



Title	染色体を安定に維持する監視機構
Author(s)	中西, 真
Citation	癌と人. 2006, 33, p. 20-21
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23715
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

染色体を安定に維持する監視機構

中 西 真*

我々の細胞は、形・大きさ・性質等の情報を核内の染色体に安定に維持しています。癌細胞においてはこの染色体安定化維持の機構が破綻することにより形状・性質が変化し、無秩序な増殖能を獲得すると考えられています。細胞は増殖するに当たり、DNA複製と染色体分配という2つの事象を繰り返しますが、これらの事象を時空的に連動する分子機構についてはほとんど分かっていません。細胞周期においてこの2つの事象を厳密に連動することは、染色体を安定に維持する上で最も重要なことです。細胞周期の進行は酵母から哺乳動物細胞に至るまで、類似の分子基盤により制御されていることが明らかとなり、染色体DNA安定維持の機構も保存されていると考えられています。ごく最近、酵母においてDNA複製と染色体分配を連動するのに作用していると考えられている遺伝子の破壊により、癌細胞に見られる広範な染色体変化、すなわち巨大欠失・転座・融合等が認められ、この連動制御の不備が哺乳動物細胞における癌化に重要な役割を果たしていることが示唆されました。しかしながら、本当にDNA複製と染色体分配との間の時空的制御が癌発症に関与しているかどうかは、この時空的制御の不備が実際に哺乳動物細胞において如何なる表現型を示すのか？また本当に個体レベルで癌を誘導するのかを検証しなければなりません。

これらの観点から、我々は Chk1 および Chk2 という2つのチェックポイントキナーゼに着目して研究を進めています。これらのチェックポイ

ントキナーゼは酵母において細胞周期チェックポイント、すなわちDNA損傷存在下、あるいはDNA複製阻害下において細胞分裂期進行を停止する機構に重要な役割を果たしていることが分かっています。当初、Chk1のノックアウトマウスを作製して解析したところ、胎生期のごく初期に致死であることが明らかとなり、詳細な解析が不可能でした。今回この点を解決するためにコンディショナルな Chk1 欠損細胞を作製し、Chk1 欠損がもたらす染色体不安定性の本体とその分子基盤を明らかにしました。Chk1 欠損細胞は顕微鏡下での蛍光強度解析から、DNA複製の完了以前に染色体分配を開始する、すなわち分裂破局を引き起こしていました。Chk1 欠失により誘導される細胞周期分裂期制御因子群の変化を解析したところ、Cdc2分子の15番目のチロシン残基のリン酸化が大きく抑制され、その結果サイクリンB-Cdc2のキナーゼ活性が大きく増加していました。

一方、TUNEL染色法により分裂破局による細胞死はアポトーシスであることが示され、また生化学的解析からミトコンドリアを介したカスパーゼ依存的経路により制御されていることが明らかとなりました。Chk1 欠損が如何なる経路によりカスパーゼを活性化しているかを調べたところ、Chk1 欠損によりS期特異的にDNA損傷が誘導されること、またこのDNA損傷はATM/ATR-Chk2-p53により制御されるDNA損傷チェックポイント機構を活性化させることを見出しました。興味深いことに、分裂破局により誘

導される細胞死は ATM および ATR のノックダウンにより強く抑制されること、また機能的 p53 の存在に依存していることが分かりました。以上の結果から、分裂破局による細胞死は、DNA 複製完了以前に活性化されたサイクリン B-Cdc2 により引き起こされた DNA 損傷が引き金となり、DNA 損傷チェックポイントの活性化からカスパーゼの活性化が誘導されてアポトーシスが起こったものと考えられました。これらの結果から、哺乳動物細胞において Chk1 は DNA 複製と染色体分配の運動に必須の遺伝子であり、Chk1 機能不全により広範な染色体変化が誘導され細胞死に至るものと考えられました。癌細胞においては

ATM/ATR-Chk2-p53 経路が高率で変異していることが知られており、Chk1 経路と p53 経路の両方の機能不全により広範な染色体変化を持つ癌細胞への悪性化が促進されるのではないかと予想されました。今後この仮説につき、個体レベルでの癌発症率を解析して検証していきたいと考えています。

最後になりましたが、(財)大阪癌研究会より平成 16 年度一般学術研究助成を賜りましたことを深く感謝致します。

*名古屋市立大学大学院医学研究科代謝細胞生化学
平成 16 年度一般学術研究助成金交付者