

## 【基盤研究(S)】

### 総合・新領域系（総合領域）



#### 研究課題名 発がんにおけるテロメア機能

京都大学・大学院生命科学研究科・教授

いしかわ ふゆき  
石川 冬木

研究分野：腫瘍学

キーワード：ゲノム不安定性、テロメア、次世代シーケンサー

#### 【研究の背景・目的】

がんは、我が国の死因の第一位を占め、その本態の解明と有効な治療法の開発は国民の念願である。しかし、依然として、その治療成績は満足すべきものではない。

がん細胞の成立の最も初期においては、たった1個の正常細胞に、がん化を促進する遺伝子異常がひとつ生じることで始まる。それ以降、がん細胞は特徴的に「遺伝学的不安定性」を示し、正常細胞と比較するとはるかに高い確率で遺伝子異常をランダムに引き起こし、持続的な増殖、局所への浸潤、遠隔転移を起こす。

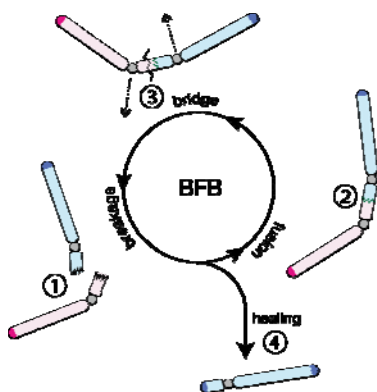
従来、正常細胞のがん化には、DNA複製時の誤りでおこる点突然変異が特に重要であると考えられてきたが、最近の研究は、染色体異常も細胞のがん化に大きな貢献をすることを示している。

染色体の数や構造の異常がどのようにして生じるのかは、十分に明らかにされていない。本研究では、染色体転座のような染色体構造異常の成立に染色体末端のテロメアの機能不全が重要な役割を果たしていることを細胞レベルおよび個体レベルで検証することを目的とする。

#### 【研究の方法】

染色体末端テロメアは、染色体をつくるDNAの末端に相当し、異なる染色体の末端同士が融合することを防ぐ。細胞が過度の増殖をすると、テロメアDNAの複製が完全ではない

ために、テロメア機能が損なわれ(図の①)、低い確率ではあるが、ランダムに選ばれた異なる染色体末端が融合する(図の②)。このような融合染色体は、M期で紡錘糸が付着し染色体を分配する動物体を2個もつので、二動物体染色体という。ひとつの二動物体染色体は、M期において反対方向に牽引されることがあり、その結果、ふたつの動物体の間で染色体の断裂が生じる(図の③)。このようにして成立した断裂染色体は、その末端にテ



ロメア機能をもたないために、以上の①から③のサイクルを繰り返すことで、さまざまな異常染色体を生み出す。この過程で、DNA末端にテロメアDNA配列を新規に合成付加する酵素テロメラーゼが作用すると、断端がテロメア機能を獲得し、異常染色体として安定に維持される。

以上述べたような、テロメア機能以上による染色体の構造変化は、20世紀前半にB. McClintockがトウモロコシの染色体の構造観察から提唱したものであるが、いまだ、この仮説通りに染色体が構造変化をするかどうかは実験的に検証されていない。

本研究では、まず、テロメア機能に異常をもつ培養細胞あるいは個体を用いて、二動物体染色体が実際に形成されるのか否かを、次世代シーケンサーで融合領域を同定することで明らかにする。次に、テロメラーゼによって断裂染色体断端にテロメア機能が付与されることが、安定な異常染色体の成立に必要なかどうかを、既に我々が樹立したテロメラーゼノックアウトマウスを用いて検証する。

#### 【期待される成果と意義】

染色体の構造異常にテロメア機能とテロメラーゼが重要な役割を果たしていることが分子レベルで検証できれば、それらの分子を標的とする薬剤を用いることで、異常染色体の形成を阻害し、がん細胞の悪性化速度を制御する方法を開発することができる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Ishikawa, F. Telomere crisis, the driving force in cancer cell evolution. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 230, 1-6 (1997)

Miyoshi, T., Kanoh, J., Saito, M., and Ishikawa, F. Fission yeast Pot1-Tpp1 protects telomeres and regulates telomere length. *Science*, 320, 1341-1344 (2008)

#### 【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度  
167,400千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.lif.kyoto-u.ac.jp/labs/fish/>