

研究課題名

頭頸部扁平上皮癌における染色体パッセンジャー複合体非依存的な Borealin-Survivin 相互作用がもたらす新たな機能

1. 研究目的と成果内容（800字程度）

わが国では、口腔癌の発生率は全癌の3%程度であるが、西アジア諸国では、全身に発生する癌の中で最も頻度が高く、世界で6番目に多いがんとして認識されている。また口腔という発生部位の特性から摂食・嚥下といった機能的損失、併せて審美的損失を引き起こし、担がん患者のQOL低下が著しいことが特徴の一つである。したがって、我が国を含めた世界的に口腔がんの効果的な治療法の開発は解決されるべき重要な課題であり、そのために口腔がんの分子基盤の確立が必須である。本研究では、がん細胞の基本的な特徴である細胞増殖の異常に深くかかわる細胞増殖関連遺伝子の中で、chromosome passenger complex (CPC) 構成因子に着目した。CPC 構成因子の1つである Survivin は、様々ながん腫で過剰発現が報告されており、間期の細胞質においてアポトーシス耐性能の獲得に寄与し、抗がん剤や放射線治療に耐性を持つことが報告されている。一方で、Survivin が核内に蓄積する症例も存在しており、臨床のステージ分類や悪性度に関連する可能性も報告されている。しかしながら、Survivin の核内蓄積の生物学的意義は未だ明らかとなっていない。そこで、本研究は Survivin の核内蓄積のメカニズムと機能解明を目的とした。

まず、The Cancer Genome Atlas (TCGA)より頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）症例のデータセットを取得し、解析を行ったところ、CPC 構成因子のうち、INCENPを除く3つの構成因子の mRNA の発現が正常組織と比較して過剰発現することを見出した。そこで、HNSCC 細胞株を用いて、構成因子それぞれの過剰発現がほかの構成因子に与える影響を検討した。その結果、Borealin の過剰発現によって、Survivin タンパク質の安定化が引き起こされることが明らかとなった。加えて、安定化した Survivin がクロマチン分画に蓄積することを見出した。この現象は、Survivin との結合領域を欠く Borealin の欠損変異体では観察されなかったことから、Borealin-Survivin の相互作用依存的な現象であることが明らかとなった。

次に、Borealin-Survivin 複合体の機能を明らかにするため、Borealin や Survivin をノックダウンした HNSCC 細胞株を用いて、RNA-seq 解析を行なった。発現変動遺伝子を検出し、Gene Ontology 解析により機能の推定を行ったところ、Borealin と Survivin のいずれのノックダウンにおいても角化分化や自然免疫系の活性化を認めた。最近、Survivin は転写因子と複合体を形成し、遺伝子発現を転写レベルで調節する可能性を有することが報告されており、Borealin-Survivin 複合体も転写因子と複合体を形成し、転写レベルで角化分化因子や自然免疫系の遺伝子発現を抑制すると仮説を立てた。*in silico* 解析を併せて検討した結果、転写因子である TCF12 が候補として挙げられた。HNSCC 細胞株を用いて、TCF12 のノックダウンを行ったところ、実際に角化分化マーカーの発現上昇が誘導された。

これらの結果より、Borealin-Survivin-TCF12 複合体が転写レベルで角化分化を抑制するという CPC 非依存的な新たな機能を見出した。

2. 自己評価

本年度は大学院最終年度であるため、論文の投稿を目的とし、研究活動を行った。前述したように、Survivin の核内蓄積のメカニズムは解明できたが、機能の解明は未だ不十分である。今後は、さらに詳細な機能とそのメカニズムに関して検討する必要がある。GO 解析から自然免疫系に影響を与える可能性を見出したことから、引き続き解析を行う計画である。また、本年度は学会発表を精力的に行い、賞を獲得できた。最終的にこれまでの結果の前半部分をまとめ、英文誌に論文を掲載することができた。今後とも研究活動に励んでいきたい。

3. 学会発表

①口腔扁平上皮癌における Survivin の核内蓄積がもたらす新たな機能、第 59 回日本口腔組織培養学会総会・学術大会、栃木県都賀郡、2023 年 11 月、俵 宏彰、常松 貴明、大塚 邦紘、牛尾 綾、石丸 直澄、口頭発表

②頭頸部扁平上皮癌における染色体パッセンジャー複合体非依存的な Borealin-Survivin 相互作用がもたらす新たな機能、第 65 回歯科基礎医学会学術大会、東京都千代田区、2023 年 9 月、俵 宏彰、常松 貴明、大塚 邦紘、牛尾 綾、石丸 直澄、口頭発表

③染色体パッセンジャー複合体構成因子 Borealin-Survivin 相互作用は頭頸部扁平上皮癌の代謝を制御する、第 34 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会、大阪府吹田市、2023 年 8 月、俵 宏彰、常松 貴明、永尾 瑠佳、松澤 鎮史、大塚 邦紘、牛尾 綾、石丸 直澄、ポスター発表

④染色体パッセンジャー複合体構成因子 Borealin-Survivin 相互作用は頭頸部扁平上皮癌の代謝を制御する、第 112 回日本病理学会総会、山口県下関市、2023 年 4 月、俵 宏

彰、常松 貴明、福田 一稀、永尾 瑠佳、佐藤 真美、大塚 邦紘、牛尾 綾、石丸 直澄、
口頭発表

4. 論文

The non-canonical function of borealin, a component of chromosome passenger complex, promotes glycolysis via stabilization of survivin in squamous cell carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2024, 706:149741. **Tawara H**, Tsunematsu T, Kitajima S, Nagao R, Matsuzawa S, Otsuka K, Ushio A, Ishimaru N.