

## ヒト細胞のゲノムセット数が2で安定する理由を解明

～ガン細胞の染色体不安定化メカニズムの理解へ大きな一歩～

### ポイント

- ・通常は2である細胞のゲノムセット数が1や4になると、細胞分裂の制御に不具合が生じる。
- ・ゲノムセット数に比例して、細胞分裂に重要な中心体の複製が影響を受けるメカニズムを解明。
- ・ガン治療や哺乳類の品種改良への知見活用に期待。

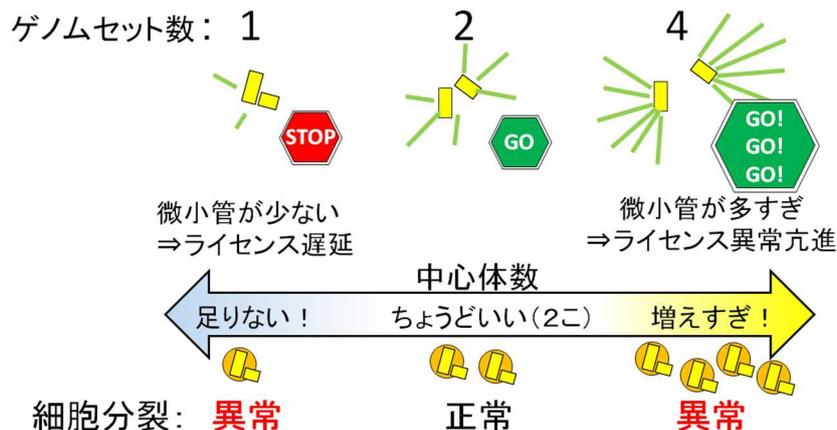
### 概要

北海道大学大学院先端生命科学研究院の上原亮太准教授らの研究グループは、細胞が持つゲノムのセット数（倍数性<sup>\*1</sup>）がヒト細胞の遺伝情報の安定性に影響を及ぼす仕組みを新たに解明しました。ヒトを含む哺乳類の細胞のゲノムセット数は、厳密に2つと決まっています（これを二倍体状態といいます）。二倍体からの逸脱は細胞の性質を不安定化させて、発生不全やガンなどの重篤な疾病を引き起こしますが、なぜ哺乳類の細胞が二倍体以外で不安定になるかは長年の謎でした。

本研究では、同じ細胞種由来でゲノムセット数だけが異なる一倍体、二倍体、四倍体のヒト培養細胞を作成し、それらの細胞複製機構を詳細に比べました。その結果、倍数性の違いによって中心体<sup>\*2</sup>と呼ばれる細胞内構造の数に違いが生じることがわかりました。中心体は正常な細胞には2つ存在しており、細胞分裂時に2つの極をつくる機能をもっています。ところが一倍体や四倍体細胞では中心体の数がそれぞれひとつ、もしくは2つ以上になってしまい、細胞分裂に異常が生じることがわかりました。さらに中心体構造の顕微鏡解析により、細胞分裂時に中心体から形成される微小管<sup>\*3</sup>の本数が倍数性に比例して変化することを見いだしました。中心体の複製を開始させる「ライセンス機構<sup>\*4</sup>」の反応効率が微小管数の変化によって減速もしくは加速することが、一倍体、四倍体細胞で中心体数が減少もしくは異常増加する原因であることを突き止めました。

多くのガン細胞は二倍体状態から逸脱していることが知られており、今回の知見は、新しい抗ガン治療戦略の構築や、倍数性変化への許容性が低い哺乳類の倍数性操作技術の向上などへの貢献が期待されます。

なお、本研究成果は2018年4月30日（月）公開のJournal of Cell Biology誌に掲載されました。



ゲノムセット数と細胞分裂の関係（緑線は微小管，黄色は中心小体，オレンジは中心体を表す）

## 【背景】

通常、哺乳類動物のからだを構成する細胞はゲノムを 2 セット保有する二倍体です。単為発生<sup>\*5</sup>や発ガンの過程ではゲノムセット数が 1 もしくは 4 の一倍体、四倍体細胞が生じますが、いずれも著しい染色体不安定性を示すことが知られています。このような非二倍体細胞の不安定性は半世紀以上前から報告されており、染色体不安定性を伴う病態の形成と深く関わることを示唆されてきましたが、その理由は長年不明でした。

