

荒木弘之研究室訪問 染色体複製の謎に迫る研究者たち

藤川良子

サイエンス・コミュニケーター

細胞の増殖に不可欠な過程である染色体複製。その過程を制御する仕組みは何なのか。複雑に相互作用するタンパク質因子を一つひとつ明らかにし、仕組みの全体像を解明しようとする荒木研究室を紹介する。

「自由ですね、ここのラボの特徴は」。荒木研究室はどんなところかと尋ねると、多くの研究員からそういう答えが返ってきた。研究内容や研究の進め方は、自分で決める。ラボに来る時刻は、各自の判断にまかせられる。もちろん帰る時刻も。実験の合間にお茶を飲む研究員の表情も伸びやかで、はずむ会話には確かに「自由」が感じられる。

ディスカッションを大切に

静岡県三島市にある国立遺伝学研究所。広大な敷地の中央に建つ研究棟の3階に、荒木弘之教授の研究室（荒木研）がある。荒木教授と8人の研究員、それに実験補佐員や秘書を含め、総勢16人の

メンバーが所属する。

荒木研では、酵母を使って染色体の複製のメカニズムを研究している。具体的には、複製開始を制御する分子や、細胞周期の「チェックポイント」にかかわる分子を探求し、それらがどのように相互作用し合い、効果を及ぼすかを調べている。酵母は、フラスコで簡単に培養することができて実験が容易であるにもかかわらず、ヒトと同じ真核生物に属するので、高等動物の実験用モデル生物としてよく使用されている。荒木教授は、「こうした研究は、癌の原因解明にも結びつく重要な研究です」と説明する。

自由なラボというと、皆の行動がバラバラで、まとまりが悪いといったイメ

ジを受けるかもしれないが、ここは違う。むしろ、まとまりがいい。コミュニケーションもよくとれているという。

毎週月曜日の午前中は、研究員が全員集まる。そして、前の週に何をしたかを、お互いに報告し合う。研究員一人ひとりの発表に対して、他のメンバーが意見を述べ、質問をしたり、アドバイスをしたりする。その間、報告も批評もメンバーの自主性にまかせて、荒木教授は軽々しく口を出すことはしない。ただ、ここぞというときに、的確な一言を発する。

荒木教授は、出張で不在となるときを除き、必ず毎日実験室を一めぐりして、研究員一人ひとりに声をかける。「先生は毎日見に来てくれて、話しかけてくれ



大学院生の太門さん。研究成果をポスターにしてプレゼンテーションするのも大切。



週1回の定例ミーティング。研究の進展を報告し合い、自由にディスカッションする。

るので、とてもうれしい。自分では気がつかない失敗やつまづきがあったときでも、それに早く気づくことができ、対処できる」と語るのは大学院生の田中太門さん。

夢に向かって計画する

荒木研には、偶然にも「田中」姓が多く、「田中」さんはふだん、下の名前で呼ばれる。太門さんは、荒木研に来てようやく1年。まだ、わからないことも多く、何事にも時間がかかる。けれども自分で実験のアイデアを組み立て、それを進めていく毎日が楽しいという。

太門さんは、細胞周期の進行を監視するチェックポイントの仕組みに特に興味をもっている。荒木教授らが1995年に発見したDpb11というタンパク質は、複製開始を制御する重要なタンパク質なのだ

が、このDpb11がチェックポイントにも関係するのではないかと太門さんは考え、その可能性を探る研究を行っている。もっとも荒木教授は笑いながら、「僕は、なかなかむずかしいと思いますけどね」と付け加えるけれども。

取材の日、太門さんは、学会で発表するポスターを作成していた。これまでの研究成果を総括するポスターである。実は太門さんには、Dpb11とチェックポイントの間を結ぶと期待していた因子があった。だが、2週間前に出た実験結果は、残念ながら、否定的だった。学会を目前に控えているにもかかわらず、期待はずれの結果だったのだ。しかしその一方で、新たな発見があった。驚いたことに、この因子は、染色体分配に関連があるかもしれないのである。太門さんは、予想外の新たな展開に驚きつつも、大急ぎでポ

スターの内容を練り直し、まとめていた。荒木教授に、「研究で最もワクワクすることは何ですか」と尋ねたことがあった。「思い通りの実験結果が出たときと、そして、思ってもみない実験結果が出たとき」という答えだった。太門さんの結果とは、まさに後者であり、太門さんもきっと自らの研究にワクワクしているに違いない。

「優秀なんですね」と思わず口に出すと、太門さんは静かに言った。「僕にとっては、このラボの全員がライバルです。先輩にも、荒木教授にも追いつきたい。そして、いつの日にか、追い越したい。今は、尊敬する彼らから、その優れたところを吸収するためにここにいるのです」

アイデアを練って実験を組み立てる

助手の田中誠司さんは、もちろん「田

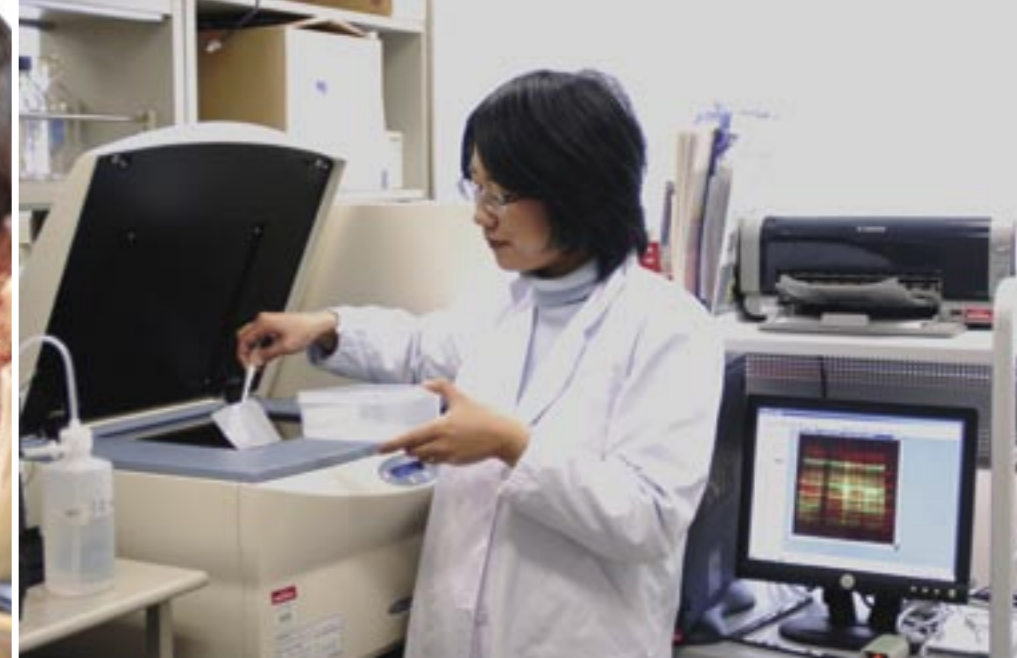


酵母を培養液から分取している。右が誠司さん、左が尚美さん。

「欧米では、酵母を使った複製の研究が癌の研究所でも行われています」と語る荒木教授。



定例ミーティングでは、実験ノートを見ながら研究の経過を報告する。



タンパク質を吸着させた膜を蛍光スキャナーに取り込む。結果は右のモニターで観察できる。技術職員の坂本さん。

中」姓なので、「誠司さん」と呼ばれる。太門さんいわく「切れ者の先輩」である。誠司さんは今、「思い通りの結果」が出てわくわくする状態にある。

サイクリン依存性キナーゼ（CDK）は、細胞周期を制御する中心的な酵素である。2002年に荒木教授らは、このCDKと、複製反応の間を橋渡しするタンパク質、Slc2を発見した。今回、誠司さんは、橋渡しをするSlc2以外の因子を見いだしたのだ。

誠司さんは喜んでばかりもいられない。今度は、これらの複数の因子が、互

いにどんな関係にあり、どのような役割を果たしているのかという仮説を立てなくてはならないからだ。そして、それを実験で証明していかなければならないからである。

荒木研は、タンパク質などを扱う生化学的な実験と、遺伝子組換えなども利用した遺伝学的な実験の両方が行える設備を備えている。これらの技術を使って、因子の相互作用や反応経路の関係を証明していくには、実験の内容をどう組み立てるかが重要である。万能の方法などなく、その都度アイデアをひねり出さなく

てはならない。誠司さんは「難題ですね。荒木先生のように、なかなかいかない」と苦笑するが、挑戦する意欲と自信がちらりとぞく。

複製反応を制御するものは何か

染色体の複製とは、DNAのコピーが作られることであり、それは、自己増殖を行う生物のもつ基本的かつ必須の能力である。複製の研究は、50年前、ワトソンとクリックが二重らせん構造を発見した直後から、世界中の研究者により、精力的に行われてきた。生物学の教科書で

おなじみの図、すなわち、二重らせんがほどかれて、DNAの各鎖がコピーされていく反応過程については、1960年代にはすでに明らかにされていた。だが、研究はおもに大腸菌を使って行われており、ヒトを含む真核生物においては、反応過程の詳細が明らかにされてきてはいない。

さらに、こうした複製反応は、そもそもどうしたらスタートするのか、また、細胞分裂といった細胞周期のタイミングが複製反応と連動するには、どのような調節メカニズムがあるのか、といった事

柄も謎とされてきた。

このような複製反応の制御に関する研究は、現在に至るまで、分子生物学者により熱心に行われてきている。荒木教授も、1980年代後半に米国に留学したときから、このテーマに向き合ってきた。

複製に関与する因子を見つける

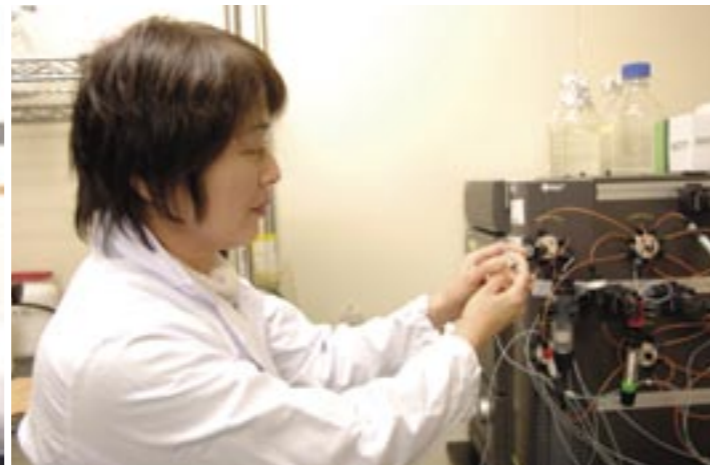
荒木教授が大学院生の頃、分子生物学は、大きな飛躍を遂げた。遺伝子組換え技術が開発されたのである。日本で分子生物学会が誕生したのもこの頃のこと。1980年代に入ると、今度は細胞周期の研

究が爆発的といえるほど進展した。細胞周期を制御するサイクリンやCDKという分子が発見され、これらが酵母でもヒトでも真核生物に共通して存在することがわかり、細胞周期の研究は流行にさななったのである。

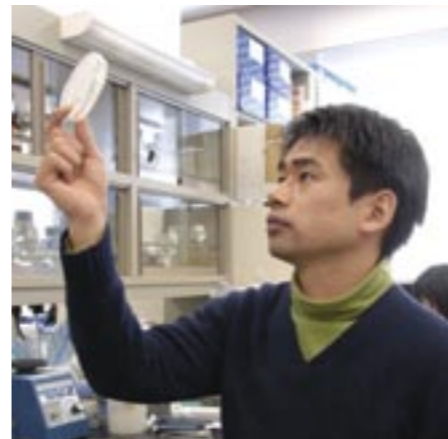
複製反応の制御に関する研究も、細胞周期との関連で、解明が進んでいった。細胞周期を進行させる因子、すなわち複製反応の開始にかかわる因子が、熱心に研究された。複製反応が開始するときには、まず複製前複合体という、タンパク質の複雑な複合体が染色体上に形成され



目的のタンパク質を分析するために電気泳動を行う。サンプルを入れる技術員の梅森さん。

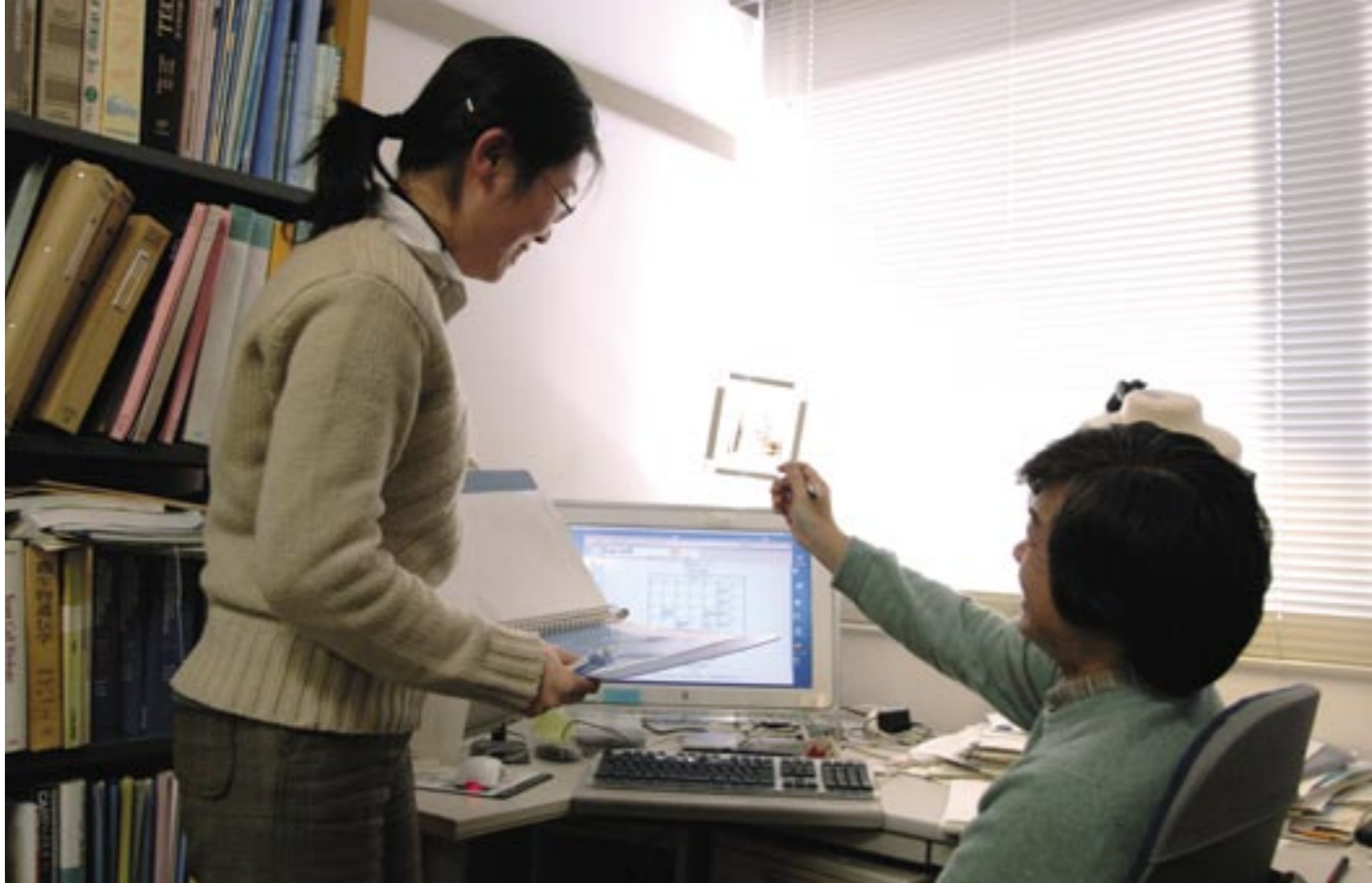


4℃のクールドールーム内に置かれたタンパク質精製装置。技術補佐員の遠藤さん。



酵母のコロニーを観察。培地からアミノ酸のロイシンを抜いてあるので、ロイシンを合成できる酵母だけが成育する。ポストクの平井さん。





データについて話し合うポストドクの李さん（中国出身）と荒木教授。



留学生とは英語でのコミュニケーションも大切にする。韓国出身の卓さんは、総研大を修了した後も、ポストドクとして研究を続けている。

ることがわかった。次に、この複合体に複製の開始を命じるいろいろな因子が存在することが明らかになっていった。前述のSid2は、細胞周期とこの複製前複合体を結ぶ重要な因子である。

国際的な研究コミュニティーへ参加

荒木教授は、常に質の高い研究を継続し、染色体複製の制御にかかわる研究をリードしてきた研究者の一人である。分子生物学の発祥の地といわれる米国コールド・スプリング・ハーバー研究所では、2年ごとに染色体複製に関するミーティングが開かれるが、荒木教授は1990年代初頭から参加し、研究成果を発表しつづけてきた。

複製の研究は一時の流行の時をすぎ、世界各国からミーティングに参加するのは100グループほどに落ち着いた。ただし、どのグループもレベルの高いよいライバルである。彼らと互していくためにも、国際的に評価の高いこうしたミーティングへの参加は、現在も続けられている。

荒木研の研究者たちも、もちろん参加するので、英語でのプレゼンテーションやディスカッションはもとより、研究内容も磨かれることになる。

情熱をもって打ちこむ

20年近く同じ研究テーマに向き合ってきた感想を尋ねると、荒木教授は一瞬間をおいて、こう答えた。「まだ、先に行き着かないし、やるべきことがまだあるから、飽きません」。そして、次のように続けた。「ここ数年のうちに、染色体の複製開始に関与する因子はすべて見つかるでしょう。そして、それらの因子がどのような関係を結んでいるかという全体像が、いよいよ見えてくるのです」。これらのすべての因子の発見や、全体像の解明に、荒木研のメンバーが今後どのようにかわってくるのか、それも楽しみである。

荒木研には、「自分の情熱を研究に注ぎ込むことのできる人にきてほしい」というのが、荒木教授の願いである。研究生活を自らコントロールして、自分のエネルギーを効果的に研究に費やしてほしいというのが、どうも荒木研の「自由」の本質のように受け取れた。

RNA干渉とヘテロクロマチン

村上洋太

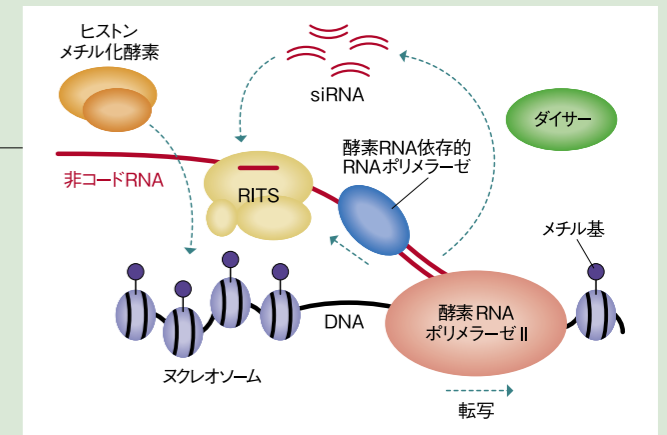
京都大学ウイルス研究所助教授

染色体のテロメアやセントロメアなどの領域には、ヘテロクロマチン構造が形成されていて、転写や組換えが抑制されている。その領域のクロマチンは凝縮した、特徴的な高次構造（ヘテロクロマチン構造）を形成し、そのヒストンタンパク質は、特異的なメチル化といった化学修飾を受けている。ヘテロクロマチン構造は染色体の正常な機能を維持するために重要であるだけでなく、発生・分化における遺伝子発現の制御にもかかわっている。

一方、RNA干渉とは、20～25塩基の小さな二本鎖RNA分子を介して、遺伝子発現を抑制するシステムである。この小さなRNAはshort interfering（干渉）RNA、略してsiRNAと呼ばれる。siRNAは、RNA分解活性をもつタンパク質複合体に一本鎖RNAとして取り込まれ、それと相補的な配列をもつメッセンジャーRNA（mRNA）を分解して、遺伝子発現を阻害するのである。RNA干渉は、もともと細胞に侵入してきたウイルスやトランスポゾン（可動性DNA）などに対する防御機構として進化してきたシステムである。

RNA干渉には、siRNAやsiRNAに結合するタンパク質複合体のほかに、siRNAを作り出す酵素など、いくつかの因子が関与している。最近の研究により、こうしたRNA干渉関連因子群が、ヘテロクロマチン構造の形成・維持を行っていることが示され、注目を浴びている。

分裂酵母には、高等真核生物と類似したヘテロクロマチン構造がみられるが、分裂酵母のセントロメアヘテロクロマチンを解析した結果、次のようなことが見いだされた。簡単にいうと、まず染色体のヘテロクロマチン領域で転写が起こり、非コードRNAが生み出される。次に、RNA干渉関連因子群の働きで、その非コードRNAからsiRNAが形成され、そ



RNA干渉に依存したヘテロクロマチン形成の仕組み（モデル）
siRNAをはじめ、RITSタンパク質複合体や、ダイサー、RNA依存性のRNAポリメラーゼは、RNA干渉で中心的な役割を担う物質である。

のsiRNAを含むタンパク質複合体がもとのDNA配列に結合して、その部分にヘテロクロマチン構造が形成されるというものである。

詳しい反応過程を図に示した。非コードRNAとは、タンパク質をコードしない（タンパク質を発現しない）RNAである。そのRNAに対して、RNA依存性のRNAポリメラーゼという酵素の複合体が作用し、RNA分子が二本鎖になる。その二本鎖RNAを、RNA分解酵素のダイサーが短く切断し、siRNAを生産する。次に、RITSと呼ばれるタンパク質複合体が、このsiRNAの一方の鎖を保持して、おそらくは非コードRNAとの相補性を利用してsiRNAと相同な染色体領域に結合する。そして、RITSの働きにより、ヘテロクロマチンに特異的なヒストンメチル化酵素が、その領域のヒストンをメチル化し、ヘテロクロマチン構造が形成・維持されると考えられている。

興味深いことに、マウスやニワトリの細胞でも、セントロメア領域のヘテロクロマチン構造が、ダイサーに依存することが示された。脊椎動物でも分裂酵母と同様に、RNA干渉がヘテロクロマチン形成にかかわると考えられる。

当初ヘテロクロマチン領域で、非コードRNAの転写を行う酵素、RNAポリメラーゼの種類は不明であった。この酵素にはI、II、IIIの3種類が存在し、作用

する遺伝子の種類が異なる。最近、われわれは分裂酵母で、主にタンパク質をコードする遺伝子の転写を行うRNAポリメラーゼIIがその転写を行うことを示した。さらに、非コードRNAの転写は行えるが、その後のsiRNAの形成ができなくなるRNAポリメラーゼIIの変異株を単離した（Kato et al. *Science*, 2005, 309:467-9）。これはヘテロクロマチン領域中での非コードRNAの転写とその後のsiRNA形成の過程が、酵素RNAポリメラーゼIIによって共役されることを強く示唆している。そのほかにも、RNAの核外輸送やスプライシングなどのRNAの運命決定過程や、DNA損傷修復やクロマチン修飾といった現象が転写と共役していることが近年明らかにされつつある。

どうやら、染色体・核内のさまざまな機能が、転写と共役しているらしい。さらにごく最近、真核細胞の染色体の多くの領域でRNAポリメラーゼIIによる非コードRNAの転写が起こっていることが示された。RNA干渉とヘテロクロマチンの問題は、単にヘテロクロマチン形成過程の解明だけにとどまらず、これら非コードRNAの転写が、染色体機能・核機能においてどのような役割を果たしているかを考える上で、重要な示唆を与えるものとなるだろう。