

第3回 北陸銀行若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名		助成金額
酒井 克也	がん進展制御研究所・助教		650,000 円
研究課題名	3次元組織形成を支える組織幹細胞の分化動態と染色体数異常形成の研究		
研究の概要	<p>【研究開始当初の背景, 研究の目的, 研究の方法等について記入】</p> <p>染色体の異数性や不安定性は多くのがん細胞に共通の特徴であるとともに、より悪性度の高いがんへの進展要因となる。細胞分裂過程において4倍体細胞が出現し、その後の染色体の不均衡分配によって異数性細胞、その後の染色体異常のルーツになると推定されている。しかしながら、これまでの報告では、異数性細胞の出現を抑制すべく、4倍体細胞は内在的なチェック機能の働きによって数回の細胞分裂を経て増殖を停止すると報告されている。一方、腎臓・乳腺・前立腺に象徴されるように組織固有の機能のいくつかは上皮組織の3-D管腔(腺腔)組織に依存し、これら上皮組織はがんのルーツとなる。私達は乳腺上皮細胞のin vitro組織化において4倍体・異数性染色体を有する細胞の多くが幹細胞で発現される遺伝子を発現していることを観察した。幹細胞はがん細胞のルーツとなることが示唆されている一方、4倍体細胞の出現とその増殖・分化動態の理解は染色体異数性や不安定性出現の理解につながる。本研究では正常マウス乳腺上皮細胞を用いて、4倍体細胞の形成とその後の動態・増殖能を解析した結果、意外にも自然発生した4倍体細胞が2倍体細胞と同等に多数回の分裂能を有することを見出した。</p>		
研究の成果	<p>マウス乳腺上皮細胞をアクチン重合阻害剤で処理することにより人為的に4倍体細胞を生じ、20分間隔で7日間、多点タイムラプス撮影を行った。Cytochalasin D処理によって生じた4倍体細胞は少なくとも9回分裂可能であった。これは、4倍体細胞は増殖を停止する、もしくは、3~4回までしか分裂できないという従来の報告と異なる結果であった。観察期間中に自然発生した4倍体細胞は、細胞分裂時に分裂溝が退化することによって生じた(cleavage failure)。自然発生した4倍体細胞は、2倍体細胞と同等の時間間隔で細胞分裂を起こし、分裂能は同等であった。しかし、多核体細胞(4倍体、8倍体、16倍体)は核型が増えるにつれて、cleavage failureや多極性細胞分裂の頻度が顕著に上昇し、その結果、増殖の停止や細胞死に陥る割合が増加した。</p> <p>これらの結果から、細胞増殖は核の倍数性(4倍体、8倍体...)に影響されないことが示唆された。このことは、生体内ではがん細胞に特徴的な染色体の異数性や不安定性につながる4倍体細胞の出現そのものを低く抑える仕組みが機能している一方、4倍体細胞がさらなる倍数性細胞(4倍体、8倍体...)のルーツとなり、それにより染色体の異数性や不安定性につながる可能性が考えられる。現在、生体内の乳腺上皮細胞における4倍体細胞の発生率や、4倍体細胞の形成に対する乳腺組織の細胞系譜(乳腺幹細胞、筋上皮細胞、管腔上皮細胞)の影響を解析している。</p>		
研究成果発表状況	<p>【雑誌論文, 学会発表, 図書, 新聞掲載, 研究に関連して作成したWebページ等】</p> <ol style="list-style-type: none"> Sakai K, Nakamura T, Suzuki Y, Imizu T, Matsumoto K. 3-D collagen- and MT1-MMP-dependent MMP-2 activation in human malignant mesothelioma cells. <i>Biochem Biophys Res Commun</i>, 412: 98-103, 2011. Sakai K, Nakamura T, Suzuki Y, Matsumoto K. Significance, mechanisms, and progress of anticancer drugs targeting HGF-Met. In "Cancer Treatment", InTech Open Access Publisher, pp. 313-332, 2011. Sakai K, et al. 論文準備中 第71回 日本癌学会(2012年9月19日~21日)で発表予定 		
経費の執行状況	区 分	執行額(円)	備 考
	消耗品費	629,683	試薬 外
	その他	20,317	英文論文校正