DNA倍加サイクルを制御する*GIG1*遺伝子 植物細胞のDNA量を制御する仕組み

細胞当たりのDNA量は、複製により倍加したのち、細胞分裂を経てまた元の量に戻るのが一般的である。このため、多細胞体を構成する個々の細胞は、このどちらかの量のDNAをもつものにとらえられている。しかし、あまり注目されていない事実として、動物や植物の体には、通常の細胞と比べて4倍、8倍あるいはそれ以上のDNA量をもつ細胞が少なからず存在している。このようなDNA倍加は特に昆虫や植物において顕著に見られる。ショウジョウバエの幼虫では、神経系などの一部の組織を除いて、ほぼすべての細胞が倍加を起こしており、このDNA倍加による細胞体積の増大が幼虫の成長に大きく貢献している⁽¹⁾。植物では種によっても異なるが、シロイヌナズナなど倍加が顕著なものでは、ほとんどの器官で倍加した細胞を含んでおり、組織によっては倍加していない細胞を探すほうが難しいくらいである。

この現象は、一般に植物においてよく知られている個体としての倍数化、いわゆる倍数体とは異なる。倍数体では、受精卵の染色体数がすでに倍加しているため、体を構成するすべての細胞の染色体数が一様に倍加する。これに対しDNA倍加は、体細胞の一部がDNA量を倍加させる現象であり、倍加の程度も細胞により様ではない。DNA倍加は、主にエンドリプリケーション (endoreplication) とエンドミトース (endomitosis) と呼ばれる2つの異なったプロセスにより引き起こされる⁽¹⁾。どちらも、細胞分裂を経ずにDNA複製を繰り返す現象であり、分裂を伴う細胞周期 (mitotic cell cycle) とは異なる特殊な細胞周期 (DNA倍加サイクル) であると見なされている。エンドリプリケーションでは、染色体凝縮などの有糸分裂の特徴を示さないことから、M期を完全にスキップした細胞周期であると考えられている。一方、エンドミトースでは、M期を開始するものの核分裂を完了することができず、その結果、染色体数が倍加した一つの核をもつ細胞、すなわち倍数体細胞が生じる。姉妹染色分体の分離が生じないエンドリプリケーションでは、染色体の数は変化せず、染色体1本当たりのDNA量が増えることにより多糸染色体が生じる。植物やショウジョウバエで見られるDNA倍加のほとんどは、このエンドリプリケーションによるものであ

る。一方、エンドミトースによる倍加はタペート細胞や胚乳など、特殊な細胞においてのみ知られている。

植物のエンドリプリケーションに関する研究は、シロイヌナズナを中心に近年、急速に進展してきた。通常の細胞分裂からエンドリプリケーションへの切り換えには、M期に働くサイクリン依存性キナーゼ (CDK) の活性の低下が深くかかわっている。CDK活性の制御には、その活性化サブユニットであるサイクリンの合成、分解が重要な位置を占めている。このサイクリンの誘導的な分解を担うのが後期促進複合体 (anaphase-promoting complex/cyclosome; APC/C) と呼ばれるユビキチンリガーゼ複合体であり、これがエンドリプリケーションの制御に重要な役割を果たしている。APC/Cの活性化因子として知られるCCS52 (FZRとしても知られる) の発現が、発生的に制御されることにより、エンドリプリケーションの開始が決定されているという機構が考えられている⁽²⁾。しかし、もう一つの型のDNA倍加サイクルとして知られるエンドミトースについては、ほとんど研究が行われてこなかった。

最近、このエンドミトースの誘導に、特定の遺伝子がかかわっていることが報告された。*GIGAS CELL1* (*GIG1*) と名づけられた遺伝子に変異すると、シロイヌナズナの子葉や本葉において、染色体数が倍加した巨大な細胞が高頻度で出現する⁽³⁾。詳細な機能解析の結果、*GIG1*はAPC/Cの活性を負に制御する働きをもつことが明らかにされた。APC/Cの活性は進化的に保存された2種類の活性化因子、CDC20とCCS52による正の制御のほか、ショウジョウバエやマウスではEmi1/Rca1と呼ばれるAPC/C阻害因子による負の制御が知られている。しかし、植物にはこれらの阻害因子と相同な遺伝子が存在しないことから、*GIG1*は植物に特異的な新奇APC/C阻害因子であると考えられた。*GIG1*が変異することにより、APC/Cの活性を適切に抑制することができず、M期サイクリンの過剰な分解が起きることにより、エンドミトースが引き起こされたと考えられる。また、特定のサイクリン (CYCB1およびCYCB2) の減少がエンドミトースの引き金になっているらしいことも示された⁽³⁾。