## 【研究手法】

上原准教授らの研究グループは、遺伝的背景が同一でゲノムセット数（倍数性）のみが異なるヒト培養細胞株及びマウス単為発生胚を作成し、倍数性の違いが細胞複製過程に及ぼす影響を、高解像細胞イメージング、分子生物学解析及び数理モデリングを組み合わせた手法で比較検証しました。

## 【研究成果】

一倍体、四倍体細胞においては、細胞分裂の制御を司る中心体がそれぞれ喪失、過剰複製され、それに伴って分裂異常が高頻度で起こっていることがわかりました。また、分裂期に中心体から形成される細胞内繊維である微小管の本数が、一倍体、四倍体細胞でそれぞれ減少、増加していることを見出しました。これによって、微小管が中心体を構成する二つの中心小体を引き離して新しい中心小体の複製を可能にする「中心体ライセンス」のタイミングが変化し、一倍体、四倍体において中心体複製の速度がそれぞれ異常に減速、加速されていることがわかりました。結論として、哺乳類細胞では染色体複製サイクルと中心体複製サイクルが二倍体状態でのみ正確に噛み合うようにデザインされていることが、非二倍体細胞における細胞複製の安定性を破綻させる原因であることを突き止めました。

## 【今後への期待】

今回、倍数性変動に伴う染色体不安定性の一因が、中心体ライセンス制御異常にあることが明らかになることで、中心体ライセンス経路をターゲットとした新しい抗ガン治療戦略の可能性が提示されました。

また、倍数性操作による品種改良技術は植物や魚類を対象とする農水産業分野で盛んですが、哺乳類における非二倍体細胞の不安定性は、倍数性操作による品種改良の酪農分野への応用を妨げる要因となっています。本研究成果をもとに、安定な非二倍体細胞を樹立する新しい細胞制御方法の構築が可能になり、産業分野への応用の可能性が広がることが期待されます。

## 論文情報

論文名	Uncoordinated centrosome cycle underlies the instability of non-diploid somatic cells in mammals (中心体複製サイクルの制御不全による哺乳類非二倍体細胞の不安定化)
著者名	矢口 完 <sup>1</sup> , 山本隆博 <sup>1</sup> , 松井 峻 <sup>1</sup> , 塚田祐基 <sup>2</sup> , 柴沼篤子 <sup>3</sup> , 上村佳子 <sup>1</sup> , 幸田敏明 <sup>1,4</sup> , 上原亮太 <sup>1,3,4</sup> (1北海道大学大学院生命科学院, 2名古屋大学大学院理学研究科, 3北海道大学創成研究機構, 4北海道大学大学院先端生命科学研究院)
雑誌名	JOURNAL OF CELL BIOLOGY (細胞生物学の専門誌)
DOI	10.1083/jcb.201701151
公表日	2018年4月30日(月)(オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学大学院先端生命科学研究所 准教授 上原亮太（うえはらりょうた）

T E L 011-706-9238 F A X 011-706-9238 メール ruehara@sci.hokudai.ac.jp

U R L <https://tenure-track.cris.hokudai.ac.jp/lab/uehara/>

## 配信元

北海道大学総務企画部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

## 【用語解説】

- \*1 倍数性 … 細胞が持つゲノム（全遺伝情報）のセット数のこと。ヒト体細胞はふつう母方父方のゲノムを1セットずつもつ二倍体。
- \*2 中心体 … 中心小体と呼ばれる1対の構造体と、それらを取りまく辺縁物質から構成される細胞内小器官で、微小管の形成を通して細胞分裂を制御する。
- \*3 微小管 … 細胞の中にある微細な繊維構造で、ダイナミックに伸縮して染色体分配などを制御する。今回の研究で、ヒト細胞において中心体ライセンス制御に関わることが明らかになった。
- \*4 ライセンス機構 … 中心体の過剰な形成を防ぐために、一度中心体複製が起こると次の細胞分裂が終わるまで二回目の複製が起こらないようにする仕組みのこと。
- \*5 単為発生 … 未受精卵が受精を介さず活性化され、一倍体状態で発生する現象。哺乳類動物では通常初期発生異常を引き起こし、致死性となる。