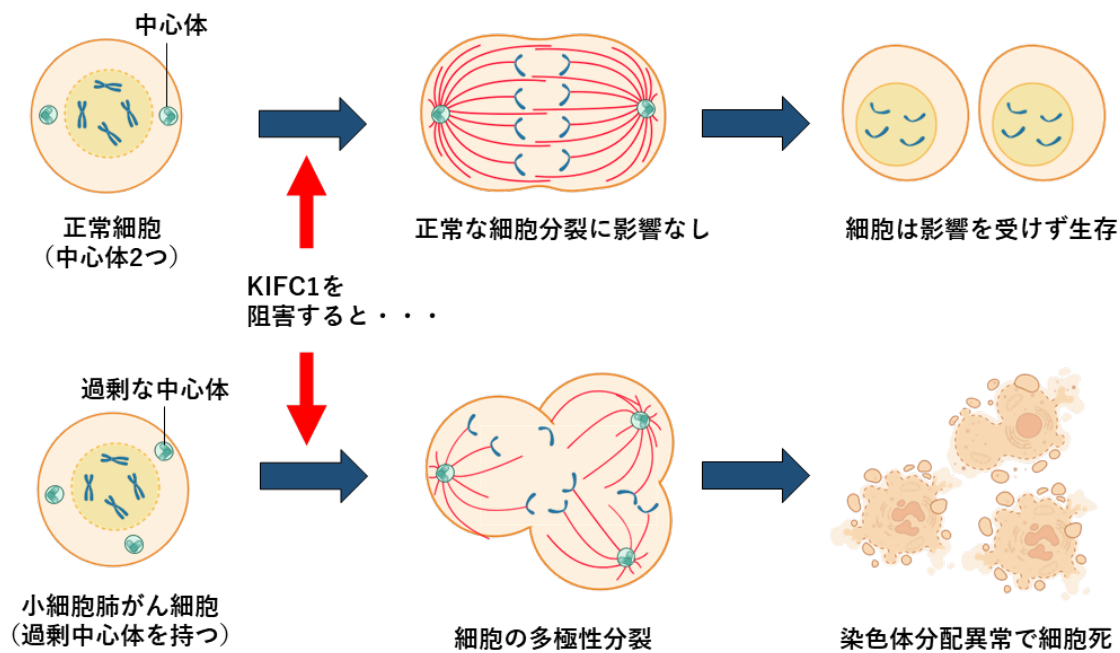


## 治療薬に乏しい小細胞肺癌への新たな治療戦略を見出す ——がん細胞特有の過剰な中心体に着目——

### 発表のポイント

- ◆小細胞肺癌細胞は過剰な中心体を高頻度で有しており、KIFC1 阻害が、がん細胞の分裂（増殖）に必要な過剰中心体の二極への収束を阻害し、多極性分裂を介した選択的細胞死を誘導することを、臨床検体、培養細胞系および動物モデルで明らかにしました。
- ◆小細胞肺癌において、がん細胞特異的な過剰中心体を治療標的とする戦略はこれまで報告されていませんでした。
- ◆治療選択肢が限られ予後不良である小細胞肺癌に対し、がん細胞特異的な脆弱性を標的とする新たな治療戦略の基盤を提示するものであり、今後の創薬研究への貢献が期待されます。



がん細胞の特性である過剰中心体収束を治療標的とする。

### 概要

東京大学大学院医学系研究科の川上正敬講師、鹿毛秀宣教授、中川夏樹（医学博士課程：研究当時）、戸田嶺路（医学博士課程）らによる研究グループは、小細胞肺癌（注1）においてモータータンパク KIFC1（注2）を阻害すると、がん細胞特有の過剰中心体（注3）の二極への収束が阻害され、細胞の多極性分裂（注4）が誘導されて選択的に細胞死が生じることを、培養細胞および動物モデルで明らかにしました。

中心体（注5）は通常2個に厳密に制御され二極性分裂（注6）を担いますが、がん細胞では中心体数の制御が破綻し、過剰中心体がしばしば存在します。過剰中心体を有するがん細胞は、分裂時にこれらの過剰中心体を二極に収束させることで分裂を成立させています。この収束が

