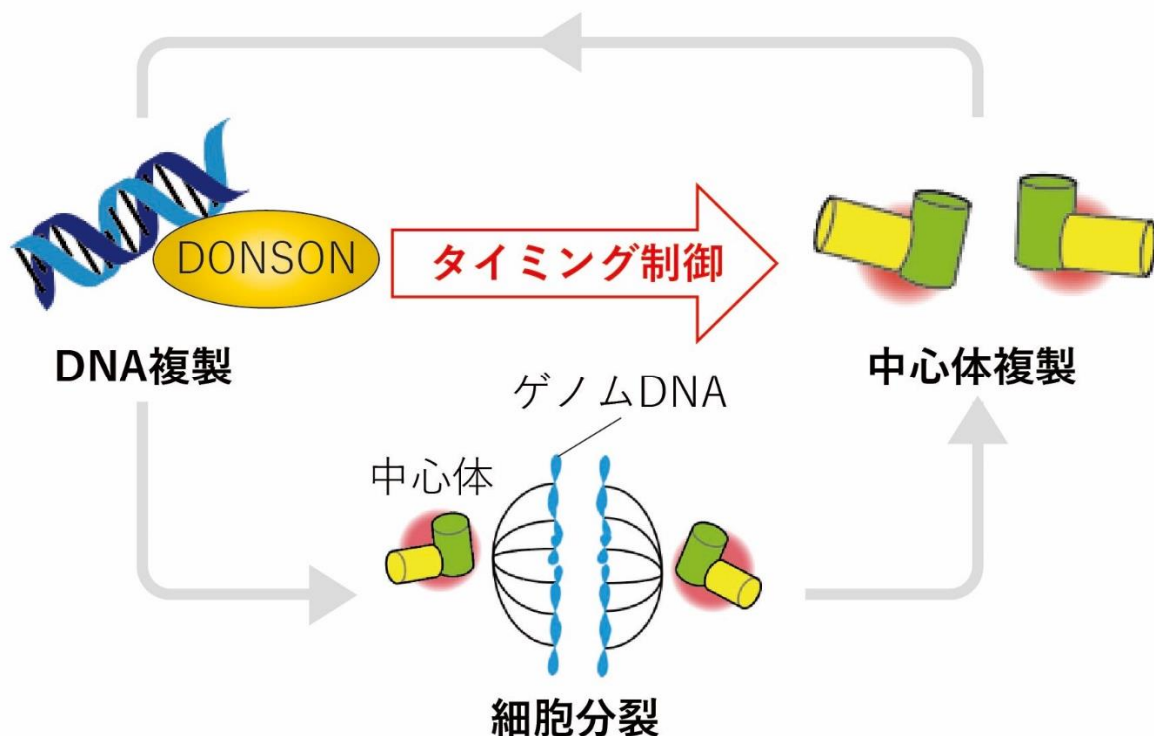


東京大学
科学技術振興機構 (JST)

細胞分裂を支える「二つの連動する複製」 —— 遺伝情報を正確に伝えるための空間横断的な制御機構の解明 ——

発表のポイント

- ◆ DNA複製と中心体複製という、細胞分裂に不可欠な二つの複製過程が綿密に連動することで、DNAの複製と分配という二つのプロセスが協調的に遂行されて、遺伝情報の正確な継承が保証されていることを解明しました。
- ◆ この機構において、DNA複製因子 DONSON が、DNA複製の開始・進行という二つのシグナルを中心体へ送ることで、娘細胞への DNA 分配を司る中心体の複製タイミングを適切に制御していることを明らかにしました。
- ◆ DONSON の遺伝子変異に起因する遺伝性小頭症などの疾患の診断や治療法への応用が期待されます。



DNA複製因子 DONSON による DNA複製と中心体複製の連動

概要

東京大学大学院薬学系研究科の松橋恭平大学院生（研究当時）、畠星治特任講師、北川大樹教授らの研究グループは、複製された DNA の正確な分配を保証するために、中心体（注 1）複製のタイミングが DNA 複製に連動して制御されていることを明らかにしました。

中心体は、細胞分裂時に紡錘体(注 2)の極を形成する細胞小器官です。複製されたゲノム DNA を二つの娘細胞(注 3)に正確に分配するためには、中心体が1細胞周期(注 4)に1回、適切なタイミングで複製される必要があります。本研究では、DNA複製因子 DONSON が、DNA複製と中心体複製という二つの複製過程を連動させることで、複製された DNA が娘細胞へ正確に分配されるのを保証していることを明らかにしました。さらに、この仕組みの破綻が、小頭症(注 5)という DONSON の遺伝子変異を原因とする神経系疾患の原因となる可能性を提示しました。本成果は、正確な細胞分裂を保証する新たな分子機構の解明につながるとともに、遺伝性小頭症を含む疾患の将来的な診断や治療戦略の構築に貢献することが期待されます。

