



## 多発性骨髄腫の高度悪性形質獲得における 有糸分裂チェックポイント分子 BUB1 過剰発現の関与を解明

～多発性骨髄腫が BUB1 過剰発現により病態悪化、治療抵抗性を獲得するメカニズムに関する  
論文掲載について～

### 《研究のポイント》

- ・難治性の血液腫瘍である多発性骨髄腫において、BUB1 過剰発現を介した染色体不安定性亢進による二次性・付加的染色体異常を獲得するメカニズムを解明
- ・多発性骨髄腫の病態悪化・治療抵抗性を促進するクローン性進化のメカニズムの一端が解明されたことで、今後、その克服を実現する治療法の開発が期待

京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 教授 黒田純也、分子診断治療センター 特任教授 谷脇雅史の研究グループは、多発性骨髄腫において、有糸分裂\*チェックポイント分子である BUB1 の過剰発現が腫瘍細胞の染色体不安定性を亢進し、難治病態形成を促進していることを解明しました。本件に関する論文が、科学雑誌『Cancers』に（2020年8月6日）付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究では、難治性の血液腫瘍である多発性骨髄腫において、再発・難治状態へと病状が進行するのに伴って、腫瘍細胞において有糸分裂チェックポイント制御分子である BUB1 の発現が亢進すること、BUB1 過剰発現によって細胞分裂に際する染色体分配異常が増加し、新たに付加的な染色体異常を有する腫瘍細胞が増加すること、逆に BUB1 発現の抑制によって、こうした現象がキャンセルされることを見出しました。

本研究の成果は、多発性骨髄腫において染色体不安定性を有したクローンの発生と拡大を促進する分子メカニズムに迫ることで、病態悪化と治療抵抗性獲得の根幹となる多段階進展のプロセスの一端を明らかにするものであり、病態悪化や治療抵抗性を克服出来る治療法の開発が期待されます。

\*「有糸分裂（ゆうしぶんれつ）」とは、真核細胞の細胞分裂期における核の基本的な分裂形式であり、複製された染色体が紡錘体によって娘細胞に分配するメカニズムのこと。

### 【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 Cancers 発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他 雑誌の発行元国 スイス オンライン閲覧 可 (URL) <a href="https://doi.org/10.3390/cancers12082206">https://doi.org/10.3390/cancers12082206</a> 掲載日 2020年 8月 6日
-------	---

論文情報	<p>論文タイトル  <b>Aberrant BUB1 overexpression promotes mitotic segregation errors and chromosomal instability in multiple myeloma</b></p> <p>(和訳：多発性骨髄腫において BUB1 過剰発現は有糸分裂における染色体分離エラー、ならびに染色体不安定性を促進する)</p> <p>代表著者  京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 藤林悠人</p> <p>共同著者  京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 黒田純也  京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 伊佐怜子  京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 西山大地  京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 稲田（坂元）奈津美  京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 川住憲史  京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 山口順子  京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 太田（桑原）沙絵子  京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 木元（松村）弥生  京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 塚本 拓  京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 知念良顕  京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 志村勇司  京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 古林 勉  京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 堀池重夫  京都府立医科大学 分子診断治療センター 谷脇雅史  群馬大学大学院医学研究科 血液内科学 半田 寛</p>
研究情報	<p>研究課題名  「造血器悪性腫瘍におけるクローン性進化の分子メカニズムの解明と克服戦略の開発」</p> <p>代表研究者 所属・氏名  京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 黒田純也  京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 古林 勉</p> <p>資金的関与（獲得資金等）  文部科学省科学研究費助成事業  日本医療研究開発機構革新的がん医療実用化研究事業  国立がん研究センター研究開発費</p>

【論文概要】

(1) 研究の背景

染色体異常や遺伝子の異常は、がんの発生とクローン性進化の根幹を担うイベントです。がん細胞は一つの細胞の中に多くの染色体異常や遺伝子異常を同時に有し、その中には癌の発生や悪化を直接的に促進するものと(ドライバー変異)、機能的な意義の乏しいもの(パ

ッセンジャー変異)が混在します。そして、こうした多くの異常は、最初から全てががん細胞内に存在するわけではなく、最初に“創始者変異”と呼ばれる一つの異常が細胞に加わることでがん細胞の元になるクローンが発生し、これに加えて、細胞が増えたり生き残ったりするのに都合な”ドライバー”として働く付加的・二次的な染色体異常や遺伝子異常が経時的・段階的に加わります。より悪性度の高いクローンが派生・増殖することで「がん」として成立し、さらに、より高悪性度で治療抵抗性のサブクローンが発生するという、がんの病態形成の過程が明らかになってきました。また、遺伝子変異が生じるメカニズムについても、多くのことが明らかになってきています。しかしながら、がん細胞の染色体異常の獲得過程については、まだまだ未知の領域です。