阻害されると多極性分裂が生じ、染色体分配異常により細胞死に至ります（anaphase catastrophe（注7））。

本研究では、小細胞肺癌が他のがん種と比べて過剰中心体を高頻度に有し、これを治療標的として利用できる可能性を示しました。さらに、中心体が2個の正常細胞ではKIFC1阻害による細胞死はほとんど認められず、本戦略ががん細胞特異的な脆弱性を標的とするものであることが確認されました。

治療選択肢が限られる小細胞肺癌に対し、本成果は選択性の高い新たな治療・創薬戦略の基盤となることが期待されます。

## 発表内容

### <研究の背景>

正常細胞では中心体の数は厳密に2個に制御され、二極性の紡錘糸形成を介して正確な二極性細胞分裂が行われます。一方、がん細胞では中心体数の制御が破綻し、3個以上の過剰中心体がしばしば認められます。過剰中心体を有するがん細胞は、細胞分裂時に中心体を二極に収束させることで擬似的な二極性分裂を成立させています。この収束にはモータータンパクKIFC1が関与することが知られています。中心体収束が阻害されると多極性分裂が生じ、染色体分配異常を介して細胞死が誘導されます（図1）。

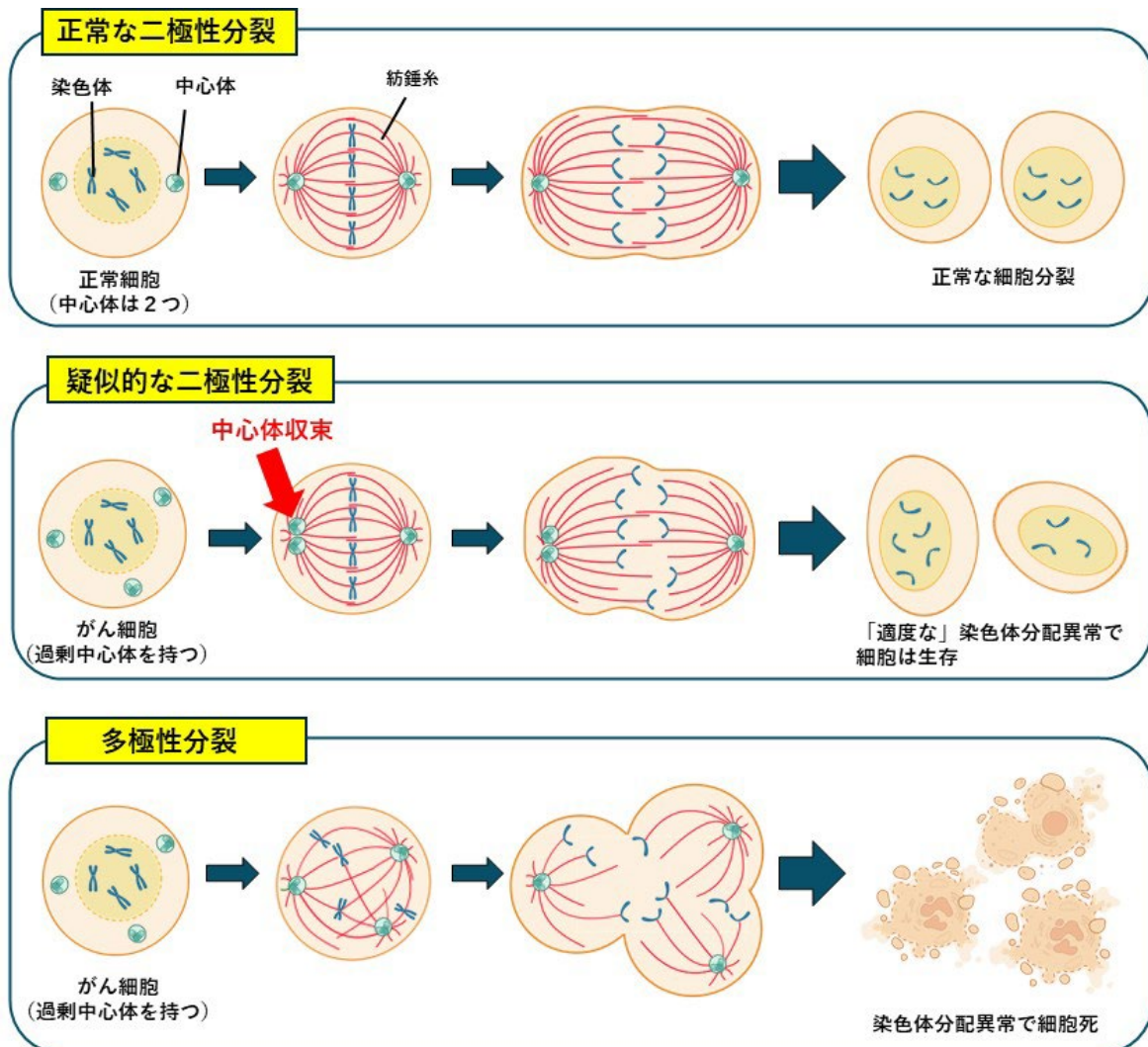


図1：中心体の状態による異なる細胞分裂のパターン

小細胞肺がんは治療選択肢が限られ予後不良であり、新規治療戦略の開発が求められています。ほぼ全例で p53 (TP53) (注 8) が不活性化していることから、中心体数制御異常を伴い過剰中心体の頻度が高い可能性が示唆されます。そこで本研究では、小細胞肺がんにおいて KIFC1 阻害により過剰中心体収束を標的とする治療戦略の可能性を検討しました。

<研究の内容>

公共データベース (CCLE (注 9)、GEO (注 10)) の解析により、小細胞肺がんでは KIFC1 発現が他のがん種より高いことを示しました (図 2、3)。臨床検体の免疫染色でも同様の傾向が確認されました。蛍光染色解析では、小細胞肺がん細胞株が正常気道上皮細胞や非小細胞肺がん細胞株と比べて過剰中心体を有する細胞の割合が有意に高いことが明らかとなりました (図 3)。

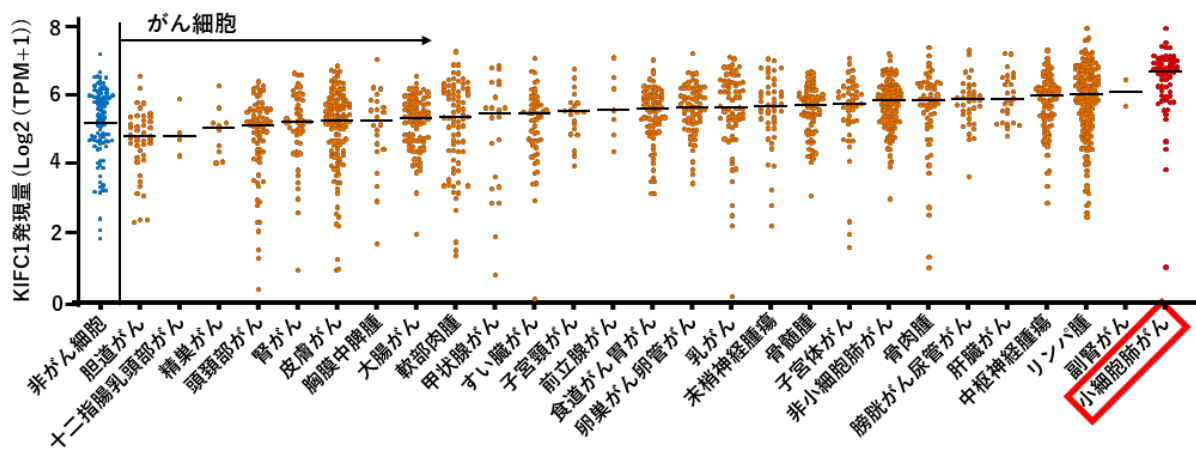


図 2 : 種々のがん細胞の KIFC1 発現量比較 (CCLE データベース)

