

全ゲノム倍加の起こり方が細胞の運命を左右

～発生・老化・がん・進化の理解に資する基盤原理～

ポイント

- ・異なる機構で生まれる全ゲノム倍加細胞の生存性に大きな違いがあることを発見。
- ・全ゲノム倍加時に姉妹染色体分離が起こるかどうかで運命を左右する要因。
- ・多種のがんを引き起こす全ゲノム倍加細胞を抑制するための重要なヒント。

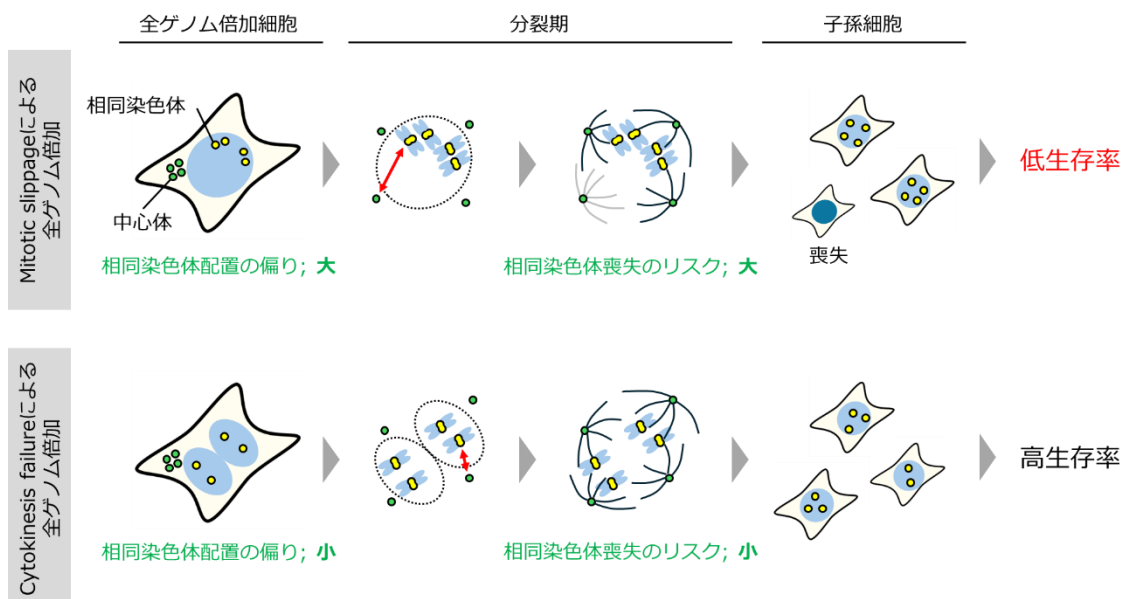
概要

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、慶應義塾大学理工学部塚田祐基講師らの研究グループは、多様な生命現象の引き金となる「全ゲノム倍加」を起こした細胞の運命を決定づける細胞要素を特定しました。

全ゲノム倍加は多様な生理・病理現象の発生に密接に関わり、特に固形がんの3割に共通する細胞異常として、その特性の理解と制御が重要課題となっています。本研究では、全ゲノム倍加が、その起こり方の違いによって著しく生存性の異なる細胞を生み出すことを発見しました。先端的細胞イメージング及び細胞構造操作実験によって、全ゲノム倍加の際に姉妹染色体分離が起こらない場合には、細胞内の染色体コピーが極端に偏って分布するようになり、これによって起こる染色体喪失が細胞死を引き起こすことを突き止めました。

本研究成果は、生命現象のタイプによって、全ゲノム倍加機構に指向性が見られることの根本的な理由を説明し得るとともに、多様ながんの進行に寄与する全ゲノム倍加細胞のリスクを抑制するための具体的な攻撃標的についてのヒントを提供することが期待されます。

なお、本研究成果は、2026年4月15日（水）公開の Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 誌にオンライン掲載されました。



