



2024年12月2日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

がん細胞の染色体不安定性の一因を解明 がん細胞の動原体では繊維状コロナが減少している

【発表のポイント】

- 正常な細胞分裂では、染色体上の動原体^(注1)と呼ばれる構造が、紡錘体^(注2)を形成する微小管^(注3)と結合して紡錘体極へと引っ張られます。その際、微小管と結合していない動原体の最外層に繊維状コロナ^(注4)が形成されます。
- がん細胞では、細胞分裂期に染色体上の動原体の最外層に存在する繊維状コロナが、正常細胞と比較して減少していることがわかりました。
- 繊維状コロナの減少により、がん細胞では動原体での微小管の形成が抑制されており、これが染色体不安定性（細胞分裂の際に染色体の分配異常が増加している状態）の一因となっていると考えられます。
- 染色体不安定性は、がんの悪性化や薬剤耐性の原因であり、本研究成果は、がん細胞における染色体不安定性の発生機構の理解につながります。

【概要】

多くのがん細胞では、染色体不安定性（細胞分裂の際に染色体の分配異常が増加している状態）が存在しており、がんの悪性化や薬剤耐性の原因になっています。しかし、その原因はよくわかっていません。

東北大学加齢医学研究所・分子腫瘍学研究分野の家村顕自助教、田中耕三教授らの研究グループは、がん細胞では、細胞が分裂する際に、染色体上の動原体の最外層に形成される繊維状コロナと呼ばれる構造が減少していることを明らかにしました。繊維状コロナの減少により、がん細胞では、正常な染色体分配に寄与する動原体での微小管の形成が抑制されていました。このことは、繊維状コロナの減少が、がん細胞の染色体不安定性の一因である可能性を示唆しています。

本研究成果は、11月28日に学術誌 Cancer Science 誌で発表されました。

【詳細な説明】

研究の背景

多くのがん細胞では、染色体不安定性（細胞分裂の際に染色体の分配異常が増加している状態）が存在しており、がんの悪性化や薬剤耐性の原因になっています。しかし、なぜがん細胞で染色体不安定性が生じるのかについては、不明な点が多く残されています。本研究グループは、正常細胞株とがん細胞株を比較してその違いを明らかにすることで、染色体不安定性の原因の解明を進めています。

今回の取り組み

細胞が分裂する際に染色体が 2 つの娘細胞に分配される際には、染色体上の動原体^(注 1)と呼ばれる構造が、紡錘体^(注 2)を形成する微小管^(注 3)と結合して紡錘体極へと引っ張られます（図 1）。動原体はたくさんのタンパク質によって形成されていますが、微小管と結合する前の動原体の最外層には、繊維状コロナ^(注 4)と呼ばれるシート状の構造が存在しています（図 2）。繊維状コロナは、動原体が微小管と結合すると消失しますが、その表面から微小管を伸長させることで、紡錘体微小管との結合を促進することが知られています。本研究グループは、乳がん細胞株とがん化していない乳腺上皮細胞の動原体を比較し、乳がん細胞株では繊維状コロナが減少していることを見出しました（図 3）。同様の現象は乳がん以外のがん細胞株でも共通して認められました。この繊維状コロナの減少は、繊維状コロナを形成するタンパク質の発現量の減少によるものではなく、これらのタンパク質が繊維状コロナに局在するのにはたらいっている Bub1 や CENP-E といったタンパク質の動原体への局在が減少していることに起因することが示唆されました。また乳がん細胞株では、動原体での微小管の形成が著しく抑制されており、これが繊維状コロナの減少と関連していることがわかりました。

今後の展望

繊維状コロナは、動原体上に一時的にしか存在しない構造ですが、円滑で正確な染色体分配に寄与しており、その減少は多くのがん細胞で見られる染色体不安定性の一因となっている可能性が考えられます（図 4）。またがん細胞での繊維状コロナの減少は、その構成タンパク質の発現量ではなく局在量の減少に起因するため、これを遺伝子発現解析で検出することは困難です。そのため、染色体不安定性の全体像の解明には、ゲノムや遺伝子発現の解析だけではなく、タンパク質の局在や動態といった細胞生物学的解析も並行して進めていく必要があると考えられます。

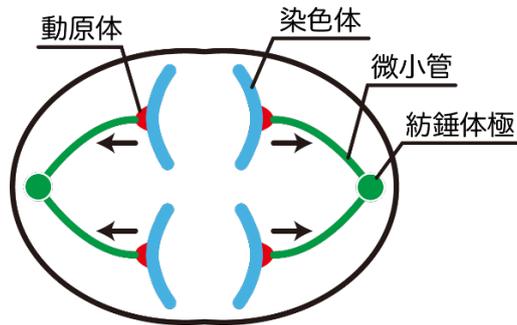


図 1. 細胞分裂の際に染色体が分配されるしくみ
染色体上の動原体が、紡錘体の微小管と結合して紡錘体極に引っ張られること
によって染色体が分配される。

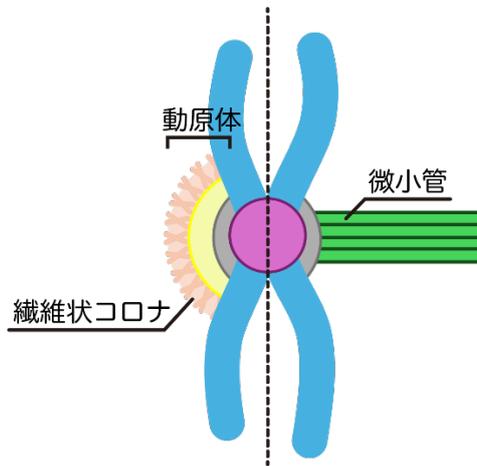


図 2. 動原体と繊維状コロナの関係
繊維状コロナは、微小管と結合していない動原体の最外層に形成され、動原体から
微小管が形成される足場となる（左）。繊維状コロナは、動原体が微小管と結
合すると動原体から消失する（右）。