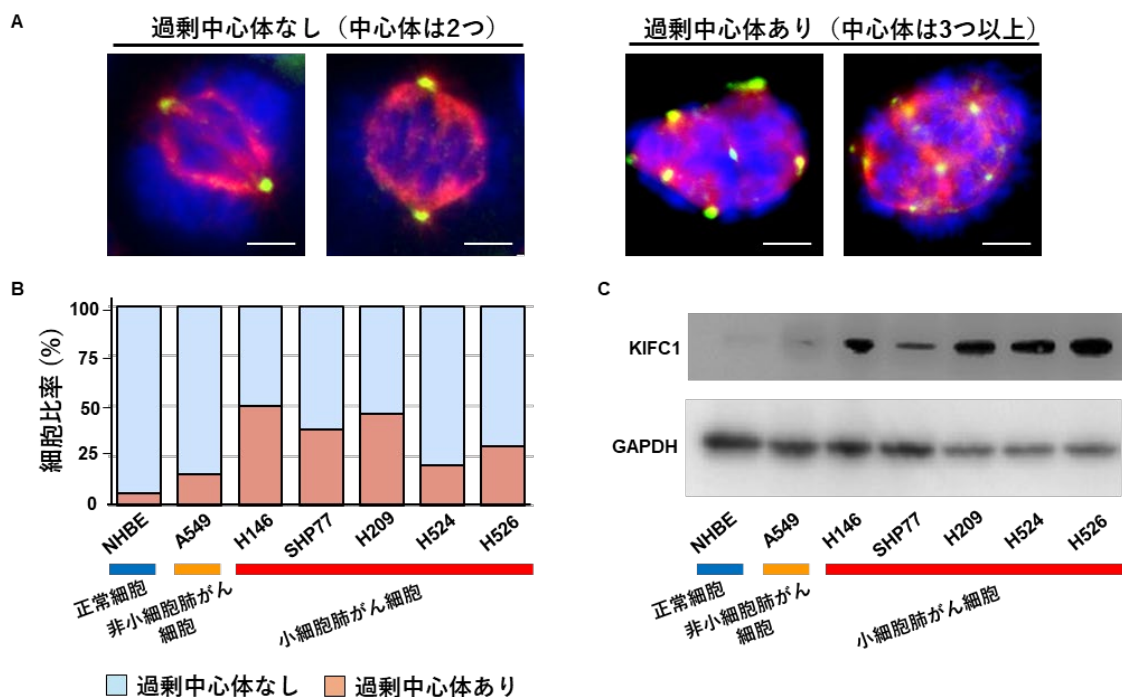


図 3 : A. 過剰中心体の有無による細胞蛍光染色代表写真(青 : 染色体、赤 : 紡錘糸、緑 : 中心体)、B. 細胞株の過剰中心体を有する割合の比較、C. 細胞株の KIFC1 タンパク発現の比較

小細胞肺癌細胞株で KIFC1 を阻害剤、siRNA (注 11)、CRISPR-Cas9 (注 12) により阻害すると、細胞増殖抑制、アポトーシス (注 13)、細胞周期停止 (注 14) が認められました。さらに、中心体収束が阻害され、多極性分裂を示す細胞が増加しました (図 4)。一方、正常気道上皮細胞では同様の変化は認められませんでした。これらの結果はマウス異種移植 (xenograft) モデル (注 15) でも再現され、KIFC1 阻害により腫瘍増大が抑制されました。さらに、治療後に摘出した腫瘍の免疫染色解析により、過剰中心体の収束を示す細胞が減少し、多極性分裂を呈する細胞が増加していることが確認されました (図 5)。