全ゲノム倍加の起こり方の違いが、細胞内のオルガネラや相同染色体の分布の仕方を大きく変え、染色体喪失による細胞死のリスクを左右することを発見。

【背景】

正常な細胞はその中身を複製して二つの娘細胞へと等分配する「細胞周期」を繰り返すことで、均質な遺伝情報を保ちながら増殖することができます。一方、中身を複製した細胞が分裂せずに細胞周期を終えると、中身が正常の二倍になった細胞が生まれます。このプロセスは「全ゲノム倍加 (Whole-genome duplication)」と呼ばれます。全ゲノム倍加は、個体発生、老化、がん、進化など、様々な生命現象の局面で生じ、細胞の性質や運命を多様化させることで、これらの生命現象を進行させる作用があると考えられています。特に最近、全ゲノム倍加が固形がんの3割超に共通して起こり、がんの進行を促すことが見出され、全ゲノム倍加細胞の性質を理解して、制御可能にすることが生物学・医学分野の重要課題になってきました。

全ゲノム倍加は、「Mitotic slippage^{*1}」や「Cytokinesis failure^{*2}」など、いくつかの異なる機構で生じます。興味深いことに、個体発生のような生理的現象では主に Cytokinesis failure による全ゲノム倍加が起こる一方、がん化のような病理的現象においては複数の機構が混在して全ゲノム倍加が起こります。しかし、これまで全ゲノム倍加はその機構によらず一緒に扱われることが多く、これらの起こり方の違いにどういった生物学的な重要性があるかは不明でした。

【研究手法】

研究グループは、ヒトのゲノム研究モデルとして汎用される大腸がん由来 HCT116 細胞を材料に用いて、薬理的な手法で Mitotic slippage と Cytokinesis failure による全ゲノム倍加を再現し、両者によって生じる細胞の構造や機能の違いを比較可能にしました。dCas9-GFP 法^{*3}を用いたホモログ染色体のトラッキング解析や低侵襲蛍光イメージングによる細胞増殖動態解析を組み合わせることで、全ゲノム倍加の起こり方の違いによりもたらされるオルガネラ配置の変化や、これに起因した細胞生存性の変化を徹底的に検証しました。さらに、オーキシン・デグロン法^{*4}を利用して、全ゲノム倍加が進行している細胞内で染色体分離のパターンを人為的操作する方法を構築することで、細胞の運命を決定づける原因プロセスの直接的な検証を可能にしました。

【研究成果】

Mitotic slippage で生じる全ゲノム倍加細胞は、Cytokinesis failure に比べて顕著に生存性が低く、特に倍加後の初期分裂後に生き残る細胞が少ないことを見出しました。細胞内のオルガネラ配置比較から、Mitotic slippage で生まれる細胞では、Cytokinesis failure の場合よりも相同染色体が偏った配置になりやすいことが分かりました。この偏りが原因で、全ゲノム倍加後に起こる細胞分裂において Mitotic slippage 由来の細胞では相同染色体の全コピーを失うヌリソミーの状態に陥る確率が高まっていることを突き止めました (図 1)。さらにオーキシン・デグロン法を利用して、Mitotic slippage を起こしている細胞で人為的に姉妹染色体分離を誘導すると、相同染色体の偏りと、特有の増殖障害が顕著に軽減しました。この結果から、姉妹染色体分離の有無が全ゲノム倍加細胞の長期的な増殖性を左右する要因であることを特定しました。

【今後への期待】

これらの発見は、「なぜ特定の生命現象においては決まったタイプの全ゲノム倍加が(一見すると)選択的に起こるのか」についてヒントを提供するものと考えられます。特に、発生の過程で起こる生理的な全ゲノム倍加は病理的なものに比べて Cytokinesis failure を採用しているケースが圧倒的に多いことが知られますが、研究グループの発見は、Cytokinesis failure による全ゲノム倍加を採用する

具体的なアドバンテージを示唆するものと言えます。また、医学的な観点では、全ゲノム倍加細胞の増殖性を制限する具体的な細胞プロセス（倍加時の姉妹染色体分離や、続く多極分裂における相同染色体の分配動態）を特定したことで、多様ながんを引き起こすリスクをもった全ゲノム倍加細胞を攻撃するための具体的な標的に関する重要なヒントを提供するものと考えられます。

