	研究代表者	公益財団法人がん研究会・がん研究所 実験病理部・部長 広田 亨（ひろた とおる） 研究者番号:50421368
	研究課題情報	課題番号：22H04996 キーワード：染色体不安定性、クロマチン高次構造、Aurora Bキナーゼ、がん幹細胞 研究期間：2022年度～2026年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

● 研究の全体像

がんは、染色体構造の変化を伴いながら増殖する、ダイナミックな組織である。それゆえに、がん細胞は千変万化な特性を獲得し、さまざまに悪性形質がエスカレートすると考えられるが、病勢が進行するメカニズムはあまりよくわかっていない。

がん遺伝子の活性化によって発生したがん細胞は、細胞周期のコントロールが破綻して高い増殖性を示すが、やがて細胞分裂期（M期）において、染色体の分配を失敗する「染色体不安定性」と呼ばれる性質が現れる。その結果、染色体の数や構造が正常二倍体から変化した「異数体細胞」が増えてくる。がん細胞の異数体化は、臨床では、治療抵抗性などの生物学的悪性度と正に相関する一方で、人為的に異数体化を誘導すると、がん細胞の増殖は強く抑えられてしまう。この一見矛盾した現象は「異数体パラドックス」とよばれるがん生物学に長年残された未解決の課題となっている。

本研究では、実験的に作成したがん幹細胞が「染色体不安定性によって異数体化しながらも増殖する」とに着目し、これを解析することによって、異数体パラドックスの謎を解き明かすことを目指す。まず、がん幹細胞から、染色体数の分布と染色体不安定性のレベルが異なるクローンを複数樹立し、がんの細胞増殖特性と関連する染色体構造を探索する。特に、細胞核の顕微鏡情報とゲノム情報を繋いで解析することで、染色体レベルの変化がどう悪性形質に関与するのかを明らかにする。さらに、染色体不安定性レベルの可逆的な変化（＝可塑性）を見出して、その分子メカニズムに基づいてそれを制御し、染色体不安定性の可塑性の病理学的な意義を検討する。こうして「可塑的な染色体動態制御」によるがんの悪性化機構を解明して、がんの生物学的悪性度を反映する新しい視点を導入したい。

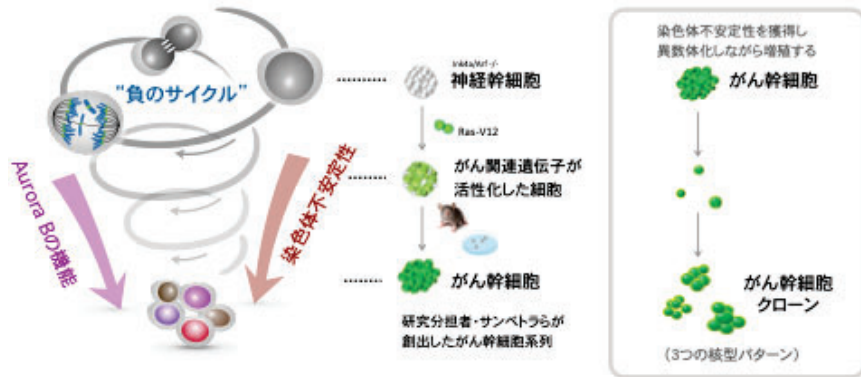


図1 研究の方法：染色体不安定性を獲得し、異数体化しながら増殖するがん幹細胞を解析する

- 研究代表者の広田らは、これまで染色体のコントロールに重要なM期キナーゼ Aurora B の研究を重ね、その機能の低下が、がんの染色体不安定性と関連することを見出した（Dev Cell 2016）。これに続く基盤研究A（2018-2021年度）で、Aurora B機能を可逆的に変化させるメカニズムが存在すること、それによって染色体不安定性のレベルが変動しうることを見出した（投稿準備中）。

