



2022年6月15日

報道機関 各位

東北大学加齢医学研究所
東北大学大学院医学系研究科
東北大学大学院情報科学研究科

染色体不安定性はがんの増殖を促進する 「異数性パラドックス」を解き明かす

【発表のポイント】

- ・ 染色体不安定性(細胞分裂の際に染色体分配異常が高頻度で起こる状態)は、通常の培養条件では細胞増殖に不利にはたらくが、腫瘍形成には有利にはたらくことがわかりました。
- ・ がんの増殖において、染色体不安定性は細胞ごとのゲノム構造の違いを生み出し、増殖に有利な細胞が選択される素地となっているのではないかと考えられます。

【概要】

多くのがん細胞で認められる染色体の数や構造の異常(異数性)の背景には、染色体不安定性(細胞分裂の際に染色体分配異常が高頻度で起こる状態)が存在していると考えられています。東北大学加齢医学研究所・分子腫瘍学研究分野の家村顕助教、田中耕三教授らの研究グループは、東北大学大学院医学系研究科の中山啓子教授、東北大学大学院情報科学研究科の木下賢吾教授のグループとの共同研究により、染色体不安定性の存在は、通常の培養条件では細胞増殖に不利にはたらくにもかかわらず、腫瘍形成には有利にはたらくことを明らかにしました。異数性細胞は増殖速度の低下を示すにもかかわらず、多くのがんは異数性を示すという事実は「異数性パラドックス」^{注1}として知られています。本研究結果が、これまで謎とされてきたこのパラドックスを説明する端緒ではないかと考えられます。

本研究結果は、6月5日に学術誌 Cancer Science 誌で発表されました。

【問い合わせ先】

東北大学加齢医学研究所

教授 田中 耕三

電話 022-717-8491

E-mail kozo.tanaka.d2@tohoku.ac.jp

【詳細な説明】

背景

多くのがん細胞では染色体の数や構造の異常（異数性）が見られ、その背景には細胞分裂の際に染色体の不均等な分配が高頻度で起こる状態（染色体不安定性）があると考えられています。多くのがんで異数性が見られるにもかかわらず、これまでの研究から異数性は細胞増殖を抑制することが示されており、これは「異数性パラドックス」^{注1}として知られています。この異数性パラドックスに対する明確な解答はまだ得られていません。

研究成果

本研究グループは、異数性および染色体不安定性を示す子宮頸癌由来細胞株である HeLa 細胞が、染色体不安定性のレベルの異なる不均一な集団であることを見出しました。興味深いことに、染色体不安定性のレベルの高い細胞は、通常の 2 次元培養では増殖が遅いにもかかわらず、マウスに移植すると腫瘍を形成する一方で、染色体不安定性のレベルの低い細胞では腫瘍形成がほとんど見られませんでした（図 1）。また生体内に近い 3 次元培養条件で形成される細胞塊であるスフィア^{注2}の大きさを比較したところ、染色体不安定性のレベルの高い細胞の方が大きなスフィアを形成しました（図 1）。それぞれの細胞集団に含まれる細胞の異数性をシングルセルゲノムシーケンスによって調べたところ、染色体不安定性のレベルの高い細胞集団では、細胞ごとの異数性の違いが大きかったことがわかりました。興味深いことに、染色体不安定性のレベルの高い細胞が形成したスフィア中の細胞では、細胞ごとの異数性の違いが減少していました。これは、多様なゲノム構造を持った細胞集団の中で、3 次元培養条件に適した一部の細胞が選択的に増殖したためではないかと考えられます。染色体不安定性のレベルの高い細胞の遺伝子発現を、2 次元培養と 3 次元培養で比較すると、代表的ながん遺伝子である K-ras^{注3}のシグナル伝達経路に関連する遺伝子の発現の上昇などが見られ、これらが 3 次元培養での増殖に必要であることが示唆されました。

意義

本研究により、染色体不安定性は通常の条件では細胞増殖に不利であるにもかかわらず、遺伝的に多様な細胞集団を生み出すことにより、その中から生体内の条件に適した細胞ががんとして増殖するのを促進している可能性が示されました（図 2）。これは、多くのがんで異数性や染色体不安定性が見られるのはなぜかという異数性パラドックスを説明するものと考えられます。今後染色体不安定性を抑える手法の開発により、がんの悪性化や薬剤耐性の克服につながることを期待されます。