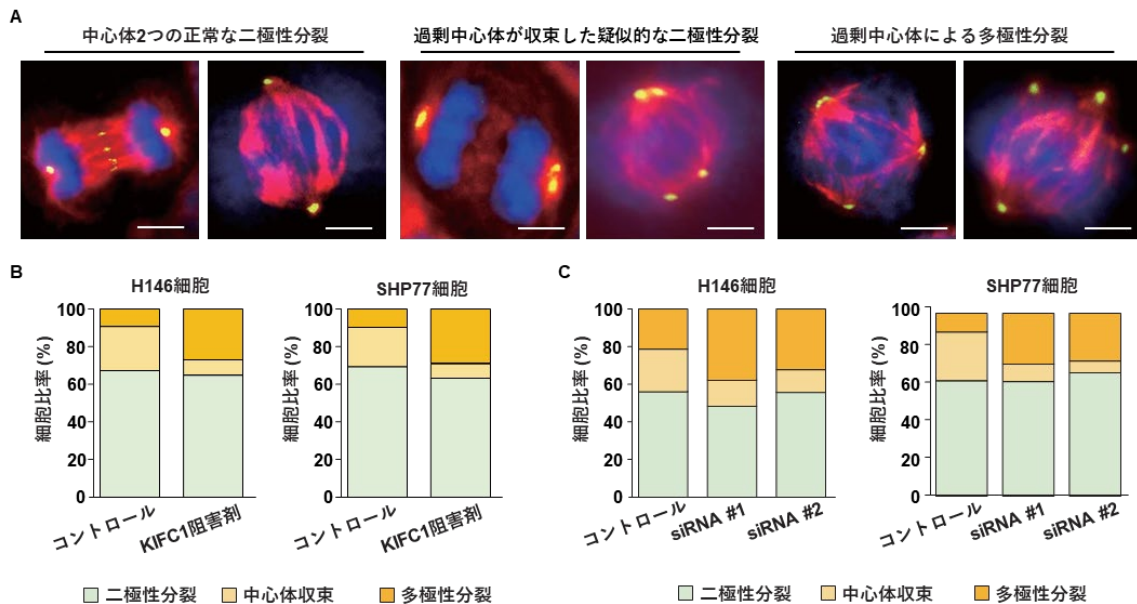


図 4: A. 過剰中心体とその収束有無による細胞蛍光染色代表写真(青:染色体、赤:紡錘糸、緑:中心体)、B, C. KIFC1 阻害による中心体収束、多極性分裂の比率変化

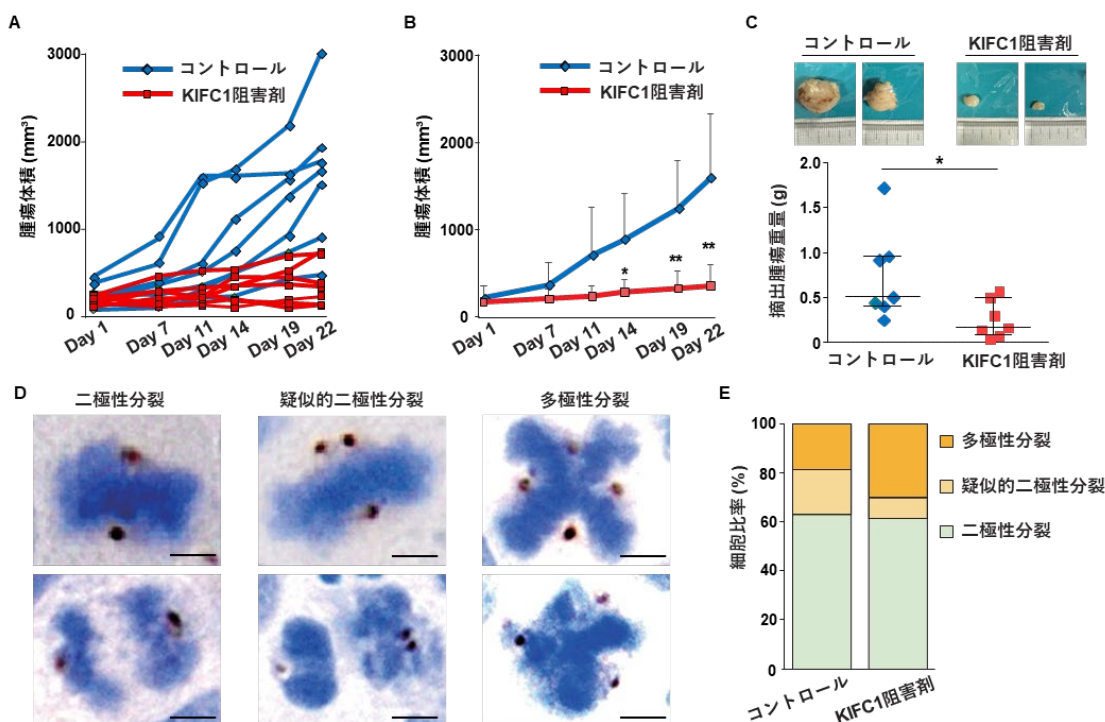


図 5: A, B, C. 小細胞肺癌のマウス xenograft モデルでの KIFC1 阻害剤の抗腫瘍効果、D, E. 摘出腫瘍内での中心体収束、多極性分裂の比率変化

