

全ゲノム倍加後の細胞系譜選別プロセスを特定

～がん発生初期に起こる細胞運命の分岐を可視化～

ポイント

- ・全ゲノム倍加後の細胞を6日間・150系譜以上にわたり1細胞ずつ追跡。
- ・増殖性を獲得できた系譜は1割未満で、多くは早期に死滅することを発見。
- ・多極性の染色体分配が、系譜の生存とゲノム不均一性を左右する主要因であることを特定。

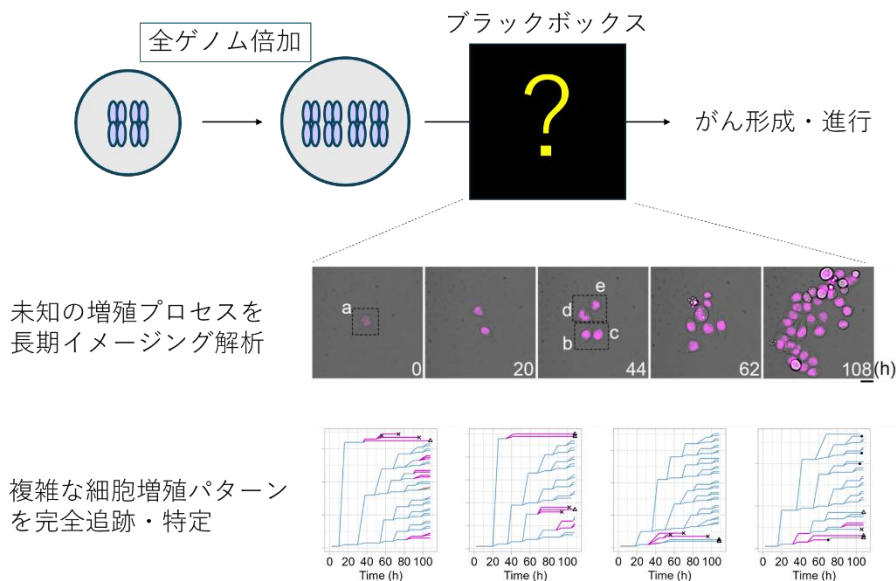
概要

北海道大学大学院生命科学院博士後期課程の楊 光氏、慶應義塾大学の舟橋 啓教授、北海道大学大学院農学研究院の佐藤昌直准教授、同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、全ゲノム倍加を起こしたヒト細胞がその後どのような運命をたどるのかを、長期間のライブイメージングによって網羅的に解析しました。

全ゲノム倍加は、がんをはじめとする多様な生命現象に関与する重要な細胞イベントですが、倍加後の細胞集団がどのように取捨選択され、増殖可能な細胞が生み出されるのかについては、これまでほとんど分かっていませんでした。

本研究では、全ゲノム倍加後の細胞を1系譜ずつ詳細に追跡した結果、増殖性を獲得できる系譜は全体の1割未満であり、その運命は多極性分裂^{*1}が「いつ」「どの程度」起こるかによって大きく左右されることを明らかにしました。これらの成果は、全ゲノム倍加細胞が形成・淘汰されていく過程の理解を深めるとともに、がん細胞集団の多様性が生まれる仕組みを理解するための重要な基盤知見になると期待されます。

なお、本研究成果は、2026年5月26日（火）公開のBiology Open誌にオンライン掲載されました。



がん形成・進行の要因となる全ゲノム倍加細胞の複雑な増殖プロセスを、長期ライブイメージング及び系譜解析により特定し、特徴的なパターンに分類した。

【背景】

細胞がゲノムを複製した後に、それを均等分配することに失敗し、もとの倍のゲノムコピーをもつ状態になることを全ゲノム倍加といいます。全ゲノム倍加は細胞の性質を大きく変化させる引き金になることが知られ、細胞の分化やがん化、老化など様々な現象が起こる原因になると考えられています。とくに広範な固形がんの形成初期に全ゲノム倍加が起こることが知られ、がん病態形成に重要な寄与を果たすことが示唆されていることから、全ゲノム倍加細胞の性質を知り、その制御を可能にすることが生物学・医学分野の重要課題です。

