

# ゲノム医工学分野

Division of Human Genome Science

## 歴代スタッフおよび当分野の歴史

准教授 井上敏昭  
(2006~2019)  
助教 加藤基伸  
(2006~2015)  
助教 古倉健嗣  
(2016~2019)

(黎明期)1990 年代後半 細胞工学とキリンビール(株)の共同研究(染色体導入による抗体産生動物作製)が開始。

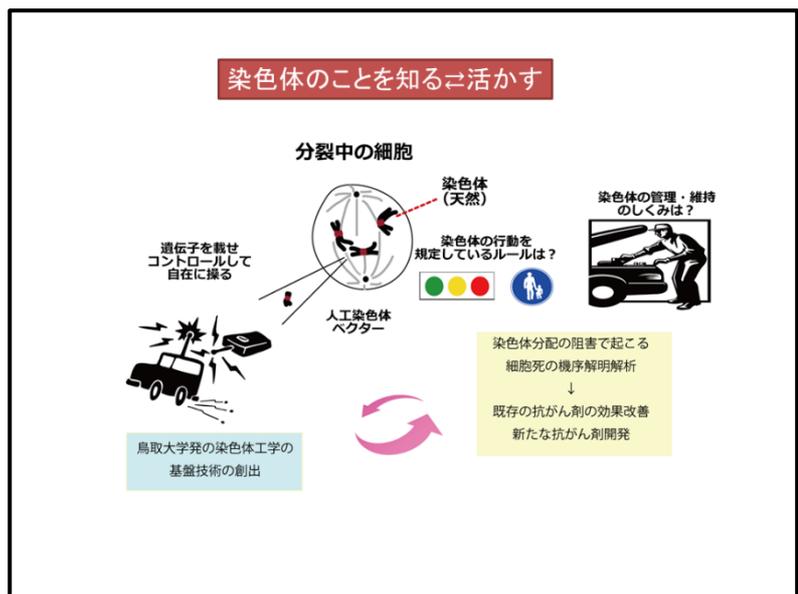
2001 年 4 月 キリンビール(株)の寄付講座として開設。

2006 年 4 月 生命科学科の第7番目の分野となる。

2019 年 12 月 井上敏昭准教授 逝去

## ゲノム医工学の研究テーマ

癌は遺伝子の異常により起こり、その結果として染色体の数や構造が異常になると一般には考えられています。新たな仮説として、遺伝子ではなくその乗り物である染色体の数の異常が原因と考え研究しています。この研究は、染色体を単なる遺伝情報の乗り物ではなく、それ自身のトポロジーとその制御機構が何らかの情報を担うものという考えに立脚した研究です。我々の研究は、染色体の動態を制御する機構、そして、それが癌で破綻する機構を知ることです。発がんの仮説は 2 hit theory に代表される遺伝子単位の変異に原因を求めてきた一面がありました。しかし、ゲノム医工学の目指す研究を通して、染色体動態のレベルで、正常あるいはがん細胞で何が起きるのか、解明できればと思います。また、染色体が機能する場は細胞であり、染色体は、核膜・細胞質・細胞膜を介して、隣接細胞や基質に繋がっています。つまり、染色体を知ることは、細胞を知ることに他なりません。鳥取大学の染色体工学技術は、任意の染色体領域をクローニングし、種々の細胞間で授受することで、遺伝子の機能を細胞での機能として調べることができる画期的な方法論をもたらしました。今後、ポストゲノムプロジェクト(ENCODE などが中心)のもたらした治験と我々の研究を融合することで、染色体操作技術を高める研究の道筋も見いだせればと思います。



