

染色体異数性は生物種ごとに厳密に規定された染色体の数に異常が生じることであり、ダウン症候群患者の細胞や固形がん細胞はヒトにおけるその一例である。染色体異数性はタンパク質合成系や分解系に負荷がかかることで細胞に悪影響を引き起こすと考えられている。しかしその影響の系統的な理解は未だ十分に得られているとは言えない。

染色体異数性は2つに分類して考えることができる。1つは細胞分裂を通して核型の安定した慢性の染色体異数性、もう1つは細胞分裂を通して核型の不安定な急性の染色体異数性である。当研究室では、分裂酵母細胞において均等な染色体分配に必須なセントロメア領域を染色体上から切り出すことで任意の染色体において急性の染色体異数性を誘導することが可能なセントロメア破壊アッセイを樹立した。そしてこれまでに、セントロメア破壊アッセイによって急性の染色体異数性が誘導された一部の細胞において大規模な染色体再編成が生じることを見出している。本研究では、このような染色体再編成が引き起こされる細胞応答経路を明らかにするために急性の染色体異数性に対する細胞応答の解析を行なった。

まず初めに、セントロメア破壊アッセイを用いて急性の染色体異数性細胞における遺伝子発現の解析を行った。すると、急性の染色体異数性細胞では異数化した染色体上に存在する遺伝子の発現に変化が生じないという結果が得られた。この結果は、染色体異数性の急性期における細胞応答は異数化した染色体上の遺伝子発現とは無関係である可能性を示唆している。当研究室のこれまでの先行研究により、急性の染色体異数性細胞においてミトコンドリア関連遺伝子の発現がどの染色体の異数性においても普遍的に上昇していることが見出されている。異数化した染色体に由来する遺伝子発現とは無関係な細胞初期応答にミトコンドリアが関わっている可能性を検討するため、本研究では次に、急性の染色体異数性細胞におけるミトコンドリア形態の蛍光顕微鏡観察を行なった。すると急性の染色体異数性細胞ではミトコンドリア形態に激しい変化が確認された。このミトコンドリア形態をミトコンドリアの形成するネットワーク構造に着目し、より詳細に解析した結果、どの染色体の急性の異数性においても普遍的にミトコンドリア構造の断片化とダイナミクスの減少が引き起こされていることが明らかになった。続いて、急性の染色体異数性細胞でミトコンドリア形態の変化が生じる機序の解明を進めた。急性の染色体異数性では細胞毒性を持った活性酸素種（ROS）の蓄積が確認されている。ROSがミトコンドリア形態に影響を及ぼしている可能性を検討するため、ROSの還元剤であるN-アセチルシステイン（NAC）を添加した培養条件下で同様の観察を行なった。NAC添加時にもミトコンドリア形態の激しい変化が確認されたことから、急性の染色体異数性細胞におけるミトコンドリア形態変化はROSの蓄積によるものではなく異数性によって直接的に引き起こされていると結論付けた。さらに急性の染色体異数性細胞で観察されるミトコンドリア構造の断片化とミトコンドリア機能低下の関与を調べるため、ミトコンドリア阻害剤アンチマイシンA（AA）存在下で同様の観察を行なった。すると、AA曝露細胞でも急性の染色体異数性細胞と同様のミトコンドリア構造変化が生じることが判明し、ミトコンドリア構造の断片化はミトコンドリアの不活性化と相関することが明らかになった。

これらの結果は、セントロメア破壊によって引き起こされる染色体再編成には急性の染色体異数性が直接的に引き起こす普遍的なミトコンドリア形態の変化と、それに伴う活性の変化が重要な役割を担っている可能性を示唆している。