

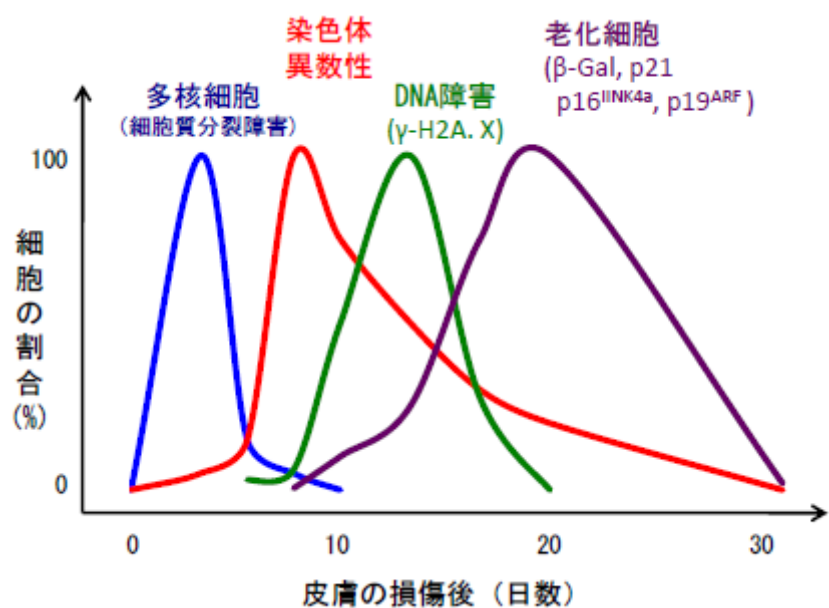
# 染色体不安定性が惹起するがん化と老化を司る分子メカニズムの解明

愛知県がんセンター研究所

腫瘍医化学部 部長 稲垣昌樹

我々は、1987年、中間径フィラメント(IF)のひとつであるビメンチンがAキナーゼによってリン酸化されると、ビメンチンフィラメントの脱重合を引き起こすことを世界で初めて示した (Inagaki et al., Nature, 1987)。この報告は、IFは非常に安定な構造物であるという当時の定説を覆す非常に独創的で先駆的なものであった。さらに、1990年、世界に先駆けて、部位特異的抗リン酸化ペプチド抗体の作製に成功した。この後、それらの抗体を用いて、IF蛋白質が細胞分裂時に種々のリン酸化を受けていることを見出し、このリン酸化が、IF蛋白質の細胞質分裂時の分断に必須であることを明らかにした。最近申請者らは、このリン酸化の個体レベルでの機能を解析するため、分裂期リン酸化部位 (すべて Ser 残基) を Ala に置換したビメンチン (SA) のノックインマウス (VIM<sup>SA/SA</sup>) を作製したところ、老化の表現型である白内障及び脊柱の湾曲が認められた。(ビメンチンが高発現している) レンズ組織において、VIM<sup>SA/SA</sup> 特異的に多核細胞形成のみならず aneuploidy が多数認められ、さらに、DNA 損傷反応に関連した老化マーカーである p21, p16<sup>INK4a</sup>, p19<sup>Arf</sup> の特異的な上昇を認めた。これらの結果は細胞質分裂異常によって生じた aneuploidy と老化との因果関係を強く示唆するといえる (文献1)。

さらに我々は、上述の VIM<sup>SA/SA</sup> ノックインマウスの皮膚の創傷治癒過程やレンズ初代培養系において、詳細に解析をおこなった。そして、モデル図のごとく、細胞質分裂障害→多核化→染色体異数性 (aneuploidy) →DNA 障害→細胞老化という現象が、経時的におこっていることを発見した。



多くのがん細胞では、染色体数の増加（多倍体）(polyploidy)、異数性 (aneuploidy) や多核化 (multinucleation) などを示すことが良く知られており、この染色体の不安定性はがんの重要な特性のひとつである。また最近、染色体の異数性 (aneuploidy) は、正常な老化現象や分化とも密接な関連をもつことが報告され始めている。すなわち、aneuploidy は、がん化と細胞老化・分化という相反する現象に関与しているが、aneuploidy がどのようにしてこれらの全く逆の現象を制御しているのかは不明である。今後我々は、VIM<sup>SA/SA</sup> ノックインマウスの解析をさらに進めて、がんと老化という我々人類にとって重要な二つの課題の克服に貢献していきたいと考えている。

#### 文献

1. Matsuyama, M., Tanaka, H., Inoko, A., Goto, H., Yonemura, S., Kobori, K., Hayashi, Y., Kondo, E., Itohara, S., Izawa, I. and Inagaki, M. Defect of mitotic vimentin phosphorylation causes microphthalmia and cataract via aneuploidy and senescence in lens epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 288: 35626-35635, 2013