

染色体とは何か

岩瀬峰代

総合研究大学院大学全学事業推進室長／葉山高等研究センター

染色体はDNAとタンパク質で構成されており、その構造は、細胞周期の進行にともなって動的に変化する。

生物は細胞からできている。細胞の核の中に染色体が存在し、その上に遺伝子が乗っている。遺伝子の発現を調節したり、遺伝子を次世代に伝達したりするうえで、染色体の精緻な構造が重要な役割を果たす。

染色体はDNA（デオキシリボ核酸）とタンパク質からなり、DNAの配列が遺伝情報を担う。「遺伝子配列」には、大きくわけて2種類があり、一つは「転写（発現）後に翻訳（タンパク質合成）される配列」

で、もう一つは「転写されてRNA分子として機能する配列（翻訳されない配列）」である。後者にはrRNAやtRNAなどの遺伝子が含まれるが、最近新たにサイレンシング（遺伝子発現の抑制）やヘテロクロマチン形成にかかわるRNA分子も見つかってきている。DNAの配列には遺伝子配列のほかに、セントロメアやテロメア、複製開始点などの「染色体の機能に重要な配列」、そしてDNAの大部分を占める「機能がまだ解明されていない配列」が含まれる。

DNAは長い二重らせん構造をとっており、通常タンパク質に巻き取られ、複雑に折

中期染色体

セントロメア

★セントロメアの研究（深川竜郎、p.12）

テロメア

★テロメアの研究（松浦 彰、p.11）

特集

総研大発の染色体研究

染色体はダイナミックに変化して、生命活動をコントロールする。

近年、そのことが明らかになり、

染色体研究の重要性がますます大きくなってきている。

この特集では、総研大における最新研究を中心に、

発展しつつある染色体研究の魅力と醍醐味を伝える。

Part1では、染色体ダイナミクス研究の流れを概観。

Part2では、最前線に行く若手研究者に

自身の研究をレポートしてもらい、

Part3では、インタビュアーの目で見た

研究室の活動とその躍動感を紹介する。

クロマチン構造

DNAとタンパク質で形成される高次構造をクロマチンと呼ぶ。クロマチン構造は、大きく2種類に分けられる。「ユークロマチン」構造は、DNAが比較的ゆるやかに折りたたまれている状態で、転写活性の高い領域に多い。この折りたたまれ方は、遺伝子発現にともなってさらに変化する。

「ヘテロクロマチン」構造は、DNAが密に詰め込まれている状態で、セントロメアやテロメア、転写活性の低い領域に多い。ヒストンコアタンパク質がメチル化されると、ヘテロクロマチン構造の形成が促進され、アセチル化されるとクロマチン構造がゆるみ、転写が促進される。細胞分裂時に観察される中期染色体は、染色体の全体が高度に凝縮したRNA状態である。

★X染色体不活性化の研究（佐渡 敬、p.16）

★エピジェネティックの研究（角谷徹仁、p.18）

★RNA干渉の研究（村上洋太、p.25）

DNA二重らせん

2本の長いDNA鎖の塩基が相補的なペア（対）を形成し、規則的なDNAの二重らせん構造が作られる。図ではリボン状の部分が糖リン酸からなるDNA鎖の骨格で、そこから飛び出た部分が塩基である。塩基は4種類（A、T、G、C）あり、これがDNAの遺伝情報の文字にあたる。1個の細胞に含まれる染色体のDNAを全部つなぎ合わせると、その細胞の直径の20万倍もの長さになる。

ヒストン(コア)タンパク質

ヌクレオソーム

染色体DNAは、ヒストン（コア）タンパク質に1.75回巻きついて、ヌクレオソーム構造をとる。遺伝子の転写や複製・修復などが起こるときには、ヌクレオソーム構造が一時的にゆるむ。



りたたまれ、小さな細胞に納まっている。しかし、遺伝子の転写や細胞分裂といったプロセスが進行するときには、染色体の構造はダイナミックに変化する。生命活動を理解するには、こうした染色体の構造とその変化を知ることが大切である。

細胞周期の進行と染色体

生物が誕生し、成長し、子を生み、死んでいくまでに、常に細胞は増殖し、タンパク質を合成しつづける。その間、染色体は複製され、次世代の細胞に分配され、時には損傷を受けたDNAを修復しながら、遺伝子の発現（転写）を行いつづける。こうした細胞増殖において、細胞分裂で生じた娘細胞が母細胞となり、新しい二つの娘細胞が作られるまでの過程を細胞周期という。細胞周期は4段階に分けられる。細胞の核内でDNA合成の準備が行われる「G₁期」、DNAの合成（染色体の複製）が起こるS期、細胞分裂の準備が行われる「G₂期」、細胞分裂の起こる「M期」である。

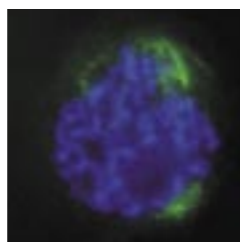
M期は、さらに細かく前期、中期、後期、終期に分けることができる。中期の染色体は、最も凝縮して太くなるので、顕微鏡で観察しやすく、特に、中期染色体と呼ばれる。M期以外は、一まとめにして「間期」と呼ばれることもある。

細胞周期の各段階は厳密にその順番が決まっており、その進行は、「チェックポイント」という細胞の制御システムにより監視されている。そして、細胞周期の各段階が、前の段階の完了を待ってから開始されるように仕組みられている。

細胞には複数のチェックポイントがあり、細胞周期が正しく進行しているかどうかを検知され、異常がある場合には進行を停止・減速し、異常が取り除かれた時点で再び細胞周期を進行させる。こうしたシステムにより、細胞周期にブレーキをかけたり、外部シグナルからの制御を受けたりすることが可能になる。そして、細胞に含まれる全部の染色体がもれなく複製され、それらが娘細胞に正確に分配され、遺伝情報がきちんと伝達されていくのである。

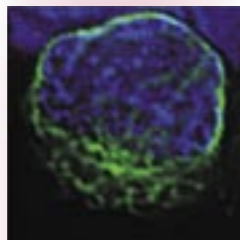
細胞周期

写真は、真核生物である動物（ニワトリ）細胞の核。



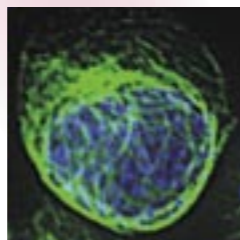
前期

核膜は断片化して崩壊してしまう。細胞の両端部に紡錘体極が現れ、微小管繊維からなる紡錘体が伸びはじめる。間期核の構造が失われ、凝縮した染色体が形成されはじめる。染色体中央付近のセントロメア領域には、キネトコア（動原体）と呼ばれるタンパク質複合体が形成される。紡錘体の一部がキネトコアへの付着を開始する



G₂期（分裂準備期）

細胞分裂に向けて、染色体以外の細胞の部品の成長が起こる。この時期に、「DNA複製が完了したか？」というチェックが行われた後、次のM期が始まる



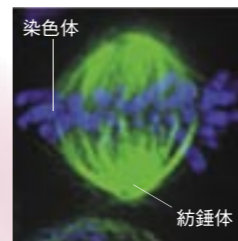
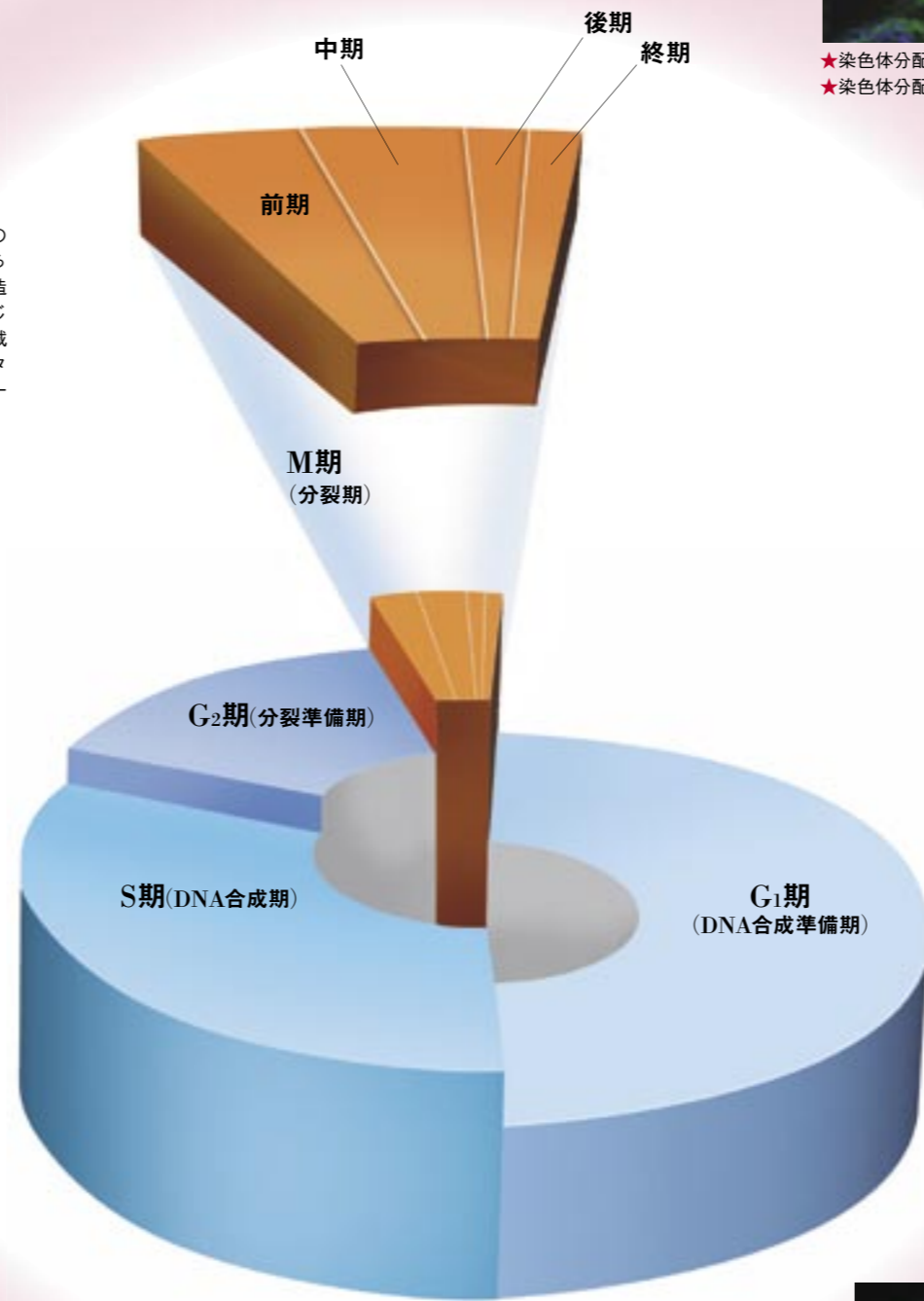
S期（DNA合成期）

DNA複製が起こり、DNAが倍加する。新しくできたDNAは互いに付着したX字形の姉妹染色分体（クロマチド）となる。

「DNA複製に異常がないかどうか」のチェックがここでされる。複製反応の途中でエラー（間違い）や複製障害が起きた場合は、姉妹染色分体と組換えることで修復が行われる。こうした細胞のメカニズムが遺伝子を増幅させ、新しい遺伝子を作り出すことにも役立つ。

★修復・増幅の研究（小林武彦、p8）

★複製開始の研究（荒木弘之、p.20）

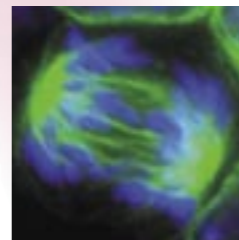


中期

紡錘体とキネトコアの働きで、染色体は両極の中間（赤道）面に並ぶ。このとき、「紡錘体とキネトコアが適正に結合しているか」というチェックを受ける。このシステムを「紡錘体チェックポイント」という。

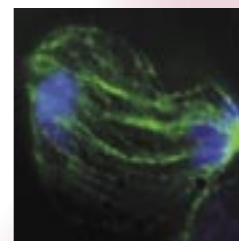
★染色体分配（真核生物）の研究（深川竜郎、p.12）

★染色体分配（原核生物）の研究（仁木宏典、p.14）



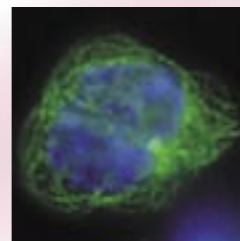
後期

紡錘体チェックポイントの監視を過ぎると、紡錘体に引っ張られて、対をなしていたキネトコアが分離し、それとともに姉妹染色分体が分かれ、各極に移動していく（染色体分配）。



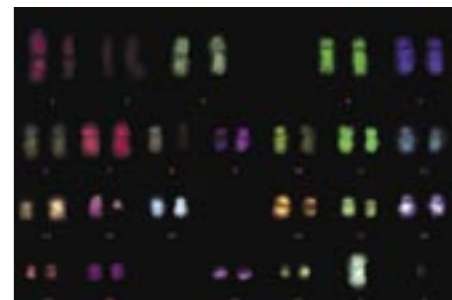
終期

太い染色体は伸びて細く太くなる。核膜が形成される。さらに、細胞膜が形成されていき、細胞質が2分され、細胞質分裂が完了する。母細胞と同数の染色体をもつ娘細胞ができあがる。



G₁期（DNA合成準備期）

細胞の成長が起こる。この時期に、「細胞が十分に大きいか?」「環境はよいか?」などのチェックが行われ、支障がなければ次の段階（S期）が始まる。周囲の環境条件が悪い場合などは、細胞周期を停止させ、長期間の休止が起こることもある。また、外部環境の変化に対応して分化への移行が決定されるのもこの時期である。



染色体の数と形

生物は大きく原核生物と真核生物に分けられ、その染色体の数と形はそれぞれ異なる。

大腸菌に代表される原核生物は、核膜のような仕切りはなく、環状染色体が裸のまま細胞内に存在する。原核生物は原則的に遺伝情報をもつ染色体を1組しか含まず、母細胞が分裂することによって新しい個体（娘細胞）が生みだされる。

真核生物（動物や植物、酵母など）は染色体が核という構造に納められた真核細胞からできている。真核生物は細胞あたり2~100数十本の線状染色体をもつが、種によってその本数は決まっている。子孫を作る場合、親細胞の半数の染色体をもつ配偶子が接合（精子と卵子の受精）する有性生殖を行うものが多く、そのため体細胞には父方由来と母方由来の2組の遺伝情報のセットが存在する。遺伝子セットを1倍体（ハプロイド）という。写真は父方由来の22本の常染色体とY染色体、および母方由来の22本の常染色体とX染色体をもつヒト男性の、全46本の染色体を並べたもので、これを核型という。



岩瀬峰代（いわせ・みねよ）

博士課程在学中よりDNA配列を用いた染色体進化の研究を行っています。今回の特集は自分自身の研究とは異なるアプローチで染色体研究を行っている先生方にご執筆いただきました。研究者をめざしている学生がイキイキとその才能を伸ばせるような環境作りに努めること、そして学生とともに成長していかれることを目標としています。

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も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

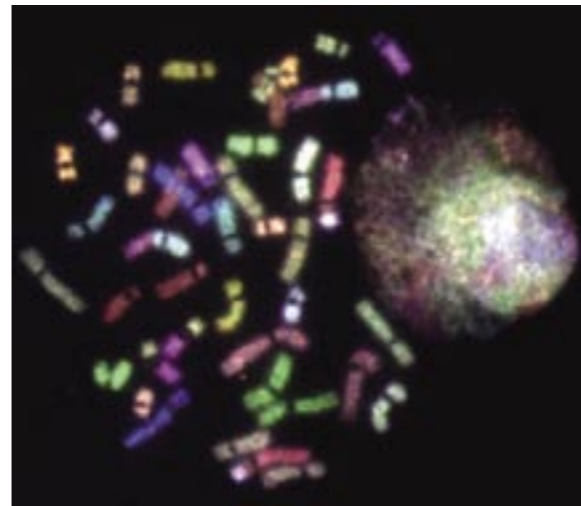


図1 M-FISH法により全染色体を染め分けたカニクイザル分裂中期像。右側に間期核も見られる。田辺秀之氏の研究。

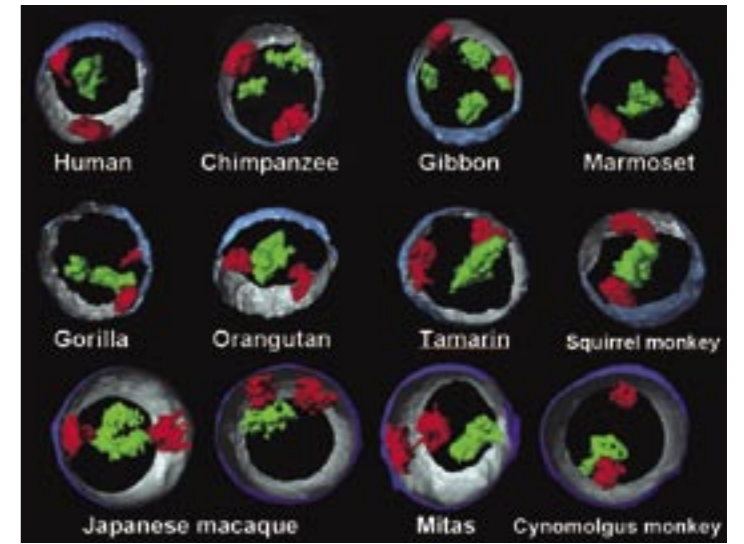


図2 霊長類におけるヒト18番染色体(赤)と19番染色体(緑)ホモログの放射状核内配置を比較した田辺秀之氏の研究。染色体のサイズや遺伝子密度により、放射状核内配置が規定されると考えられている。この二つの染色体は、ほぼ同サイズで遺伝子密度が極端に異なり、核内配置が明確に分離されている。遺伝子密度の低い18番染色体テリトリーは核膜付近に、遺伝子密度の高い19番染色体テリトリーは核中心付近に配置され、そのトポロジーは、ゲノム進化の観点からも保存性が高く、機能面からの制約があると考えられている。