発表内容

細胞分裂は、細胞が増殖を続けるために不可欠な生命現象です。この細胞分裂において、親細胞から娘細胞へと生命の設計図である遺伝情報が誤りなく継承されるためには、二つの極めて重要なイベントが精密に制御されなければなりません。一つは遺伝情報を担うゲノム DNA の複製であり、もう一つはその分配を物理的に司る中心体の複製です。

中心体の複製は「ライセンス」と「実行」という二つのステップから構成されており、DNA 分配が完了した後に次の細胞分裂への準備として行われます。もし、DNA 分配より先に中心体が複製されてしまい、その数が増加すると、染色体を牽引する紡錘体が多極化し、DNA の分配異常を引き起こします。しかし、これまで DNA 複製と中心体複製の間の連動性は明らかになっておらず、それぞれが独立して制御されていると考えられてきました。

本研究では、DNA 複製因子 DONSON が、DNA 複製の「開始」と「進行」という二つのシグナルを中心体に伝達することで、中心体複製の「ライセンス」(注 6)と「実行」(注 7)がそれぞれ適切なタイミングで生じるように制御していることを明らかにしました(図 1)。

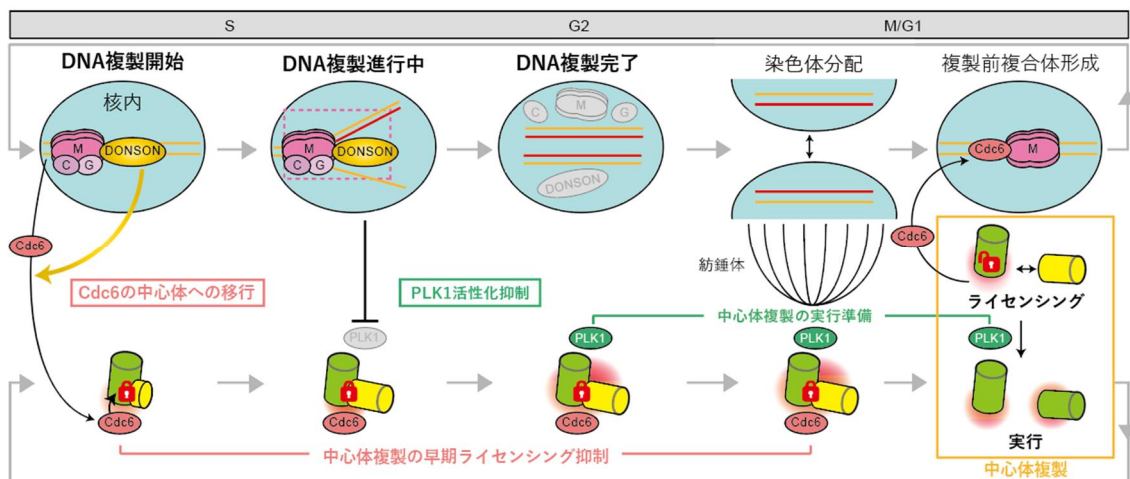


図 1 : DONSON が中心体複製を DNA 複製に連動させる機構

DNA 複製の開始と連動して、DONSON は DNA 複製準備因子である Cdc6 を DNA 複製起点から中心体へと移行させました。中心体に移行した Cdc6 は、中心体複製の「ライセンス」が早期に起こるのを防ぐブレーキとして機能していました。さらに DONSON は、DNA 複製が進行している間、DNA 複製の中核をなす CMG ヘリカーゼ複合体を安定化させ、その分解を防いでいることが分かりました。この CMG ヘリカーゼ複合体から中心体に送られるシグナルによって、中心体複製の「実行」を担う PLK1 キナーゼの早期活性化が抑制されていました。

