

## 遺伝情報を守るメカニズムを発見 —DNA を素早くコピーすることが遺伝情報の安定な維持に大切—

### 1. 発表者：

後藤 真由子（東京大学大学院理学系研究科 博士課程 2 年）

佐々木 真理子（東京大学定量生命科学研究所 ゲノム再生研究分野・助教）

小林 武彦（東京大学定量生命科学研究所 ゲノム再生研究分野・教授）

### 2. 発表のポイント：

- ◆生物の設計図である DNA のコピー（複製）開始頻度に関わる因子が、遺伝情報の安定維持に重要であることを発見しました。
- ◆DNA 複製は適切な間隔で効率よく開始されなければならないことの重要性が、証明されました。
- ◆今後 DNA の複製開始頻度の調整機構が解明されれば、がんの発生メカニズムやがん化を防ぐ方法の開発に繋がるのが期待されます。

### 3. 発表概要：

細胞が増える時には、事前に DNA（注 1）を正確にコピー（複製）し、複製された DNA を娘細胞に分配します。DNA の遺伝情報を短時間でコピーするために、細胞は DNA 上の多くの場所から複製を始めます。DNA 複製過程で異常が起こると、誤った遺伝情報が娘細胞に受け渡され、がんや様々な病気の発症につながります。東京大学定量生命科学研究所の小林武彦教授と佐々木真理子助教、後藤真由子大学院生は、細胞周期の進行、特に DNA 複製の開始を司る Clb5 タンパク質をもたない出芽酵母（注 2）の細胞では、リボソーム RNA 反復遺伝子（注 3、4）の一部が削られたり増幅したりして DNA が不安定（注 5）になることを発見しました。Clb5 タンパク質がないと、DNA 複製開始の頻度が減少し、複製開始点同士の間隔が長くなり、複製装置が長く移動する必要が生じます。そのため複製装置の停止などのトラブルに遭遇しやすくなることが明らかになりました。これらの発見から、細胞がどのようなメカニズムで膨大な遺伝情報を正確に複製し、がん化などを回避しているのかを明らかにすることができました。

### 4. 発表内容：

細胞には非常に長い紐状の DNA（注 1）が含まれており、その中に遺伝子と呼ばれる遺伝情報がコードされています。遺伝子には生命活動に必要な情報が含まれているため、ヒトの体を構成する数十兆個もの細胞すべてがまったく同じ遺伝情報をもつ必要があります。そのためには、細胞が分裂するごとに、DNA 情報を正確にコピー（複製）し、複製されてできた 2 本の DNA を 2 つの細胞に均等に分配する必要があります。これらの過程で異常が生じると、誤った遺伝情報が娘細胞に受け継がれ、がんや様々な疾患を引き起こす原因となります。

ヒトの DNA は 2 メートルもの長さがあるため、1 つの DNA 複製装置で全 DNA を複製しようとする膨大な時間がかかってしまいます。さらに、この DNA 複製装置が途中で停止してしまうと、複製されない領域ができてしまいます。そこで細胞は DNA 上の様々な場所から DNA 複製を開始させることによって、複製にかかる時間を短縮させるだけでなく、1 つの

DNA 複製装置が停止しても他の DNA 複製装置がバックアップするシステムをとります。さらに、DNA 上には複製期前半で複製される領域と後半で複製される領域とがあることもわかってきています。しかし、ヒトでは DNA 複製を開始する特定の DNA 配列が決定されておらず、DNA 複製開始が正常に起こらないような実験条件を作り出すことができません。そのため、DNA 複製開始頻度や複製タイミングが乱れた場合、どのような異常が生じるのかを調べることはできませんでした。

出芽酵母（注2）はヒトが持つ遺伝子のほとんどをもっていることから、ヒトでおこる生命現象を解析するための格好のモデル生物として用いられています。出芽酵母は、リボソーム RNA 遺伝子（注3、4）をコードする配列を 100 個以上もっており、これらが直列に並んでいます。今回、東京大学定量生命科学研究所 小林武彦教授らの研究グループは、Clb5 タンパク質という細胞周期の進行を司り、細胞を DNA 複製期に突入させるために必要な管理因子がなくなると、このリボソーム RNA 遺伝子の数が増えたり減ったりして DNA が不安定（注5）になることを発見しました。Clb5 タンパク質がなくなると、リボソーム RNA 遺伝子領域において DNA 複製が開始される頻度が下がり、1つの DNA 複製装置が移動しなければならない距離が長くなってしまい、DNA が不安定になることを見つけました。DNA 複製装置が移動する距離が長くなればなるほど、途中で複製装置が停止し、そこで DNA が切れたり異常を生じたりする可能性が高くなることを明らかにしました。

ヒトも Clb5 タンパク質と同様の機能を果たす cyclin B2 と cyblin B1 タンパク質をもっています。そして、がん細胞はこれらの因子の量が正常な細胞よりも増えていることが知られています。今回の成果から、cyclin B2 と cyblin B1 タンパク質の発現量の変化により DNA 複製のパターンが変化し、DNA 不安定化がおこることが原因で細胞ががん化するのではないかと予想されます。今後、Clb5 タンパク質の働きをさらに詳しく調べることによって、この因子がどのようなメカニズムで遺伝情報を正確に守り、がんや様々な病気にならないように自己管理をしているのかについて明らかにすることができると期待されます。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名： Molecular and Cellular Biology

