 3)。



多くのがん細胞では、染色体の数が正常細胞と異なることが知られていますが、何故そのようなことが起こるのかについては不明でした。今回の発見は、POGZ がオーロラ B リン酸化酵素の働きを制御することが、正確な染色体の継承に必要であることを示すもので、がんの発症や重篤化の解明につながると考えられます。

また、これまで、オーロラ B リン酸化酵素の働きを阻害する化合物を用いた抗がん剤の開発競争が繰り広げられましたが、これらの化合物はよく似た他のリン酸化酵素も阻害してしまうという問題がありました。POGZ は、オーロラ B の上流でその働きを制御しているため、オーロラ B にのみに作用する、より特異性の高い新たな抗がん剤の分子標的になることが期待されます。