

世代を超えてゲノムを安定に維持していくために、真核生物の染色体 DNA 複製は 1 回の細胞周期につき 1 度だけ起きるように厳密に制御されている。この制御の破綻は、強力な遺伝毒性につながるため、細胞生存率の著しい低下や細胞のがん化につながると考えられている。我々はこの「1 細胞周期につき 1 度だけの DNA 複製」制御が破綻すると何が起きるのかを、細胞周期の G1 期に時期尚早な複製を人工的に誘導可能な出芽酵母を用いて解析を行ってきた。その結果、i) G1 期に複製誘導すると、その後の S 期でも再び複製が起きるため、細胞は最終的に過剰複製した DNA を持つこととなり、ii) 大幅な細胞生存率の低下が起きること、iii) またこの際、少数のサバイバー細胞が現れるが、それらは高頻度にゲノム不安定性を示すことがわかっていた¹。そこで私はこのゲノム不安定化細胞がどのような過程を経て生じてくるのかを理解することを目的として解析を行った。

過剰複製を誘導した細胞では、S 期以降にチェックポイントキナーゼ Rad53 のリン酸化や、チェックポイントクランプ 9-1-1 複合体のサブユニットである Ddc1 の集積が生じることから、DNA 二本鎖切断 (double strand break : DSB) が生じていることが強く示唆されている¹。そこで、DSB 修復経路である相同組換えと非相同末端結合において中心的な役割を果たす、*RAD51*, *RAD52*, *YKU70* を欠損した細胞を用いて過剰複製を誘導したところ、驚くべきことに、これらの有無は細胞生存率には影響を与えないことがわかった。一方、これらの欠損株から得られるサバイバークローンが示す染色体異常のパターンは、一定の傾向を示すことが分かった (図)。このことは、過剰複製を誘導した細胞においても DSB 修復経路は正常に機能しているものの、最終的な生存率には寄与できていないことを示すものと考えている。さらに、チェックポイント経路をはじめとする種々の DNA ダメージ応答経路に関わる因子まで範囲を広げて、同様の解析を行ったが、これまでにその存在が過剰複製後の細胞生存率に寄与できるものは見出せなかった。

以上の結果は、一旦過剰複製が起きてしまうと、細胞が備える DNA ダメージ応答経路では、生存可能な状態の染色体構成に戻すことが非常に困難であることを示している。このことは、逆説的に「1 回の細胞周期につき 1 度だけの DNA 複製」という制御の重要性を示していると考えられる。

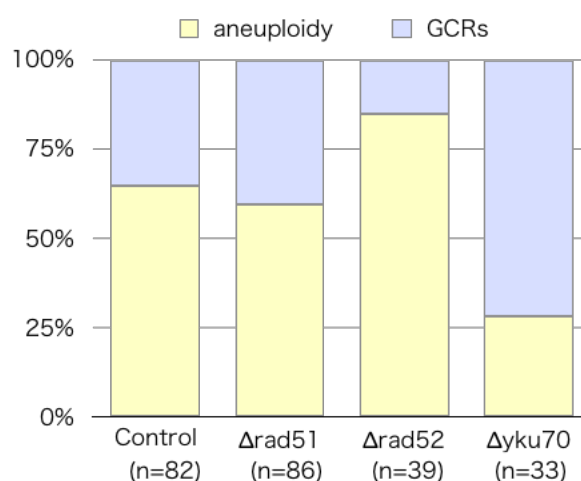


図 サバイバークローンで異常が見られた染色体 (全数 : n) のうち、異数性 (aneuploidy) と転座・欠損等に代表される gross chromosome rearrangements (GCRs) の割合を示した。