

## 二刀流のがん増殖戦略

### 概要

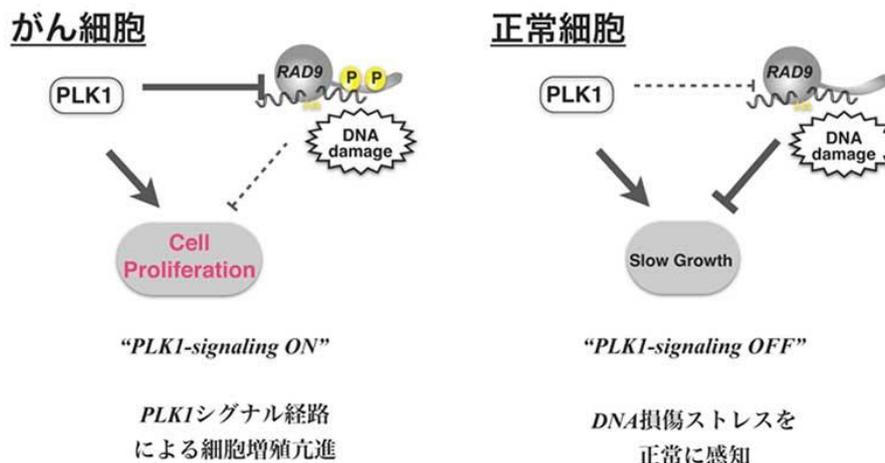
古谷寛治 放射線生物研究センター講師らのグループは、がん細胞が増殖する上での鍵となるメカニズムを発見しました。がん細胞は不死化した細胞であり、強い増殖能力をもつことはよく知られています。一方で正常細胞には異常な増殖を防ぐ様々な防御ネットワークが様々な形で備わっていることがわかっています。その一つがチェックポイントと呼ばれる機構です。一般に細胞が放射線等に曝され、遺伝情報である DNA に傷が生じると、DNA 上の損傷を感知し、細胞増殖の速度が遅くなります。しかし、今回発見した新規のリン酸化シグナル経路は、このチェックポイント機構が DNA 上の損傷を感知できなくするものでした。がん細胞ではこのリン酸化シグナル経路を働かせることで DNA に傷を負いながらも、増殖速度を維持し続けることができるわけです。

今回の結果は、がん細胞が細胞増殖機構を推進するだけでなく、増殖機構の敵をなぎ倒すといった、「二刀流」を駆使することでがん増殖をし続けることを示しています。細胞が本来持っている防御ネットワークを突き破り異常増殖をする、というがん細胞特有の性質を説明する分子機構の発見は、今後のがん治療やがんの新たな分子標的治療の発掘に寄与できると考えられます。現在は 100 種類以上あると言われるがんの個別治療への発展を目標とした研究を進めているところです。

論文は 12 月 19 日、オンライン科学雑誌 *eLife* に掲載されました。

### がん細胞増殖 = DNA 損傷を乗り越える能力の獲得

#### Cancer Cell Proliferation = Acquisition of tolerance to DNA damage



### 1. 背景

がん細胞は非常に強い増殖能を持った細胞です。この増殖能を生み出す原因として、これまでに PLK1 と呼ばれるリン酸化酵素の機能ががん細胞で活発に働くことが示されてきました。また、がんの治療においては放射線療法や化学療法といった細胞内の染色体 DNA を傷つけることでがん増殖を止める手法がよく用いられます。しかし、PLK1 を多く発現したがん細胞はこういった治療に対して抵抗性を持ち、予後不良となることが多く報告されていました。そのため、PLK1 はがん創薬の標的として注目されてきましたが、正常細胞においても多くの増殖促進因子に PLK1 が作用することがわかっており、効果的な抗

がん剤は得られていませんでした。そこで、本研究では PLK1 ががん細胞の増殖においてのみ作用する因子を同定することで、分子標的を明らかにするとともに、こういった仕組みで PLK1 の機能が活発に働くがん細胞が治療に対抗して増殖を続けることができるのかを理解することを目的としました。

## 2. 研究手法・成果

正常細胞では放射線などに曝されゲノム DNA に傷が生じると、DNA 損傷を感知して細胞増殖を一旦停止させる防御ネットワークが働きます。DNA チェックポイントと呼ばれるこの機能が発動されることで DNA 損傷の修復が可能となりますが、今回の研究ではチェックポイント機能を担う RAD9 が PLK1 の標的となるのではないかと予想しました。質量分析を行い検討したところ、PLK1 が RAD9 に対して化学修飾であるリン酸化を付加することを見出しました。また、PLK1 によりリン酸化を受けた RAD9 は DNA 損傷の感知能力を失うこと、逆に PLK1 が RAD9 をリン酸化できなくなるようにしたがん細胞では本来増殖してしまう程度の DNA 損傷を受けたとしても、増殖が極端に遅くなることも確認しました。

これらの結果はリン酸化酵素 PLK1 が、DNA 損傷の感知機構を抑制することを示しています。この知見から、PLK1 の機能が活発ながん細胞での放射線・化学療法に対する耐性をも説明できます。がん細胞では DNA 修復機構がうまく働かなくなり、それゆえに DNA 損傷を蓄積し、異常な遺伝子変化を引き起こすことも知られています。こういったがん細胞は PLK1 の機能が亢進しないとすぐに増殖停止をすることがわかっています。

新規のリン酸化シグナル経路は、傷つきながらも増殖するがん細胞特有の性質を説明するとともに、がん細胞特異的な分子標的を提示するものです。従って、今後のがん治療の扉を大きく開けるものであると同時に分子治療へと貢献できるものであると考えています。

## 3. 波及効果、今後の予定

今回の、がん細胞増殖を促す際の PLK1 の作用する因子の同定は、特異性の高い創薬につながるだけでなく、がん細胞が増殖能力を獲得する際に取りうる基本戦略の理解につながります。100 種類を超えと言われるそれぞれのがん細胞の性質を見定めるツールともなり、さらに適切な治療法の選択への応用にも適用できるはずです。すべてのがんで PLK1 が高く発現するわけではありません。現在は、なぜ特定のがんでのみ PLK1 を介したシグナル経路が使われるのかといったことにも踏み込み、がん細胞の個性に注目することで、個別治療に向けた基礎研究を展開しようと試みています。

## 4. 研究プロジェクトについて

本研究は科学研究費補助金（若手研究 A、基盤研究 C、新学術領域研究「ゲノム普遍的制御」）、上原記念生命科学財団、武田科学振興財団の支援を受けました。

### <論文タイトルと著者>

タイトル：The CDK-PLK1 axis targets the DNA damage checkpoint sensor protein RAD9 to promote cell proliferation and tolerance to genotoxic stress

著者：古谷寛治（放生研・放射線システム）、井倉毅（同・クロマチン制御）、井倉正枝（同・クロマチン制御） et al.,

掲載誌：eLIFE DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.29953>