しかし、全ゲノム倍加は DNA 複製過程や細胞分裂過程の異常化により著しい染色体不安定を引き起こし、極めて不均一な子孫細胞を形成することから、全ゲノム倍加を起こした細胞を一律に捉えてその性質を理解することは不可能です。これまでの多くの研究では、全ゲノム倍加が起こった直後の細胞や、倍加後に数週を経てクローン増殖性を獲得した全ゲノム倍加細胞株が用いられてきました。このため、全ゲノム倍加した細胞集団が数日をかけて取捨選択され、生存性のクローンが増殖性を得るまでの全過程についての知見は極めて乏しいのが現状でした。

【研究手法】

本研究では、蛍光ヒストンタンパク質を安定発現することで間期の細胞核や分裂期染色体を可視化したヒト大腸がん由来 HCT116 細胞をモデルに用いて、これを全ゲノム倍加誘導したのち、6 日間連続で細胞の増殖の様子を蛍光顕微鏡でライブ観察しました (図 1)。合計で 150 以上の全ゲノム倍加細胞系譜の追跡によって、どの細胞がいつどのようなパターンの細胞分裂をしながら増殖したり、細胞死や休止状態に陥ったりするかを逐次記録し、定量解析しました。本論文の予備実験も含め、非常に膨大な細胞画像データを楊氏が入念に、手作業で解析していきました (全ゲノム倍加後の細胞集団は後述のように分裂のパターンや細胞の動きが極めて複雑なため、既存の細胞追跡アルゴリズムの適用による定量解析が困難で、このような手作業を要しました)。予備解析では博士後期課程の猪子氏も膨大な画像解析に参加し、本実験の追跡の一部は修士過程の小倉氏も担当しました。系譜によっては、一つ解析するのに数日を要するケースもあり、非常に骨が折れる作業を伴いました。これが、先行の知見が乏しい理由でもあると思います。

【研究成果】

無作為にサンプリングした 150 超の全ゲノム倍加後系譜を、5 日時点までの細胞数の増え方を基準に「増殖性」と「非増殖性」に便宜的に分類したところ、前者に属するのは 1 割以下の系譜でした。これは全ゲノム倍加後の多くの細胞が増殖性を得ることなく死滅していくことを示唆します。それぞれの系譜の各世代で起こる細胞分裂とそれに続く娘細胞の運命の関係を調べると、多くの細胞死に陥る娘細胞が直前の分裂期に多極性の染色体分配を経験していることが分かりました。多極性の染色体分配は、とくにそれが大規模な染色体の喪失を引き起こしたり、繰り返し起こったりする場合に高頻度に細胞死を引き起こしました。このことから、多極性の染色体分配がいつどの程度の頻度で発生するかが、個々の全ゲノム倍加系譜の運命を決定づける大きな要因になっていることが示唆されました。

安定増殖性を獲得した系譜に着目すると、これらは大きく二つのパターンに分類されました。一つは、全ゲノム倍加直後にまず等分裂を起こし、形成される二つのサブ系譜のうち片方が多極性の染色体分配が頻発して死滅する一方で、もう片方のサブ系譜が安定増殖を獲得するというものです。これは、致死性の分裂が起こるリスクを早期に片側のサブ系譜に押し付けることで残った系譜の増殖性を保証する生存戦略と解釈できます。米国グループの先行研究では、全ゲノム倍加で生じる余剰中心体

を最初の分裂時に片側の娘細胞に押し付ける現象が報告されており (Baudoin et al., 2020 eLife, PMID: 32347795)、この現象が上述の系譜生存戦略を可能にしていると考えられます。他方、全ゲノム倍加後に安定増殖性を獲得する系譜には、初期に起こった多極性染色体分配を生き延びた細胞だけで構成されるものも多く見られることが分かりました。このような系譜内では子孫細胞のゲノム構成には著しい不均一性が生じていることが想像されます。上述の結果を総合し、全ゲノム倍加後の多極性の染色体分配の発生パターンが各系譜の生存の有無に加え、その不均一性の度合いにも大きく関与する可能性が明らかになりました。