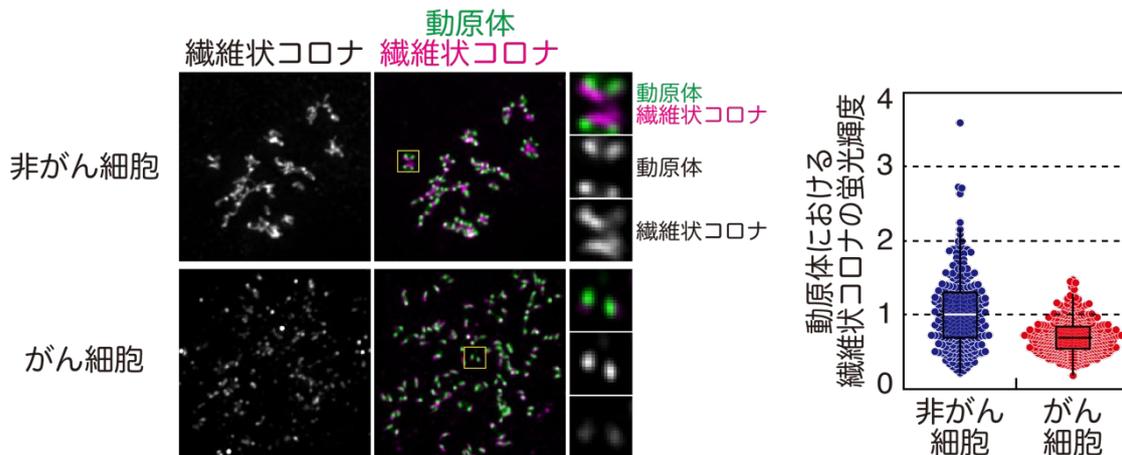


図 3. がん細胞での繊維状コロナの減少

がん細胞と非がん細胞で、微小管をなくした状態で繊維状コロナを観察した画像（左）と繊維状コロナの輝度を定量したグラフ（右）。動原体を覆うように存在する繊維状コロナが、がん細胞では減少している。

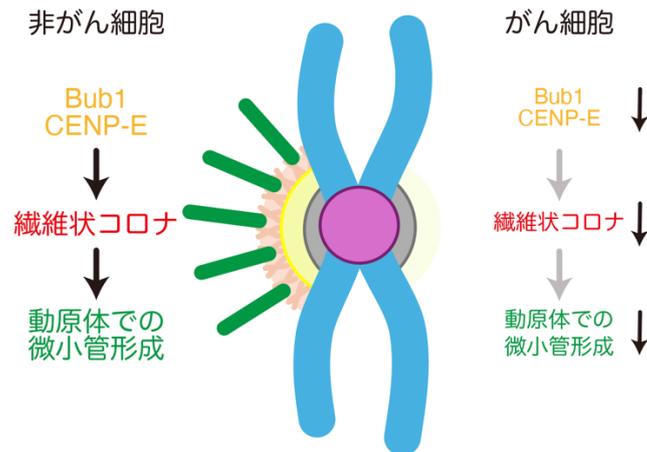


図 4. がん細胞での繊維状コロナの減少と染色体不安定性

がん細胞では、Bub1 や CENP-E の動原体局在量の低下により、繊維状コロナが減少し、その結果動原体での微小管の形成が抑制されており、これが円滑で正確な染色体分配を妨げることにより、染色体不安定性が引き起こされている可能性がある。

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金(15H04368, 16K14604, 18H02434, 22H02614, 16H06635, 18K15234, 23K05629)、文部科学省科学研究費補助金(18H04896, 21H05738, 23H04272)、科学技術振興機構 ACT-X、武田科学振興財団医学系研究助成金、山口育英奨学会、薬理研究会、持田記念医学薬学振興財団研究助成金の支援を受けて行われました。

【用語説明】

注 1. 動原体： 染色体上のセントロメア領域に形成される巨大なタンパク質複合体で、細胞分裂の際に微小管が結合する部位となる。

注 2. 紡錘体： 細胞分裂の際に微小管により形成される紡錘型の構造体であり、紡錘体の中央に整列した染色体を微小管によって両極に引っ張って分配するはたらきを持つ。

注 3. 微小管： 細胞骨格の一つで、チューブリンというタンパク質が重合して形成される管状の構造物。伸長と短縮を繰り返すことにより、細胞の運動や染色体分配を司る。

注 4. 繊維状コロナ： 細胞が分裂する過程の初期に、紡錘体の微小管と結合していない動原体の最外層に形成されるシート状の構造物で、動原体が微小管と結合すると消失する。

【論文情報】

タイトル： Fibrous corona is reduced in cancer cell lines that attenuates microtubule nucleation from kinetochores

著者： 石川祐大、福江裕孝、岩上瑠奈、池田真教、家村顕自、田中耕三

*責任著者： 家村顕自、田中耕三

掲載誌 Cancer Science

DOI: 10.1111/cas.16406

URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cas.16406>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学加齢医学研究所

教授 田中 耕三

TEL: 022-717-8491

Email: kozo.tanaka.d2@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学加齢医学研究所 広報情報室

TEL: 022-717-8443

Email: ida-pr-office@grp.tohoku.ac.jp