

世代を超えたゲノムの安定維持のために、真核生物の染色体 DNA 複製は、一回の細胞周期につき一度だけ (Once per Cell Cycle: 以下 OCC 制御) 起こるように厳密な制御を受けている。この制御の破綻は、直接的な細胞死あるいはゲノムの不安定化による細胞がん化につながると考えられるが、その詳細は不明なままである。出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* は、真核生物の中で染色体 DNA 複製のメカニズムが最もよく理解されている系であり、出芽酵母を用いて、OCC 制御の破綻がどのような結果をもたらすのかを解析した。OCC 制御の破綻は DNA の過剰複製となり、ほとんどの細胞は致死となる。この時、わずかに生き残ってくるサバイバー細胞が現れるが、それらの染色体構成はがん細胞のように異常になる。このような異常な染色体は、娘細胞に正確に分配不能となった DNA の 2 本差切断等により生じてくると思われるが、その過程は不明なままである。DNA 2 本差切断が生じた際には、細胞はそれを検知して DNA ダメージ応答 (DNA damage response: DDR) 経路を活性化し、修復反応を行う。この経路に関わる種々の変異を用いて OCC 制御を破綻させたところ、驚くべきことに、DDR 因子の欠損は過剰複製誘導後の細胞生存率に大きな影響を与えないことがわかった。このことはこれまでに知られている DDR 経路が、過剰複製に対しては無力であることを示している。過剰複製に対する細胞応答についてさらなる知見を得るため、サバイバーの染色体解析や、細胞応答のライブ観察を試みている。