以上より、小細胞肺癌では過剰中心体を高頻度に有し、KIFC1 阻害はその収束を破綻させることで多極性分裂を誘導し、がん細胞選択的に細胞死をもたらすことが示されました(図6)。本研究グループは、この中心体収束の破綻によって生じる分裂期の細胞死を「anaphase catastrophe」と提唱しています。

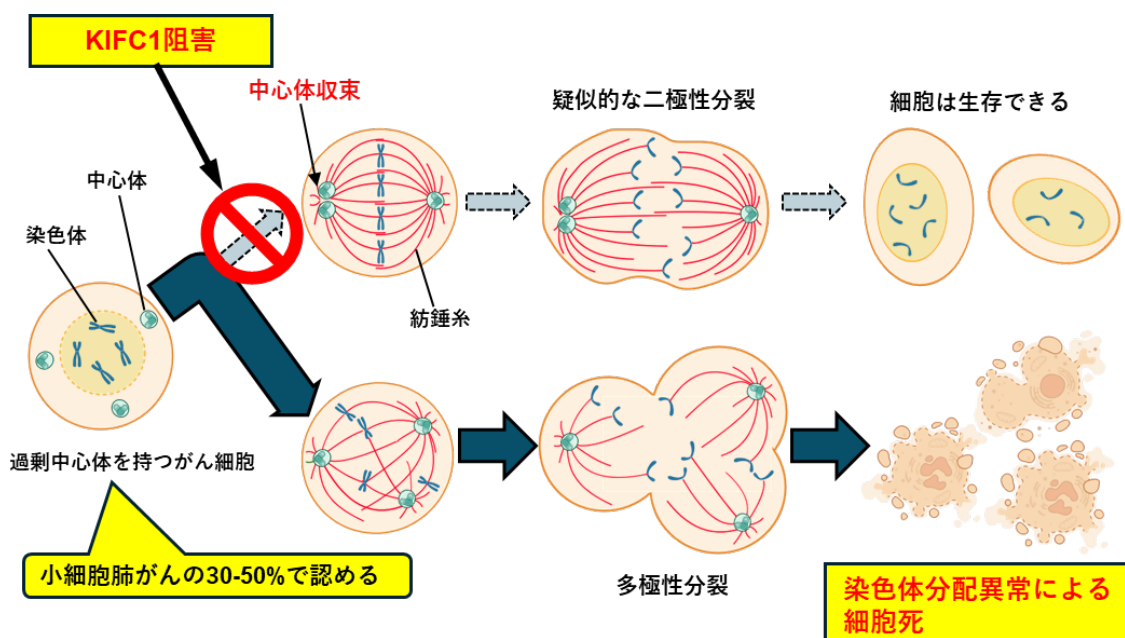


図6：KIFC1 阻害による過剰中心体収束を標的とした小細胞肺癌治療戦略のメカニズム

### <社会的意義・今後の展望>

本研究は、治療選択肢の乏しい小細胞肺癌に対し、過剰中心体というがん細胞特異的脆弱性を標的とする新たな治療概念を提示するものです。正常細胞への影響を抑えた選択的治療戦略につながる可能性があります。今後は患者由来モデルでの検証や、より特異性の高い KIFC1 阻害薬の開発を通じて、臨床応用への展開が期待されます。

なお、本研究は東京大学における動物実験審査委員会の承認のもと実施されました。

### 発表者・研究者等情報

東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学

川上 正敬 講師

兼：医学部附属病院 呼吸器内科 副科長

鹿毛 秀宣 教授

兼：医学部附属病院 呼吸器内科 科長

中川 夏樹 (医学博士課程：研究当時)

戸田 嶺路 (医学博士課程)

## 論文情報

雑誌名：JCI Insight

題名：Targeting KIFC1 to disrupt centrosome clustering and trigger anaphase catastrophe in small cell lung cancer

著者名：Natsuki Nakagawa#, Minemichi Toda#, Akiko Kunita, Masafumi Horie, Masakatsu Tokunaga, Hiroaki Ikushima, Mirei Ka, Takahiro Iida, Manabu Shigeoka, Yukinobu Ito, Takahiro Ando, Kousuke Watanabe, Yasunori Ota, Xi Liu, Ethan Dmitrovsky, Hidenori Kage, Masanori Kawakami\* (#：共同筆頭著者、\*：責任著者)

DOI：10.1172/jci.insight.199352.