【今後への期待】

現在研究グループは、この研究の次の段階の探究として、上述のような経緯で生じる全ゲノム倍加サブクローンにおいて実際にどのようなゲノム異常が生じ、それがサブクロンの性質にどのような作用をもたらすのかについてオミクス解析を駆使した検証を進めています。これらの試みを通して、全ゲノム倍加細胞の形成、発展の各段階でその抑制の鍵となる因子の特定が可能になり、全ゲノム倍加が引き起こすリスクの制御に資する知見が得られると期待されます。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (JP22KK0110、JP23K19360、JP19KK0181、JP19H05413、JP19H03219、JPJSBP120193801、JP21K19244、JP22H04926、JP22KJ0138、JP24K21956、JP24KK0139、JP24K02017)、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、テルモ生命科学研究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、秋山記念生命科学研究振興財団 (以上、代表者：上原亮太) などの支援により実施しました。

論文情報

論文名	Profiling cell proliferation after whole-genome duplication in human cells (ヒト細胞における全ゲノム倍加後の増殖パターンの解析)
著者名	楊 光 ¹ 、猪子雅哉 ¹ 、小倉海人 ¹ 、石原すみれ ^{1,2} 、塚田祐基 ³ 、舟橋 啓 ³ 、佐藤昌直 ⁴ 、上原亮太 ^{1,2} (¹ 北海道大学大学院生命科学院、 ² 北海道大学大学院先端生命科学研究院、 ³ 慶應義塾大学理工学部、 ⁴ 北海道大学大学院農学研究院)
雑誌名	Biology Open (分子細胞生物学の専門誌)
DOI	10.1242/bio.062568
公表日	2026 年 5 月 26 日 (火) (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)
TEL 011-706-9238 FAX 011-706-9238 メール ruehara@sci.hokudai.ac.jp
URL 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)
TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

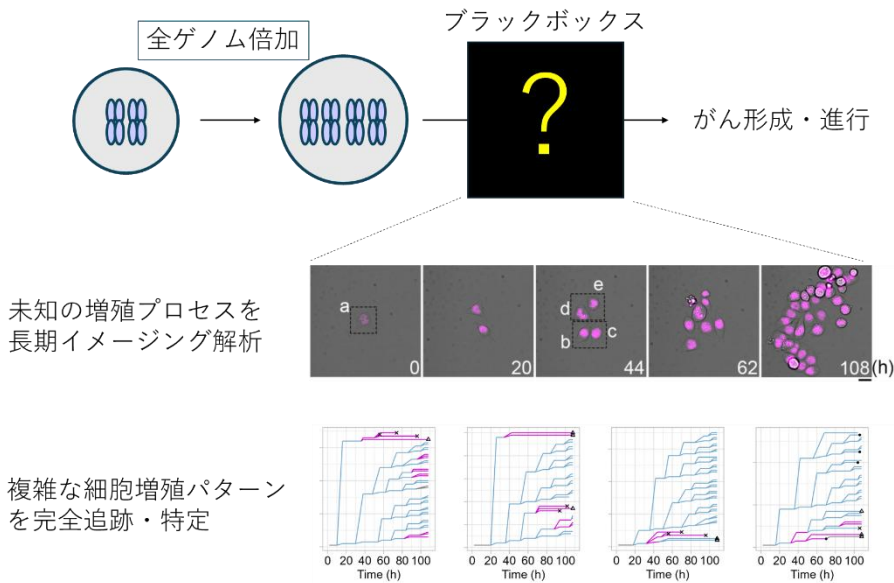


図 1. 全ゲノム倍加細胞の増殖過程のイメージング解析例。蛍光ヒストンにより細胞核及び分裂期染色体をラベルし、細胞の透過光顕微鏡像と共に分析することで、全ゲノム倍加を起こした後の個々の細胞系譜がどのような過程を経て増殖もしくは死滅するのかを完全追跡した。最下段に、細胞系譜解析により得られた増殖パターンの例を示す。

【用語解説】

- *1 多極性分裂 … 通常の細胞分裂では双極性の紡錘体によって均等な染色体分配が行われる。しかし、何らかの理由で紡錘体の極が三つ異常になる「多極化」が起ると、染色体がランダムに三方向に分配され、形成される子孫細胞のゲノム構成が著しく異常化する。全ゲノム倍加の際には、染色体の他に、紡錘体の極を形成する中心体も倍増してしまうため、これによる多極性分裂異常のリスクが生じる。余剰な中心体を引き継いだ子孫細胞では慢性的に多極性分裂異常のリスクを抱えることになり、全ゲノム倍加系譜の複雑な分裂パターンを生み出す要因となる。