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業・新学術領域研究「シンギュラリティ生物学」（公募研究）（JP19H05413）、基盤研究（B）（JP24K02017）、挑戦的研究（萌芽）（JP24K21956）、国際共同研究加速基金（海外連携研究）（JP24KK0139）、第一三共生命科学研究振興財団研究助成、高松宮妃癌研究基金研究助成金、蓬庵社特別研究助成、テルモ生命科学振興財団研究開発助成、北海道 B 型肝炎訴訟オレンジ基金研究助成金、喫煙科学財団研究助成事業、秋山記念生命科学振興財団（以上、代表者：上原亮太）などの支援により実施しました。国立遺伝学研究所・鐘巻将人教授にオーキシン・デグロン細胞株をご提供いただきました。フローサイトメトリー及び顕微鏡は北海道大学オープンファシリティセンターの共用機器を利用し、支援いただきました。

論文情報

論文名	Sister chromatid separation determines the proliferative properties upon whole-genome duplication via homologous chromosome arrangement（姉妹染色体分離は相同染色体の空間配置を通して全ゲノム倍加後の細胞増殖特性を決定づける）
著者名	猪子雅哉 ¹ 、楊 光 ¹ 、塚田祐基 ² 、上原亮太 ³ （ ¹ 北海道大学大学院生命科学院、 ² 慶應義塾大学理工学部、 ³ 北海道大学大学院先端生命科学研究院）
雑誌名	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America
DOI	10.1073/pnas.2524135123
公表日	2026年4月15日（水）（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院 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://altair.sci.hokudai.ac.jp/uehara_lab/

配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒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 jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