# 染色体異数性や中心体異常に着目した発がん仮説の検証

## 1.1 SIRT2 のもたらす分裂期制御機構 (井上)

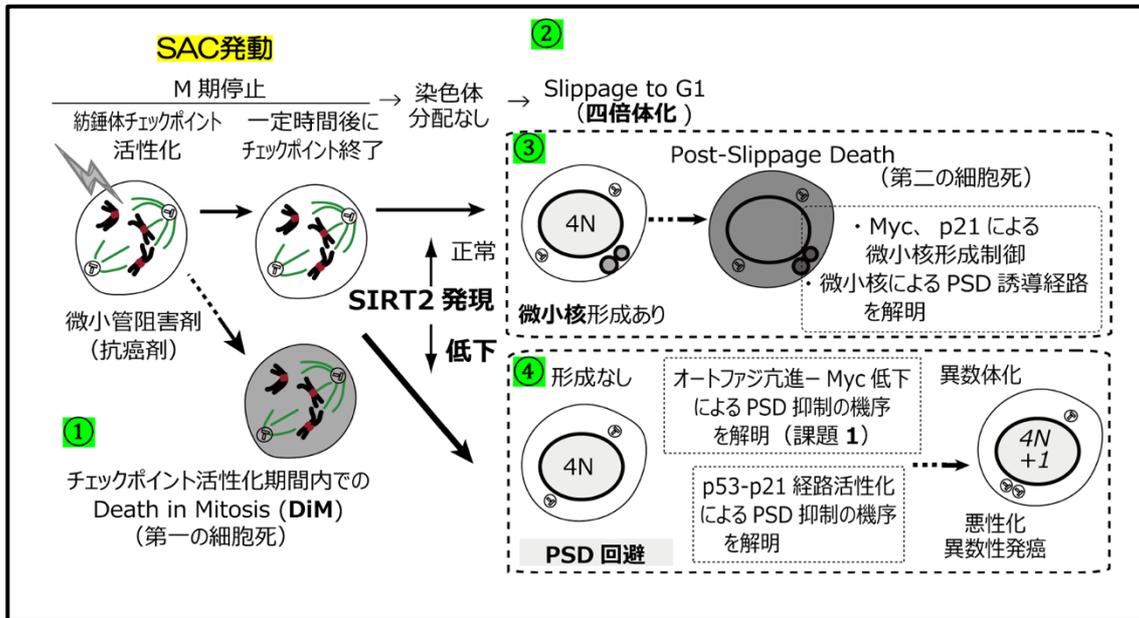


図1: SIRT2 に制御される分裂期スリッページ後の細胞死誘導

染色体分配の中心的なセーフガードを担う紡錘体チェックポイント(SAC: Spindle Assembly Checkpoint)は、染色体分配の失敗のもたらす染色体異数性、特に倍数体の発生を阻止し、発がんをもたらす可能性のある染色体異常を食い止める重要なチェックポイントである。様々な分裂期特異的なリン酸化・脱リン酸化によるタンパク質の ON/OFF が精巧に制御され、分裂期が進む中で、染色体異常が感知されると一定期間内で SAC が発動し、通常であれば、細胞は死滅する(図①)。しかし、いわゆるガン抑制遺伝子等の異常により、分裂期を乗り越えて(スリッして)、4倍体として生存するケースがあり(図②)、分裂期スリッページなどと呼ばれるが、このスリッした細胞の運命は未解明な部分が多い。我々は、スリッした細胞に対して第2の細胞死の機会を作り、細胞を保全する因子として SIRT2 を見出し、スリッした細胞の運命を解析している。現在実験的に示唆していることは、スリッした細胞は SIRT2 存在下で微小核を形成して細胞死が誘導されること(図③)、また SIRT2 が低下しているとオートファジーが更新し、スリッした細胞の細胞死誘導が抑制される傾向にあることである(図④)。4倍体細胞は in vitro あるいは in vivo においても、ガンの温床となりうるなどのリスクがあり、分裂期をスリッする細胞の運命、またそれを制御(運命づける)因子の解明は、これからの制がん戦略の1つの切り口として、注視すべき存在である。