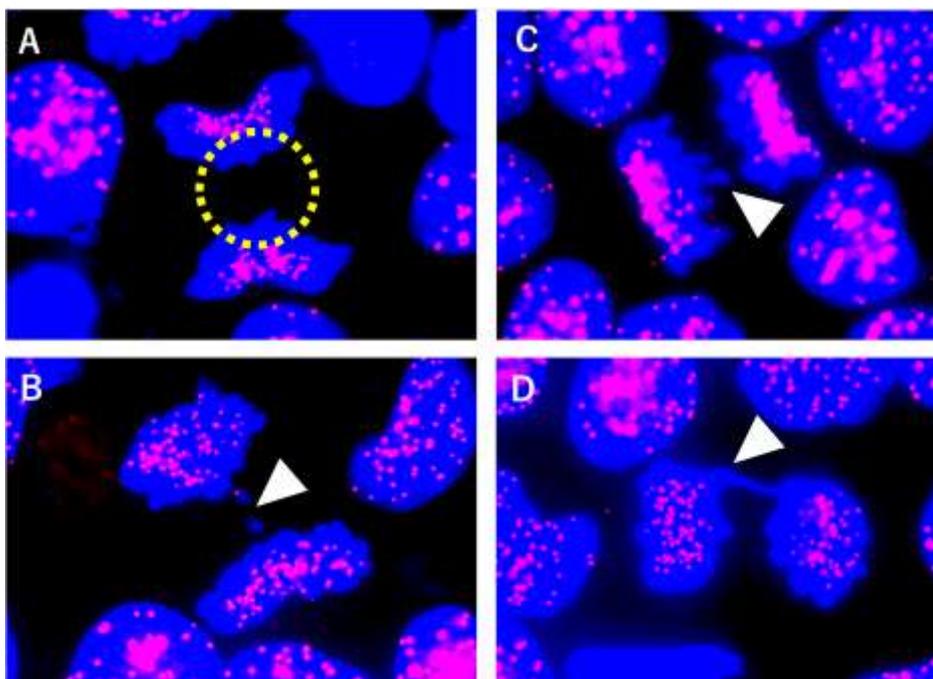
一つの染色体には、多くの重要な遺伝子が含まれていますので、本来、染色体異常が生じた細胞は生き残ることも増えることも困難であり、細胞死に陥るはずですが、なぜ、がん細胞では染色体不安定性が高度であり染色体異常が生じるのか、なぜ染色体異常を獲得した細胞が生き残り、むしろ、高度悪性形質を有する細胞として増殖優位性を獲得しうるのかは、「がんのバイオロジー」を理解するための重要な課題として残されてきました。

多発性骨髄腫は血液腫瘍の中で2番目に多い疾患であり、高齢化社会において有病率は増加の一途にあります。近年、治療薬の進歩は目覚ましいものがありますが、従来、極めて難治性であり、今も完治を得ることは容易ではなく、予後の改善をもたらす治療戦略の開発が求められています。骨髄腫では、染色体異常の獲得が初期の病態形成と悪性形質の高度化の両者において極めて重要ですが、そのメカニズムには不明点が多く残されてきました。特に再発状態や、治療抵抗性獲得状態など難治状態では、治療初期には認めなかった高度の染色体異常が獲得されていることがしばしばであることから、クローン性進展によって病態悪化をもたらす染色体異常の獲得機序そのものを明確にし、その克服戦略が確立できれば、疾患悪化を抑制することが出来る可能性があるものと期待されてきました。

## (2) 研究の概要

一つの細胞が二つの細胞に分裂することで細胞は増殖します。この時、新しい細胞には元の細胞と同じ量、同じ質の染色体が等しく分配される必要があるため、細胞分裂前には染色体は倍に増加し、これが正しく二等分されるために多くの細胞分裂制御分子が協調的に働くことが重要です。BUB1は、本来、そのような過程で重要な役割を果たす有糸分裂チェックポイント分子なのですが、本研究では、多発性骨髄腫において、病勢進行とともにBUB1が正常の数倍以上に過剰発現し、むしろ、細胞分裂における染色体分配エラーを許容すること、ならびにそうした細胞のクローン性増殖を促進することが明らかになりました。つまり、BUB1は適度の発現レベルであってこそ正しく機能することが可能であり、過剰発現すると、むしろ染色体不安定性の亢進によって、より高度悪性形質を有する腫瘍細胞の発生に一役買ってしまうことが判明したわけです。

これらの成果は、多発性骨髄腫の多段階進展、クローン性進化の分子メカニズムの一端を明らかにした点で重要であり、BUB1、ならびに関連分子の制御が、疾患の高度悪性を防ぐ突破口となる可能性が示されたものと期待されます。



A. 細胞分裂に際して染色体は紡錘体の2極に均等に分配されており、新しい2つの細胞の間に取り残された染色体が認められない(図中、円内)。これにより、親細胞と同じ染色体を有する娘細胞が二つ誕生する。がん細胞でも、多くはこうした形式で細胞分裂が進行する。

B-D. 染色体の分配に際し、2つの細胞の間に染色体が取り残されたり(B: lagging)、切断されたり(C: break)、連結したままになったり(D: bridge)する染色体分配エラーが起き、新たな二つの細胞への染色体分配不均衡が生じる結果、異なる染色体異常を有する新たなクローンが誕生する。

BUB1を過剰発現した骨髄腫細胞では、こうしたエラーが増加する一方、BUB1発現を正常レベル近くまで抑制すると、こうしたエラーが減少する。

<研究に関すること>

血液内科学 教授 黒田純也

電話：075-251-5740

E-mail: junkuro@koto.kpu-m.ac.jp

<広報に関すること>

広報センター [事務局：企画・研究支援課] 土屋

電話：075-251-5804

E-mail: kouhou@koto.kpu-m.ac.jp