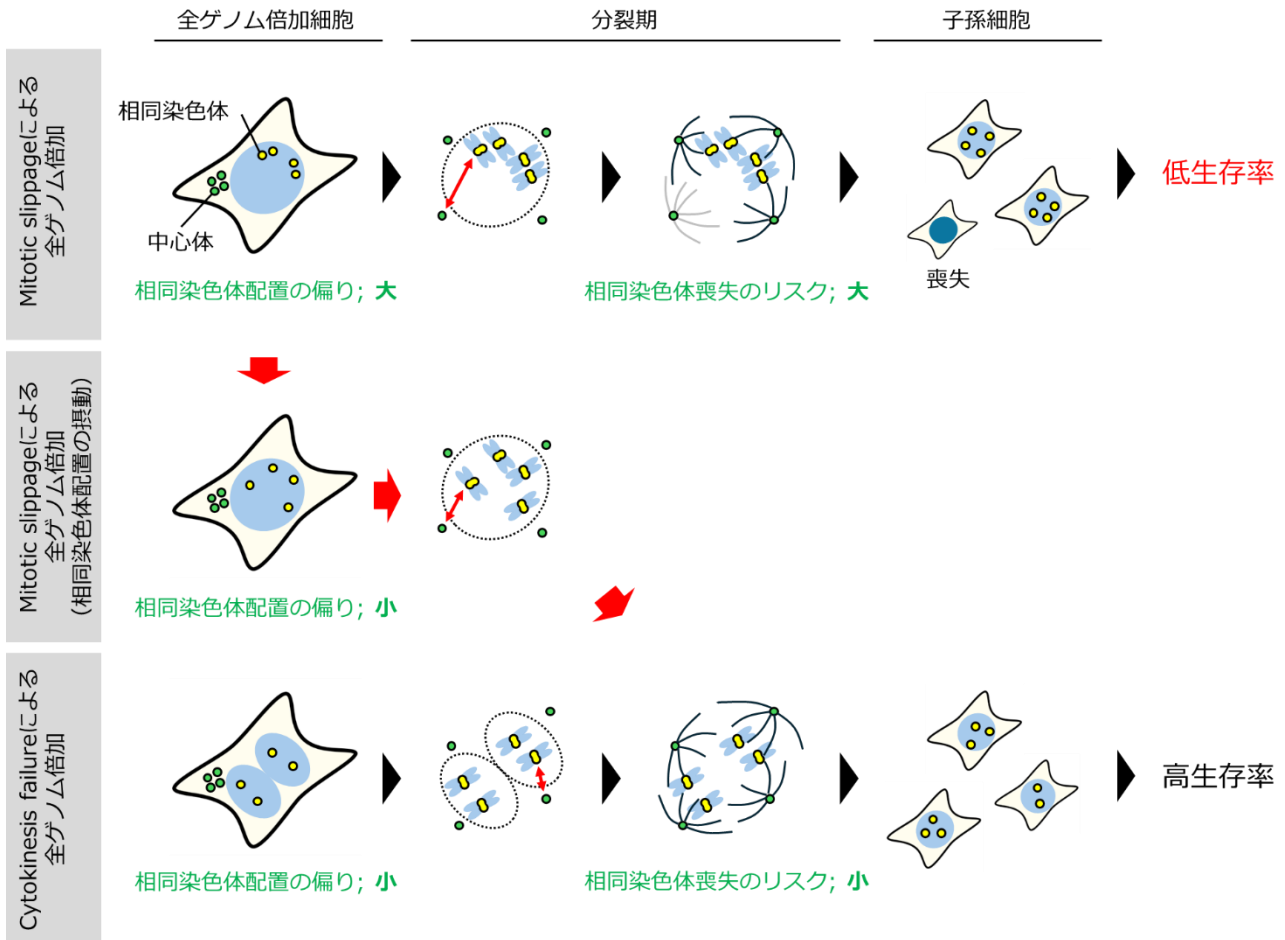


図 1. 全ゲノム倍加の起こり方の違いによる細胞運命の違い。姉妹染色体の分離を伴わない Mitotic slippage は、これを伴う cytokinesis failure に比べて偏った相同染色体の配置を生み、続く細胞分裂において、より高い頻度で染色体喪失を引き起こす。Mitotic slippage の際に人為的に姉妹染色体を分離させる操作を施すと、子孫細胞の生存性が有意に増加する。このことから、姉妹染色体分離の有無が全ゲノム倍加細胞の運命を決定づける要因の一つであることが示唆された。

【用語解説】

- *1 Mitotic slippage … 細胞分裂期に複製された染色体の均等分配を行う「分裂期紡錘体」が機能不全に陥ることにより、姉妹染色体が分離することなく細胞周期が終了する現象。これにより、分離されない染色体コピーをもった全ゲノム倍加細胞が生まれる。Mitotic slippage は主に病的に生じる全ゲノム倍加現象で頻繁に観察される。
- *2 Cytokinesis failure … 細胞分裂期に、紡錘体が染色体分離を引き起こしたあとに、分離した染色体の間で細胞がくびれて二つに分かれる「細胞質分裂 (cytokinesis)」のプロセスに失敗して細胞周期が終了する現象。これにより、等分配された染色体コピーからなる二つの核をもった全ゲノム倍加細胞が生まれる。正常肝臓などで見られる生理的な全ゲノム倍加現象は主に cytokinesis failure によって引き起こされる。
- *3 dCas9-GFP 法 … 従来ガイド RNA の配列をもとに標的 DNA を切断する Cas9 タンパク質に、その切断活性を喪失する変異を導入した dCas9 変異体を、蛍光タンパク質 GFP を融合することで蛍光標識したレポータータンパク質を用いたゲノム領域検出方法。随意のゲノム領域に特異的な gRNA 配

列をデザインして dCas9-GFP と一緒に細胞に導入することで、標的配列をもつゲノム領域を特異的に蛍光ラベルして生細胞観察することができる。本研究では同手法により全ゲノム倍加機構の違いによる相同染色体の細胞内ダイナミクスの違いを、高解像生細胞イメージングで解析した。

出典：

H. Ma et al., Multicolor CRISPR labeling of chromosomal loci in human cells. Proceedings of the National Academy of Sciences 112, 3002-3007 (2015).

*4 オーキシン・デグロン法 … 植物ホルモンのオーキシン依存的に外来ユビキチンリガーゼによる分解を受けるオーキシン・デグロンタグを、標的タンパク質に融合することで、随意のタイミングで速やかに標的タンパク質を分解し、その機能を喪失させる技術。本研究では、姉妹染色体の結合に必要な Rad21 遺伝子をオーキシン・デグロン法で全ゲノム倍加直前に分解することで、姉妹染色体の人為的な分離を引き起こした。

出典：

T. Natsume, T. Kiyomitsu, Y. Saga, M. T. Kanemaki, Rapid Protein Depletion in Human Cells by Auxin-Inducible Degron Tagging with Short Homology Donors. Cell Rep 15, 210-218 (2016).

A. Yesbolatova et al., The auxin-inducible degron 2 technology provides sharp degradation control in yeast, mammalian cells, and mice. Nat Commun 11, 5701 (2020).