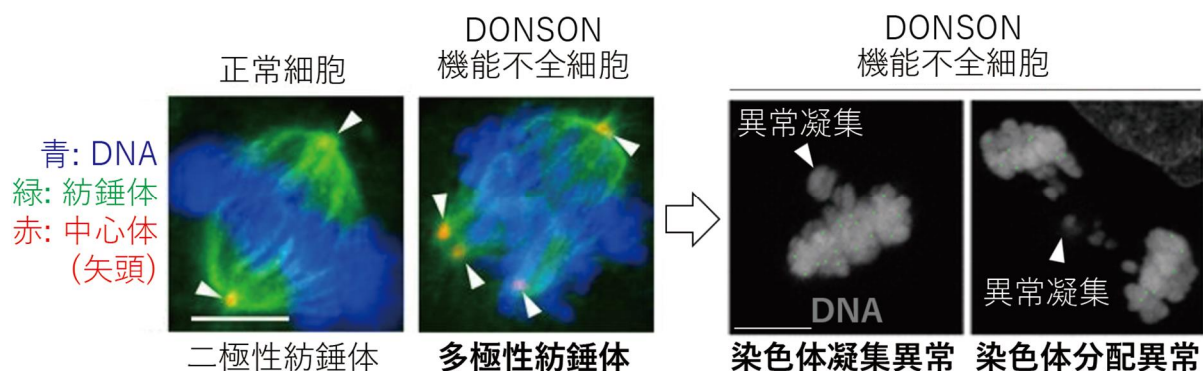


図 2 : DONSON 機能不全による中心体早期分裂が引き起こす細胞分裂異常

DONSON を発現抑制した細胞では、これら二重のブレーキが解除されるため、DNA が複製されている間に中心体の早期複製が起こり、その結果、分裂期では紡錘体の多極化に伴う細胞分裂の異常が高頻度で観察されました (図 2)。さらに、DONSON 遺伝子に変異を持つ小頭症患者由来の細胞においても、同様の中心体異常が確認されました。これは、本研究が解明した「DONSON を介した DNA 複製と中心体複製の連携メカニズム」の破綻が、疾患発症の直接的な原因である可能性を示唆するものです。本成果は、細胞周期制御の根源的な理解を深めるとともに、関連疾患の病態解明や新たな治療戦略の開発に貢献することが期待されます。

発表者・研究者等情報

東京大学

大学院薬学系研究科

松橋 恭平 研究当時：博士課程

伊藤 慶 研究当時：博士課程

長井 果穂 修士課程

真田 晃良 修士課程

渡辺 紘己 研究当時：特任研究員

工 風清 博士課程

福山 征光 講師

山本 昌平 助教

知念 拓実 助教

島 星治 特任講師

北川 大樹 教授

国立遺伝学研究所

豊田 敦 特任教授

バーミンガム大学

グラン スチュアート 教授

論文情報

雑誌名 : Nature Communications

題名 : The DNA replication machinery transmits dual signals to prevent unscheduled licensing and execution of centrosome duplication

著者名 : Kyohei Matsushashi, Kei K. Ito, Kaho Nagai, Akira Sanada, Koki Watanabe, Kasuga Takumi, Atsushi Toyoda, Masamitsu Fukuyama, Shohei Yamamoto, Takumi Chinen, Grant S. Stewart, Shoji Hata*, and Daiju Kitagawa*

DOI:10.1038/s41467-025-63002-3

URL:<https://www.doi.org/10.1038/s41467-025-63002-3>

研究助成

本研究は、JSPS 科研費（課題番号：18K06246、19H05651、20K15987、20K22701、21H02623、22H02629、22K20624、23K14176、23H02627、24K02174、24H02284）、JST 戦略的創造研究推進事業 CREST（課題番号：JPMJCR22E1）、同 戦略的創造研究創推進事業 さきがけ（課題番号：JPMJPR21EC）、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団、薬学研究奨励財団、小柳財団、かなえ医薬振興財団、加藤記念バイオサイエンス振興財団、内藤記念科学振興財団、中島記念国際交流財団、住友財団、稲盛財団、アステラス病態代謝研究会などからの支援を受けて実施されました。

用語解説

(注1)中心体

母中心小体、娘中心小体と呼ばれる、垂直に結合した二つの数百ナノメートルサイズの円筒型構造体を核とし、高密度のタンパク質複合体が取り囲んだ構造体。微小管形成中心とも呼ばれ、微小管を介して正確な染色体分配や細胞分裂、物質輸送などを駆動する。

(注2)紡錘体

細胞分裂の際に染色体を正確に娘細胞へ分配するための構造体であり、主に微小管で構成される。その両端は「極」と呼ばれ、微小管形成をつかさどる中心体が位置する。

(注3)娘細胞

一つの細胞から細胞分裂によって生じる、同一または類似の遺伝情報を持った新しい二つの細胞。

(注4)細胞周期

細胞が成長し分裂する一連の過程。大きく四つの段階に分かれ、G1期、S期（DNA合成期）、G2期、細胞分裂期から構成される。

(注5)小頭症

頭囲の大きさが著しく小さくなる疾患。

(注6)ライセンシング

母中心小体（図1の黄緑色の円筒型構造体）から娘中心小体（図1の黄色の円筒型構造体）が物理的に解離する過程。解離した娘中心小体は、次の細胞周期では母中心小体として機能する。

(注7)実行

母中心小体から解離した娘中心小体が中心体として機能するようになる過程。周囲にタンパク質複合体を集積することで、微小管形成能を獲得する。

問合せ先

<研究に関する問合せ>

東京大学大学院薬学系研究科

教授 北川 大樹（きたがわ だいじゅ）

Tel : 03-5841-4750 E-mail : dkitagawa@mol.f.u-tokyo.ac.jp

<報道に関する問合せ>

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

Tel : 03-5214-8404 E-mail : jstkoho@jst.go.jp

<JST 事業に関すること>

科学技術振興機構 戦略研究推進部ライフノベーショングループ

沖代 美保（おきしろ みほ）

Tel : 03-3512-3526 E-mail : crest@jst.go.jp