

生命と化学

2021 年度採択研究代表者

2022 年度

年次報告書

家村 顕自

東北大学 加齢医学研究所

助教

染色体不安定性形質の細胞間伝播機構の解明

## 研究成果の概要

昨年度実施したメタボローム解析結果について、染色体不安定性がん細胞株の培養上清で増加していた代謝産物 49 種類のうち、入手可能な 18 種類の代謝産物を二倍体正常細胞株に処理し、染色体不安定性の発生に繋がる表現型(動原体分子のリン酸化の減弱)がみられるかどうかを検討した。その結果、3 種類の代謝産物処理において当該表現型が誘導されることを確認した。3 種類のうち 2 種類は、抗酸化活性を有する代謝産物であった。そこで、複数のがん細胞株の培養上清における抗酸化活性を測定したところ、染色体不安定性がん細胞株の培養上清では抗酸化活性が上昇していることがわかった。細胞内の活性酸素種をモニターできる蛍光プローブを用いて、二倍体正常細胞株とがん細胞株の活性酸素種量を生細胞観察した。その結果、二倍体正常細胞株では分裂期において活性酸素種が上昇することがわかった。一方で、染色体不安定性がん細胞株では分裂期における活性酸素種の上昇がみられなかった。分裂期における活性酸素種の上昇に対する同定代謝物の影響を検討するために、二倍体正常細胞株に本研究で同定した代謝産物を処理したところ、分裂期での活性酸素種の上昇を有意に抑制することができた。このとき同時に、染色体不安定性が誘導されることがわかった。

染色体不安定性がん細胞培養上清でみられた高抗酸化活性の上流経路を同定するために、昨年度実施したプロテオーム解析結果から、当該培養上清で増加しているタンパク質群の発現に必要な転写因子の濃縮解析を行った。その結果、抗炎症性転写因子が上流に存在することがわかった。そこで、当該転写因子が恒常的に抑制/活性化されている染色体不安定性がん細胞株を樹立し、その培養上清の抗酸化活性を測定した。その結果、当該転写因子の抑制により、培養上清の抗酸化活性は低下し、また、当該転写因子を活性化すると、培養上清の抗酸化活性が上昇することがわかった。

以上の結果から、染色体不安定性がん細胞において抗炎症性転写因子を介して発現・分泌される抗酸化物質が、染色体不安定性を惹起する液性因子である可能性が示唆された。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) [Kenji Iemura](#), Hayato Anzawa, Ryo Funayama, Runa Iwakami, Keiko Nakayama, Kengo Kinoshita, Kozo Tanaka, “High levels of chromosomal instability facilitate the tumor growth and sphere formation”, *Cancer Sci.* 2022 Aug;113(8):2727-2737.
- 2) Masayoshi Nagai, [Kenji Iemura](#), Takako Kikkawa, Sharmin Naher, Satoko Hattori, Hideo Hagihara, Koh-Ichi Nagata, Hayato Anzawa, Risa Kugisaki, Hideki Wanibuchi, Takaya Abe, Kenichi Inoue, Kengo Kinoshita, Tsuyoshi Miyakawa, Noriko Osumi, Kozo Tanaka, “Deficiency of CHAMP1, a gene related to intellectual disability, causes impaired neuronal development and a mild behavioural phenotype”, *Brain Commun.* 2022 Aug 30;4(5):fcac220.
- 3) Norihisa Shindo, Kazuki Kumada, [Kenji Iemura](#), Jun Yasuda, Haruna Fujimori, Mai Mochizuki, Keiichi Tamai, Kozo Tanaka, Toru Hirota, “Autocleavage of separase suppresses its premature activation by promoting binding to cyclin B1”, *Cell Rep.* 2022 Nov 29;41(9):111723.