

奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】：2024 年度【基礎】

受賞者氏名（所属先）：野澤 竜介（がん研究会がん研究所実験病理部）

受賞課題：クロマチン動態制御とその破綻が誘導するがん細胞病態の解明



【研究内容紹介】

遺伝情報を担うクロマチンの動態制御は、遺伝子発現の調節や DNA の複製・分配といった細胞機能および増殖機構の根幹を成しています。がん細胞においては、グローバルな転写変動や DNA 複製ストレスに伴う DNA 損傷の蓄積、さらには染色体分配の失敗が頻繁に観察されており、クロマチン動態の変化が悪性化形質の獲得に寄与していると考えられます。しかし、こうした細胞のふるまいを規定するクロマチン関連分子の生理的な制御機構については、未だ十分に解明されておらず、がんの細胞病態を形成するクロマチンの動態制御についての統一的な説明には至っていません。

これまでの研究により、我々は細胞核内の局所に形成されるタンパク質集合体がクロマチンの動態を制御すること、そして RNA がタンパク質の集合核として機能することを見出しました。本研究課題では、この「タンパク質の集合によるクロマチン動態の制御」という概念を導入し、がん細胞がなぜ染色体分配を高頻度に失敗するのかという、がん生物学における未解明の課題に挑みました。我々は、正確な染色体分配を保証する Aurora B キナーゼに着目して研究を進め、HP1 というクロマチン分子が Aurora B 複合体に結合して Aurora B キナーゼを活性化すること、がん細胞では HP1 結合量の減少から Aurora B 複合体の機能不全をきたしていること、その結果として染色体不安定性を引き起こしていることを明らかにしました。これらを踏まえて、Aurora B 複合体のセントロメアへの集合動態を検討したところ、セントロメアから転写された RNA が Aurora B 複合体のセントロメアへの集合を促進することを見出しました。また、がんではセントロメア RNA の転写が変動しており、このことががん細胞で Aurora B システムが破綻している原因であると考えられました。

これらの結果から、これまでがん細胞で、核小体の肥大化やスーパーエンハンサーの形成が観察されてきたように、がん細胞は「クロマチン動態を制御するタンパク質集合体の形成異常」に陥っており、それが多様ながん細胞病態の形成基盤であることがみえてきています。今後はこれまでの研究成果を礎とし、タンパク質集合体の形成に決定的な役割をもつ RNA に注目することで、がんの細胞病態の理解に貢献していきたいと考えています。

Aurora B キナーゼは分裂期のセントロメアに集合し正確な染色体分配を誘導する