図1 ■ GIG1とUVI4によるDNA倍加サイクルの制御

植物に特異的なAPC/C阻害タンパク質UVI4とGIG1は、2種類知られているAPC/C活性化因子(CCS52とCDC20)のうち一方を好んで阻害し、DNA倍加を抑制している。UVI4-CCS52経路はエンドリプリケーションを、GIG1-CDC20経路はエンドマイトーシスをそれぞれ制御することが示されている。

シロイヌナズナには *GIG1* とよく似た遺伝子が一存在するが、これはエンドリプリケーションが亢進する変異体の原因遺伝子として知られる *ULTRAVIOLET-B INSENSITIVE4* (*UVI4*) と同一の遺伝子であった⁽⁴⁾。GIG1とUVI4はともにAPC/C活性化因子に直接結合することから、APC/Cの活性化を妨げることにより作用しているのではないかと考えられた^(3, 5)。また、APC/C活性化因子と *gig1* や *uvi4* 変異との間の遺伝学的な関連を調べた実験から、GIG1はCDC20を、UVI4はCCS52を好んで抑制していることが明らかにされた⁽³⁾。一連の研究から、エンドマイトーシスとエンドリプリケーションはAPC/Cの活性化を介した類似の機構より誘導されること、そしてGIG1-CDC20とUVI4-CCS52というAPC/C活性を制御する半独立の経路が存在し、それらが異なる倍加現象の誘導に関与している可能性が示された(図1)。

倍数体植物は通常の2倍体よりも大きく成長することから、古くから果樹や農作物などの育種に利用されてきた。エンドリプリケーションにより倍加した細胞とは異なり、エンドマイトーシスにより生じる倍数体細胞は、通常の倍数体植物の体細胞と同質であり、分裂、増殖することができる。実際、*gig1* 変異体では、倍数化した細胞の分裂により生じたと考えられる細胞塊が高頻度で観察された⁽³⁾。このように、特定の細胞にエンドマイトーシスが誘導されると、その子孫細胞からなる組織が丸ごと倍数化することになる。*gig1* 変異体から始まっ

たエンドマイトーシスの今後の研究により、植物体の特定の部位の倍数化と、それによる巨大化を誘導することが可能になれば、植物バイオマスの生産に広く応用することのできる基盤技術になりえるのではないかと期待される。

- 1) B. A. Edgar & T. L. Orr-Weaver: *Cell*, **105**, 297 (2001).
- 2) L. De Veylder, J. C. Larkin & A. Schnittger: *Trends Plant Sci.*, **16**, 624 (2011).
- 3) E. Iwata, S. Ikeda, S. Matsunaga, M. Kurata, Y. Yoshioka, M. C. Cricqui, P. Genschik & M. Ito: *Plant Cell*, **23**, 4382 (2011).
- 4) Y. Hase, K. H. Trung, T. Matsunaga & A. Tanaka: *Plant J.*, **46**, 317 (2006).
- 5) J. Heyman, H. Van den Daele, K. De Wit, V. Boudolf, B. Berckmans, A. Verkest, C. L. Alvim Kamei, G. De Jaeger, C. Koncz & L. De Veylder: *Plant Cell*, **23**, 4394 (2011).

(伊藤正樹, 名古屋大学大学院生命農学研究科)

プロフィール

伊藤 正樹 (Masaki ITO)

＜略歴＞1988年東北大学理学部生物学科卒業／1993年同大学大学院理学研究科単位取得退学後／同年名古屋大学農学部生化学制御研究施設助手／1994年東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻助手／2003年名古屋大学大学院生命農学研究科准教授、現在に至る。博士(理学・東北大学)。1998～2000年日本学術振興会海外特別研究員(英国ジョインネスセンター)＜研究テーマと抱負＞オリジナルな研究で植物細胞周期やDNA倍加の仕組みを極める＜趣味＞娘と遊ぶこと、スポーツ(観戦を含む)