## 1.2 微小核形成のメカニズムと意義(井上、加藤、中山\*)

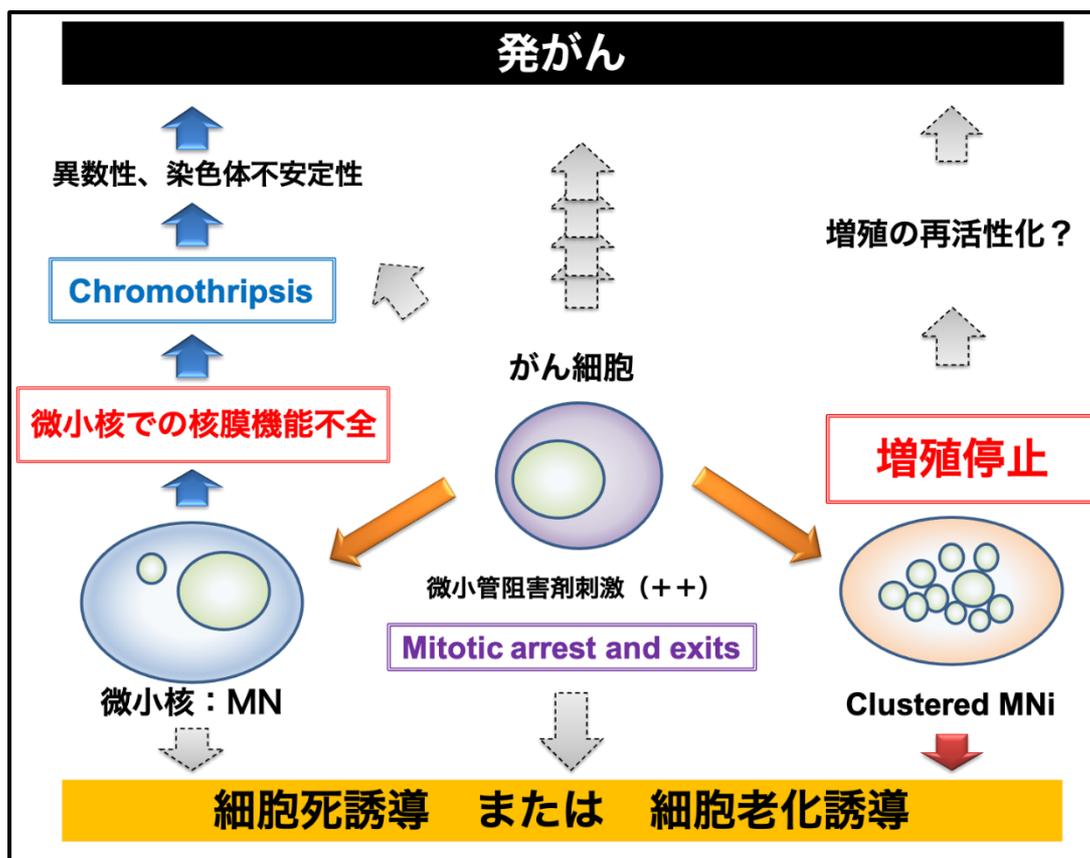


図 2: クラスター型微小核の形成と細胞運命

染色体工学において、染色体移入法はもっとも根幹的な技術であり、微小核細胞融合法(MMCT)と呼ばれる。MMCT において、染色体ドナー細胞で微小核が形成されることは必須条件となるが、MMCT で使用している微小核は、染色体異常の際に認められる1個～数個の微小核とは形状的にも大きな違いがある。そこで我々は通常の染色体異常の指標となる微小核(MN: Micronucleus)に対して、MMCT で活用している微小核を Cluster 型微小核(Clustered MN)と位置づけ、その性状を調べた。その結果、それぞれの微小核では紡錘体形成阻害という共通のストレスによって誘導されうるにも関わらず、形成された微小核とその形成細胞の運命については違うところもあることが分かった。本研究は、上述の分裂期スリッページ後の細胞の1運命様式としても解釈でき、特に高度の核のコンパートメント化による増殖停止機構として大変興味深い現象である。またこのメカニズムを解明していくことで、MMCT のさらなる効率化にとっても有用である(\*本研究は2008年～2015年ごろに、研究推進機構研究基盤センターの中山助教との共同研究として実施されました)。

