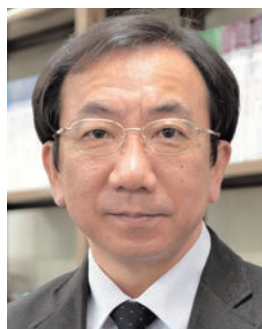


研究最前線



染色体監視システムの解明 —染色体治療法の開発に向けて—

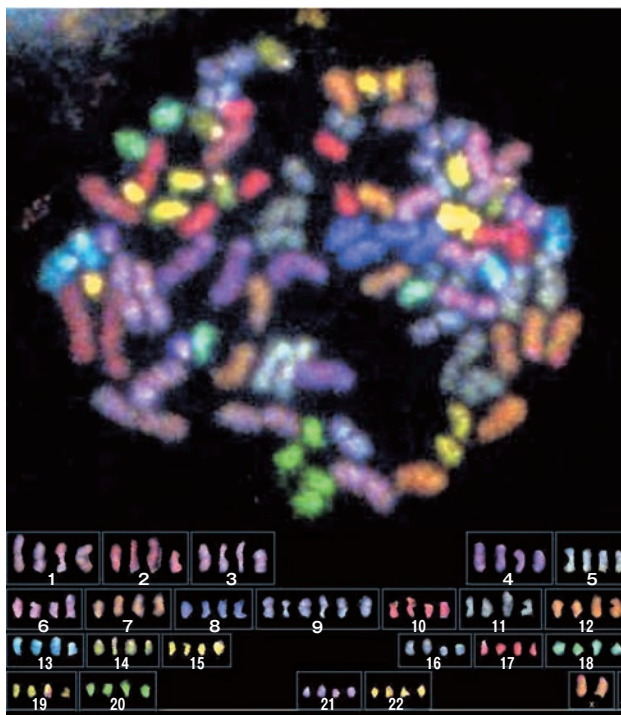
松浦 伸也

原爆放射線医学研究所 ゲノム障害医学研究センター
放射線ゲノム疾患研究分野 教授

私たちの体を構成する細胞は46本の染色体が安定に維持されています。これに対して、がん細胞では染色体の数や構造異常がしばしば見られます。細胞分裂の過程で染色体は正確に複製され、娘細胞に均等に配分されます。染色体の正確な受け渡しは、細胞の監視システムが司っています。この監視システムが破綻すると、細胞は染色体数の異常や構造異常を来し、最終的にがん化に至ると考えられます。私たちの研究室では、高発がん性遺伝病をモデルにして、染色体安定性維持の監視システムについて研究しています。

これまでに、我が国で比較的多く見られる、染色体数の不安定性（Chromosome Number Instability; CIN）を特徴とする高発がん性遺伝病が、紡錘体形成チェックポイントの先天性欠損症であることを報告しました（Am J Hum Genet 2000, Am J Med Genet 2006）。この患者細胞では分裂期中期を待たずに染色分体が分離する特徴的な核型（Premature Chromatid Separation; PCS）を示します。さらに、患者細胞では姉妹染色分体が娘細胞の一方に片寄って分離するため、染色体数46の細胞の他に45あるいは47以上の細胞が多数出現します。過剰・喪失した染色体は様々で、この現象を多彩異数性モザイク（Mosaic Variegated Aneuploidy; MVA）と呼んでおり、患者細胞の特徴的な核型がPCS/MVA症候群の疾患名となっています。私たちはさらに、紡錘体形成チェックポイント因子がこれまでに知られていた細胞増殖の調節とは別に、静止期の細胞表面の毛様小器官である一次繊毛の形成に必須であることや（Hum Mol Genet 2011, Cell Reports 2015, Oncotarget 2015）、病因変異が原因遺伝子から遠く離れた遺伝子間領域内の一塩基置換であることを突き止めました（PNAS 2014）。

PCS/MVA症候群患者細胞では、過剰・喪失した染色体が特定の染色体に集中する傾向がありますが、基本的に46本の正常核型を示します。このことから私たちは、正常細胞には紡錘体形成チェックポイントの他に、染色体の数を自らカウントして正確に維持する自律的メカニズムが備わっているのではないかと考えています。実際に、ダウン症候群患者の線維芽細胞をiPS細胞へリプログラミングすると、異数性が正常化されると2017年にScience誌に報告されました。発生初期に染色体異数性を正常化させる何らかのメカニズムの存在が示唆されるとともに、がん細胞ではこのメカニズムが破綻していることが予想されます。私たちは、古典的な細胞遺伝学的手法に加えて、ゲノム編集法から派生した染色体イメージングなどの最新技術を駆使して、染色体カウンティングメカニズムの解明と染色体治療法の開発を目指した研究を展開しています。



PCS/MVA 症候群の末梢血リンパ球の染色体マルチカラー FISH 画像。すべての染色分体が分離した Premature Chromatid Separation と染色体異数性（9 番染色体のトリソミー）が認められる。