● 研究構想に至った経緯と作業仮説

こうした知見を通じて考えたことは、従来考えられてきたように、染色体不安定性が高い・低いのがんの悪性度を決めるのではなく、そのレベルが「変動する」ことが、増殖能力の高いがん細胞を生み出す「からくり」になっているのではないかと考えた。実際に、その仮説を支持する予備的な観察を得たため、可塑性の意義を明らかにする本研究を立案に至った。そして、染色体不安定性のレベルを制御することにより可塑性の意義を追求して、異数体化がみられるがんはなぜ悪いのか？の解を求める。

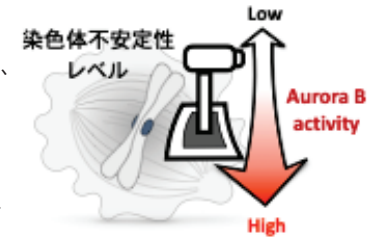


図2 Aurora B活性の可塑的制御による染色体不安定性レベルの調節

● 本研究の期待される効果

本研究は、ひとくりに扱われている進行がんの、生物学的悪性度を測る指標をつくり新しい診断法の開発に貢献し、さらに「可塑的制御を破壊する」という、まったく新しい治療開発の科学的基盤の構築につなぎ、手強い進行がんを克服するための道をひらきたい。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

● 細胞増殖性と関連する染色体動態を明らかにする

異数体パラドックスは、本質的には「染色体プロファイルの変動と細胞の増殖性とのあいだにいかなる因果関係があるか」を具体的に見出していくことによるのみ解決すると考えられ、以下の課題に取り組む。  
 ・がん幹細胞クローンの染色体プロファイル、クロマチン高次構造、遺伝子発現とを統合的に解析し、細胞の増殖性と関連する染色体構造を探索する。  
 ・特に、異数体化に伴って変化することが予測されるクロマチンの高次構造を1細胞レベルで検出する顕微鏡技術を開発し、ヘテロな細胞集団であるがん組織の解析を可能にする【研究分担者：伊藤武彦 博士（東工大）との共同研究】。

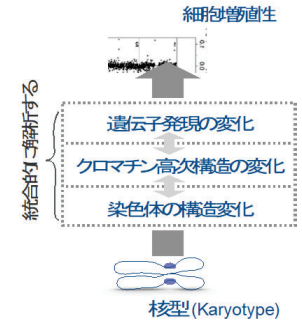


図3 染色体構造変化とクロマチン高次構造の解析

● 可塑的な染色体動態制御と細胞増殖性との関連を明らかにする

がん細胞は、染色体不安定性のレベルを変動させることで、異数体化の「負の効果」をうまく回避しながら増殖するという作業仮説に沿って、次の研究を行う。  
 ・可塑的染色体動態の制御を作り出している「Aurora B機能が変動する分子メカニズム」を、Aurora Bに負荷をかけたときの応答の解析から明らかにする。  
 ・Aurora Bの可塑的制御に介入したがん幹細胞を作成し、その細胞増殖特性を培養細胞の追跡実験およびマウス移植実験により検討する【研究分担者：サンペトラ オルテア 博士（慶應大）との共同研究】。

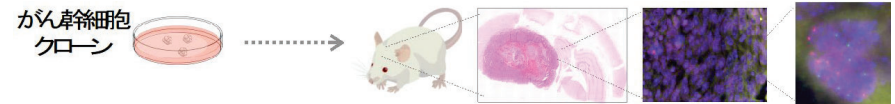


図4 生体環境における染色体不安定性の意義の解析

● 可塑的な染色体動態制御によるがんの悪性化機構を解明する

細胞増殖に対して負の効果をもつ異数体化を凌駕する染色体構造変化とはどのようなものか、CINレベルが変動することによつてどのようなアドバンテージがあるのかを解明し、可塑的な染色体動態制御をうまく利用した狡猾ながん細胞の増殖特性を解明する。