英文原著

Li, Y., Matsumori, H., Nakayama, Y., Osaki, M., Kojima, H., Kurimasa, A., Ito, H., Mori, S., Katoh, M., Oshimura, M., & Inoue, T. (2011). SIRT2 down-regulation in HeLa can induce p53 accumulation via p38 MAPK activation-dependent p300 decrease, eventually leading to apoptosis. *Genes Cells*, 16(1), 34-45. doi:10.1111/j.1365-2443.2010.01460.x

Kojima, H., Inoue, T., Kunimoto, H., & Nakajima, K. (2013). IL-6-STAT3 signaling and premature senescence. *Jakstat*, 2(4), e25763. doi:10.4161/jkst.25763

Inoue, T., Nakayama, Y., Li, Y., Matsumori, H., Takahashi, H., Kojima, H., Wanibuchi, H., Katoh, M., & Oshimura, M. (2014). SIRT2 knockdown increases basal autophagy and prevents postslippage death by abnormally prolonging the mitotic arrest that is induced by microtubule inhibitors. *Febs j*, 281(11), 2623-2637. doi:10.1111/febs.12810

Nakayama, Y., Uno, N., Uno, K., Mizoguchi, Y., Komoto, S., Kazuki, Y., Nanba, E., Inoue, T., & Oshimura, M. (2015). Recurrent Micronucleation through Cell Cycle Progression in the Presence of Microtubule Inhibitors. *Cell Struct Funct*, 40(1), 51-59. doi:10.1247/csf.14005

Kokura, K., Kuromi, Y., Endo, T., Anzai, N., Kazuki, Y., Oshimura, M., & Ohbayashi, T. (2016). A kidney injury molecule-1 (Kim-1) gene reporter in a mouse artificial chromosome: the responsiveness to cisplatin toxicity in immortalized mouse kidney S3 cells. *J Gene Med*, 18(10), 273-281. doi:10.1002/jgm.2925

Tomimatsu, K., Kokura, K., Nishida, T., Yoshimura, Y., Kazuki, Y., Narita, M., Oshimura, M., & Ohbayashi, T. (2017). Multiple expression cassette exchange via TP901-1, R4, and Bxb1 integrase systems on a mouse artificial chromosome. *FEBS Open Bio*, 7(3), 306-317. doi:10.1002/2211-5463.12169

Li, Y., Kokura, K., & Inoue, T. (2019). Stabilization of P/CAF, as a ubiquitin ligase toward MDM2, suppresses mitotic cell death through p53-p21 activation in HCT116 cells with SIRT2 suppression. *Biochem Biophys Res Commun*, 508(1), 230-236. doi:10.1016/j.bbrc.2018.11.136

Narai, T., Watase, R., Nakayama, Y., Kodani, I., Inoue, T., & Kokura, K. (2020). Establishment of human immortalized mesenchymal stem cells lines for the monitoring and analysis of osteogenic differentiation in living cells. *Heliyon*, 6(10), e05398. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e05398

英文総説等

Oshimura, M., Uno, N., Kazuki, Y., Katoh, M., & Inoue, T. (2015). A pathway from chromosome transfer to engineering resulting in human and mouse artificial chromosomes for a variety of applications to bio-medical challenges. *Chromosome Res*, 23(1), 111-133. doi:10.1007/s10577-014-9459-z

Nakayama, Y., & Inoue, T. (2016). Antiproliferative Fate of the Tetraploid Formed after Mitotic Slippage and Its Promotion; A Novel Target for Cancer Therapy Based on Microtubule Poisons. *Molecules*, 21(5).

doi:10.3390/molecules21050663

**和文著書・総説**

中山祐二、井上敏昭、『微小核の生成と微小核形成細胞の運命』、放射線生物研究(Radiation Biology Research Communications)52(3), 263-276, 2017

執筆担当:研究推進機構 研究基盤センター

アイソトープ管理部門 助教

中山 祐二