論文タイトル： The S-phase cyclin Clb5 promotes rDNA stability by maintaining replication initiation efficiency in rDNA

著者： Mayuko Goto, Mariko Sasaki and Takehiko Kobayashi\*

DOI 番号： 10.1101/2020.07.06.190892

## 6. 問い合わせ先：

東京大学定量生命科学研究所 ゲノム再生研究分野

教授 小林 武彦（こばやし たけひこ）

TEL: 090-8457-1168、FAX: 03-5841-8472

E-mail: tako2015@iqb.u-tokyo.ac.jp

## 7. 用語解説：

（注1）DNA：細胞の中に含まれる紐状の物質で、4種類の異なる記号が並んでいます。この記号の組み合わせによって、遺伝情報を司る遺伝子がコードされています。

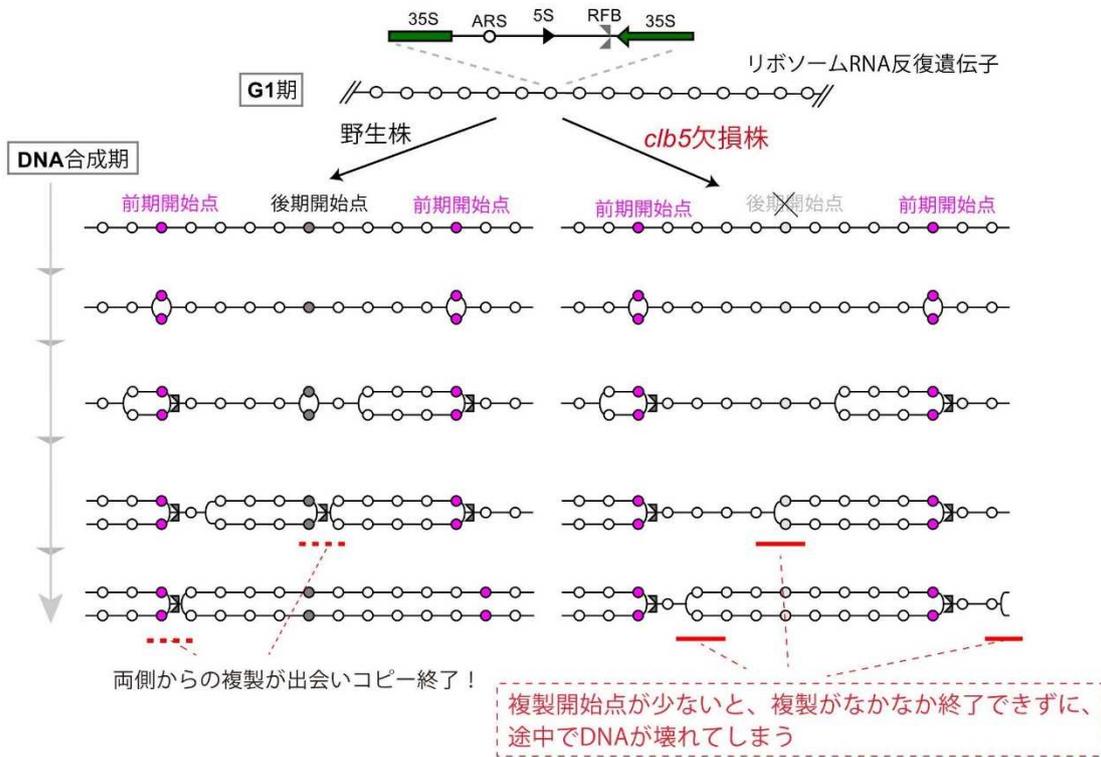
(注2) 出芽酵母：単細胞のカビ、キノコの仲間。パンの発酵、アルコール飲料、醤油など食生活に欠かせない生物で、ヒトを含む真核細胞のモデル生物としてもっとも研究されています。

(注3) リボソーム RNA 遺伝子：リボソーム (注4) の作用の中心を担う RNA 分子を作る遺伝子。リボソーム RNA は細胞の中の RNA 分子の半分以上をしめるため、その遺伝子も1つでは不足に、数百個が直列に並んで染色体上に存在しています。その繰り返し構造のため、こんがらがったり切れたりして傷が生じやすく、変異が起こりやすい、壊れやすい領域になっています。

(注4) リボソーム：遺伝情報を読み取ってタンパク質を合成する粒子。全ての生物が持つ、もっとも重要で基本的な装置の1つです。約80種類のリボソームタンパク質と反応の中心を担うリボソーム RNA からなります。

(注5) DNA の不安定化：体を構成するすべての細胞は、全く同じ配列、数、並び方のDNAをもつ必要があります。しかし、なんらかの理由でDNAの配列、数、並び方が変化する現象をDNAの不安定化と呼びます。がん細胞ではDNA不安定化が頻繁に起こることが知られています。

8. 添付資料：



リボソーム RNA 遺伝子は約 150 コピーが直列に並んだ反復遺伝子です。DNA 合成期には平均して 5 コピーに 1 つの割合で複製開始点が複製を開始します (左)。しかし *clb5* 欠損株では、その複製開始頻度が低下していました (右)。その結果、より長い距離を複製する必要が生じ、途中で複製が停止するリスクが高まります。複製が停止すると、そこで DNA が切れて壊れてしまうことがあります。それを避けるために、複製開始の頻度はきちんと調節されていることが大切です。