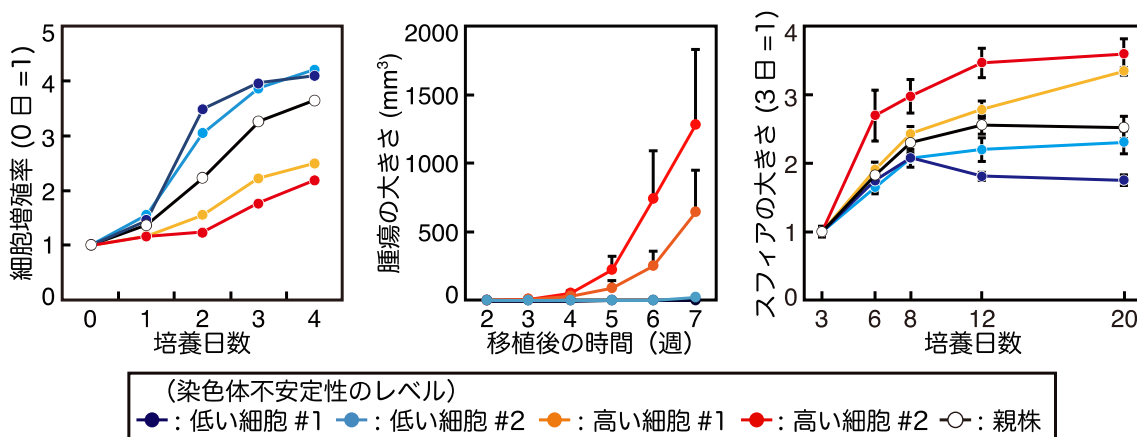


図1 染色体不安定性のレベルによる細胞増殖の違い

染色体不安定性のレベルの高い細胞は、染色体不安定性のレベルの低い細胞と比べて通常の2次元培養での増殖は遅いが（左）、マウスに移植すると腫瘍を形成し（中央）、3次元培養では大きなスフィアを形成する（右）。

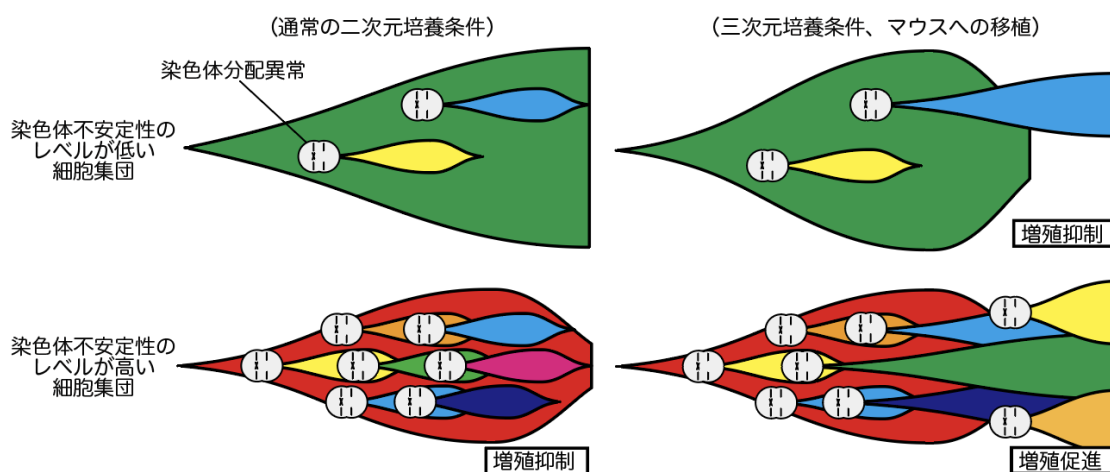


図2 染色体不安定性とがん細胞の増殖のモデル

細胞が増殖する過程で、染色体分配異常によってゲノム構造の異なる細胞集団が生じる様子を模式的に示す。染色体不安定性により生じる異数性細胞は、多くの場合生存に不利であり、そのため通常の条件においては、染色体不安定性のレベルが高いと増殖が抑制される（左）。しかし高いレベルの染色体不安定性は、より多様なゲノム構造の違いを生み出し、生体内でがんとして増殖するのに適した細胞が生じるのを促進する（右）。

支援 本研究は、キヤノンメディカルシステムズ(株)先端研究所、日本学術振興会科学研究費補助金、文部科学省科学研究費補助金、文部科学省科学研究費先進ゲノム支援、武田科学振興財団医学系研究助成金、上原記念生命科学財団研究奨励金、かなえ医薬振興財団研究助成金、山口育英奨学会、良陵医学振興会研究助成金の支援を受けて行われました。

【用語説明】

注 1 異数性パラドックス: 染色体数の異常によって細胞の生存に必要な遺伝子が失われたり、遺伝子発現のバランスが崩れたりすることにより、細胞の増殖が抑制される。さらに p53 などの遺伝子が、異数性細胞が増殖するのを防いでいる。にもかかわらず、90%以上の固形がんが異数性を示す。

注 2 スフィア: 細胞を培養プレート表面に接着しない条件で培養することによって形成される球状の細胞塊のこと。立体構造を持ち、通常の平面培養より生体内の状況に近いと考えられる。

注 3 K-ras: 細胞表面からの細胞増殖のシグナルを核に伝達して、細胞増殖を促進するはたらきを持つ GTP アーゼ。多くのがんで変異しており、それによりシグナルと無関係に細胞の増殖が起こる。

【論文題目】

High levels of chromosomal instability facilitate the tumor growth and sphere formation
「高いレベルの染色体不安定性は腫瘍増殖とスフィア形成を促進する」

著者 家村顕自、安澤隼人、舟山亮、岩上瑠奈、中山啓子、木下賢吾、田中耕三

掲載誌 Cancer Science

DOI: 10.1111/cas.15457