## 研究助成

本研究は、科研費（課題番号：21H02776、24K02316）、高松宮妃癌研究基金、武田科学振興財団の支援により実施されました。

## 用語解説

（注1）小細胞肺癌

肺癌の一種で、がん細胞の増殖が非常に速く、転移しやすい特徴を持つ。化学療法や放射線治療に一時的に反応するものの再発が多く、治療選択肢が限られる予後不良のがんとされる。

（注2）KIFC1

細胞内で物質を移動させる働きを持つモータータンパクの一種。がん細胞では、過剰中心体を細胞分裂時に二極へ収束させる役割を担うことが知られている。本研究では、このKIFC1を阻害することで中心体収束を破綻させた。

（注3）過剰中心体

正常細胞では2個に制御されている中心体が、3個以上に増加した状態。がん細胞でしばしば認められ、細胞分裂の異常や不安定化の原因となる。

（注4）多極性分裂

細胞分裂の際に2つではなく3つ以上の極が形成され、染色体が不均等に分配される異常な分裂様式。多くの場合、細胞の生存が損なわれ細胞死につながる。

（注5）中心体

細胞分裂の際に染色体を正しく2つの細胞に分配するための中心的な構造。正常細胞では2個に制御されている。

（注6）二極性分裂

細胞が2つの極を形成し、染色体を均等に2つの娘細胞へ分配する正常な細胞分裂の様式。

（注7）anaphase catastrophe

過剰中心体を有するがん細胞で中心体の収束が破綻することにより、多極性分裂が生じ、染色体分配異常を介して細胞死に至る現象。本研究グループがこれまで提唱してきた分裂期細胞死の概念。

(注 8) p53 (TP53)

細胞の増殖を抑制し、DNA 損傷時に細胞周期停止や細胞死を誘導するがん抑制遺伝子。多くのがんで変異や不活性化が認められ、小細胞肺がんではほぼ全例で機能が失われている。

(注 9) CCLE

Cancer Cell Line Encyclopedia。多様ながん細胞株について遺伝子発現や遺伝子変異などの分子情報を網羅的に収集・公開している国際的データベース。

(注 10) GEO

Gene Expression Omnibus。米国国立生物工学情報センター (NCBI) が運営する、遺伝子発現データを中心とした公開データベース。研究者が登録したマイクロアレイや RNA 解析などのデータを検索・利用できる。

(注 11) siRNA

特定の遺伝子の発現を選択的に抑制する短い二本鎖 RNA 分子。標的とする遺伝子の mRNA を分解させることで、そのタンパク質の産生を低下させる研究手法として広く用いられている。

(注 12) CRISPR-Cas9

細菌由来の仕組みを応用したゲノム編集技術。特定の DNA 配列を狙って切断することで、標的遺伝子を破壊したり改変したりすることができる。

(注 13) アポトーシス

細胞が自らの遺伝的プログラムに従って秩序立って死ぬ現象 (プログラム細胞死)。不要または異常な細胞を排除する生理的機構であり、がん治療では重要な細胞死の形態の一つとされる。

(注 14) 細胞周期停止

細胞が分裂に至るまでの一連の過程 (細胞周期) の進行が途中で止まること。DNA 損傷などの異常が生じた際に、細胞増殖を抑えるために起こる制御機構の一つ。

(注 15) マウス異種移植 (xenograft) モデル

ヒト由来のがん細胞や腫瘍組織を免疫不全マウスに移植し、腫瘍の増殖や治療効果を評価する動物実験モデル。

## 問合せ先

<研究内容について>

東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学

(東京大学医学部附属病院 呼吸器内科)

講師 川上 正敬 (かわかみ まさのり)

<機関窓口>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：渡部、小岩井

Tel : 03-5800-9188 (直通) E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp