

染色体ダイナミクス

堀内 嵩

総合研究大学院大学教授生命体科学専攻・基礎生物学専攻／自然科学研究機構基礎生物学研究所教授

染色体によって運ばれる生物の遺伝情報、ゲム。生命の誕生からとぎれることなく染色体の倍加と分配が繰り返され、ゲムは進化してきた。そのダイナミクスは生命そのものだ。ゲムの構造も明らかにされつつあり、今、ゲムダイナミクスがおもしろいゆえんである。

最近、著者の所属する研究所の改組を機会に、研究室名を「ゲノム動態研究部門」に変え、はじめて自分の興味と研究室名を一致させることができた。ゲノム動態、すなわち染色体ダイナミクスとは何か？たいへん広い領域を含むことになるが、私なりに概観したい。

生物の一つの定義として、「一つの細胞が二つになる」ことがあげられる。その前提として、一つの染色体が二つに倍加し、それが分かれる必要がある。これが染色体ダイナミクスであろう。広義にとれば、これに染色体のメチル化や高次構造が関与する遺伝子発現制御（サイレンシング、不活性化、エピジェネティクス、ヘテロクロマチン化）も含まれる。

ゲムが倍加・分離するプロセス

染色体ダイナミクスの前半部ともいえるゲノムの「倍加」には、複製、修復、組換えというプロセスが直接関与し、ゲノムDNA自体が変化するおもしろさがある。後半部の「分離」では、複製後の絡まったDNAをほどこき、凝縮し、分離・分配するという変化が起きる。顕微鏡下に観察しうる染色体全体のダイナミックな変化が、後半部の魅力である。前後半を問わず、何か異常が起これば、「チェックポイント」という制御システムが働き、細胞周期の進行が停止する。

この分野の研究は、生物の基本的な反応プロセスを対象にすることから、生物

を理解する上で欠かせない。こうしたプロセスの機構は細菌からヒトまで共通性があり、その異常が遺伝病や癌に直結することからも、研究は重要である。

現在も、境界領域分野（細胞周期など）の研究成果や、新技術（GFP標識、DNAチップ、クロマチン免疫沈降法、RNA干渉など）を用いて、研究が活発に展開されている。たとえば前半では、ゲノム解析の成果を利用して、複数同時進行する複製の進行状況が経時的に解析可能となり、一方、後半のG₂期とM期において、顕微鏡下で起こる染色体のダイナミックな変化を、分子間の相互作用で説明できるようになりつつある。この特集のPart3で紹介した荒木弘之氏は、酵母を用いて、ここでいう前半のプロセス、つまり細胞周期におけるDNA複製の制御とチェックポイントの分子レベルでの解明を行い、この分野を牽引してきた。

遺伝子増幅と染色体分配

特集のPart2では、総研大に所属し、この分野で世界に通用する質の高い研究を展開中の若手研究者4名に得意の分野の現状をわかりやすくまとめてもらった。

遺伝子増幅という、興味ある現象が前から知られている。癌の悪性化や薬剤耐性に関与するが、その機構が最近まで不明であった。近年、著者の研究室の小林武彦氏らが中心になり、その典型例であるリボソームRNA遺伝子の増幅と維

持機構を解明しつつあり、その現状をまとめてもらった。

次に、複製後の染色体が分離・分配される過程を分子レベルで解析している深川竜郎氏と仁木宏典氏に、研究を紹介してもらった。この過程では、セントロメアが中心的役割を果たし、現在、染色体とセントロメアを構成するタンパク質複合体とのダイナミックな関係に研究の一つの焦点があてられている。この関係に、非コードRNA分子が関与することを最近見いだしたのが深川氏である。

一方、この過程は、細菌においてもホットなテーマであり、最近、大腸菌のセントロメアと思われる染色体部位を同定した仁木氏に執筆してもらった。

細菌のゲノムの分離・分配に関しては、現京都大学の平賀壯太氏らが、大腸菌で、SMC*1と呼ばれる染色体結合タンパク質に類似した物質を世界に先駆けて発見して以来、日本がリードしてきている。仁木氏による細菌のセントロメア様配列の同定もそれに続くユニークな成果である。

また、自分の研究について少し触れさせていただくが、著者らは最近、大腸菌の環状ゲノムを線状化することに成功した。線状ゲノムの分離過程を解析し、真核生物の場合と比較するのたいへん興味深いことと考えている。

X染色体不活性化と非コードRNA

最後に、雌のXX染色体の片方が不活

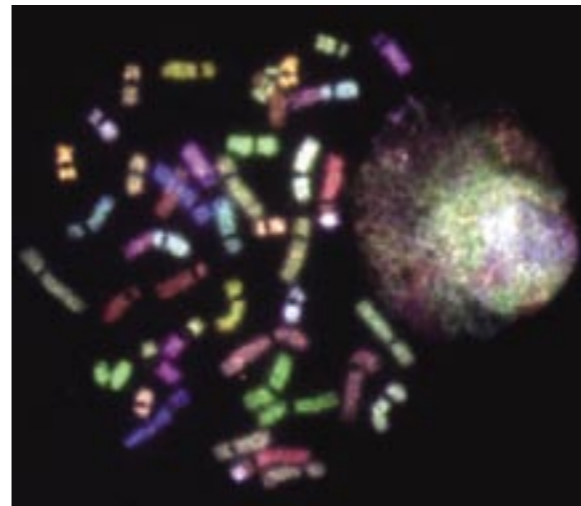


図1 M-FISH法により全染色体を染め分けたカニクイザル分裂中期像。右側に間期核も見られる。田辺秀之氏の研究。

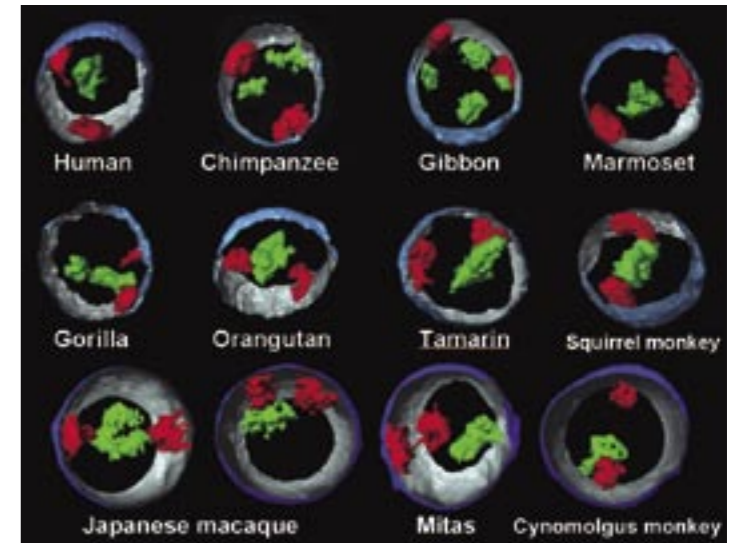


図2 霊長類におけるヒト18番染色体(赤)と19番染色体(緑)ホモログの放射状核内配置を比較した田辺秀之氏の研究。染色体のサイズや遺伝子密度により、放射状核内配置が規定されると考えられている。この二つの染色体は、ほぼ同サイズで遺伝子密度が極端に異なり、核内配置が明確に分離されている。遺伝子密度の低い18番染色体テリトリーは核膜付近に、遺伝子密度の高い19番染色体テリトリーは核中心付近に配置され、そのトポロジーは、ゲノム進化の観点からも保存性が高く、機能面からの制約があると考えられている。

性化される機構を紹介する。これまで、遺伝子の発現に関して奇妙な現象が数多く知られてきた。X染色体の不活性化をはじめ、サイレンシング（遺伝子発現の抑制）、エピジェネティクス、ヘテロクロマチン形成などであるが、最近、こうした現象に、RNA分子の関与していることが次々と明らかにされている。これらのRNA分子は、タンパク質をコードしない転写産物で、非コードRNA、あるいは、機能性RNAと呼ばれている。今、最もホットな生物学の話題の一つといってよいだろう。X染色体の不活性化機構における非コードRNAの働きの解明に取り組んでいる佐渡敬氏に、その研究をまとめてもらった。

不活性化という現象は染色体ダイナミクスから少し外れるように見えるかもしれないが、同様の性染色体の不活性化現象が線虫にもあり、線虫では、細胞分裂における染色体凝縮で働くコンデンシンと呼ばれるタンパク質複合体とほぼ同一のものが必須であることから、生物により両現象は、きわめて近い関係のようだ。

興味深いことの一つは、今回小林・深川両氏はあまり触れていないが、この特集で紹介した真核生物の三つの現象すべてにおいて、三氏は非コードRNAの重

要な役割を見いだしていることである。この分野での非コードRNAの機能に関する研究の、今後の展開が楽しみである。

染色体テリトリーの核内配置の研究

佐渡氏の記事等で、ヒトの全染色体を並べて見せたが、これらの写真は総研大の田辺秀之氏に提供してもらった。田辺氏は、染色体の核内配置の研究を行っている。動植物の染色体は間期の核において、ランダムに分散しているのではなく、「染色体テリトリー」と呼ばれる区画化された一定の空間領域を占めている。その核内配置は染色体サイズや遺伝子密度により規定されていると考えられるが、どのような因子が染色体テリトリーのダイナミクスに影響を及ぼしているかは不明である。田辺氏は、放射状核内配置(図2)と、相対核内配置(染色体転座など)の二つの側面から研究を展開している。

最後に、本特集で触れなかったトピックから二つを簡単に紹介しよう。アカパンカビの減数分裂期で見いだされている現象である。ある遺伝子が重複した場合、減数分裂期に、増えた遺伝子に特異的にメチル化が多数起こり、それにより遺伝子が不活性化される現象、また欠失のある変異遺伝子と野生型遺伝子のヘテロ接

合体では、減数分裂期に野生型遺伝子のサイレンシングが起こる現象が知られている。このように、本分野には未発見のおもしろい現象がまだまだ隠れていそうである。いずれにしろ、この分野のダイナミックな展開を少しでも知ってもらい興味をもってもらえればありがたい。

*1 SMC コヒーシヤンコンデンシンと呼ばれる一群の染色体結合タンパク質。



堀内 嵩 (ほりうち・たかし)
DNA複製の分野から入り、興味のおもむくまま複製阻害の研究へ、そして阻害によって組換えが活性化されることを見いだして組換えの分野へ、そして複製阻害と組換えの共役としての遺伝子増幅の探究へと移ってきた。その間、染色体のダイナミックな面ばかりでなく、大腸菌の全ゲノム配列決定などのスタティックな面の解析も行ってきた。現在は、遺伝子増幅の機能の一つに、遺伝子の進化があるのではないかと考えに取りつかれ、それにも取り組んでいる。