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でよいだろう。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。

ゲムを変化させる遺伝子増幅

小林武彦

総合研究大学院大学助教授基礎生物学専攻 / 自然科学研究機構基礎生物学研究所助教授

染色体には、ゲムの安定とゲムの変化の両方をもたらす仕組みが備わっている。ゲムを動的に変化させ、進化の原動力ともなりうる遺伝子増幅の詳しいメカニズムが明らかにされつつある。

ヒトの体は約60兆個の細胞からなっている。たった一つの受精卵が分裂を繰り返して、組織や器官を形成していくのである。次の世代に命をバトンタッチするための生殖細胞も細胞分裂によって作られる。

細胞分裂のたびに、細胞の核に含まれる染色体は正確に複製され、すべての細胞に染色体のもつ遺伝情報（ゲム）が共有されていく。生物は、このようにゲムを安定に維持していく一方で、ゲムを変化させて進化も遂げてきた。こうしたゲノムの不変性と可変性は、生命現象といかにかかわっているのだろうか。

染色体の変化を修復する仕組み

ゲノムは、染色体を構成するDNA分子の塩基の並び方で表される。染色体は、そのDNAを変化させるような危険に常にさらされている。たとえば、太陽から

降り注ぐ紫外線や放射線がある。これらはDNAに物理的な傷を与えたり、あるいは、化学的な変化を引き起こしたりし、遺伝情報の狂い、つまり変異を生じさせる。運悪く癌抑制遺伝子や後述するチェックポイント関連遺伝子などの重要な遺伝子に変異が起ると、癌や細胞の異常が引き起こされる。

しかし生物には、このような変異を抑制する仕組みが備わっている。通常、DNAに生じた傷は、DNA修復酵素という修理屋のような酵素に発見され、直ちに修復されて事なきを得る。変異の原因としては、紫外線、放射線以外にも、細胞内に発生する活性酸素や、ある種の化学物質などが知られている。

複製のトラブルに対処する仕組み

DNAを変化させる原因は、細胞の内部にも存在する。それは染色体の複製

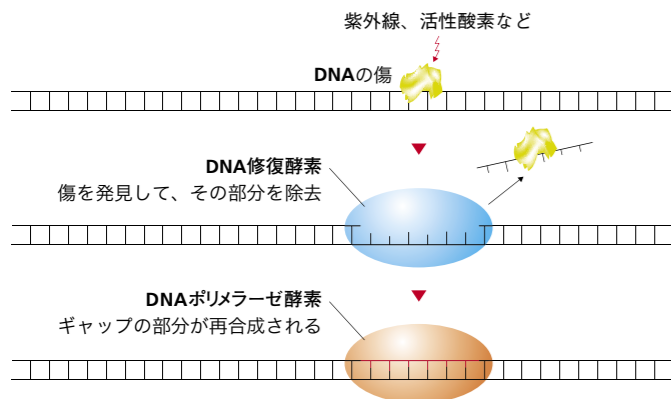


図1 染色体DNAの傷を修復する仕組み
DNAは紫外線や放射線、活性酸素、ある種の化学物質により傷害を受ける。その傷は、修復酵素の働きにより修復される。

時に起こるトラブルである。細胞分裂に先立ち、ヒトでは約30億塩基対のDNAが複製されるが、そのときに、「エラー」が生じる可能性がある。

DNAの複製では、まずDNAの二重らせんがほどかれて、いわゆる複製フォークが形成される。そしてDNAポリメラーゼという酵素の働きで、DNAに相補的な塩基が次々とつなぎ合わされていく。この酵素は非常に正確で、通常エラーが起こる可能性はかなり低いが、ゼロというわけではない。また老化などにより、DNAの塩基が修飾を受けると、エラーの頻度が上昇する。

複製のトラブルには、別なタイプのもも存在する。それは、DNAポリメラーゼが途中で前に進めなくなる事態で、それにより複製反応が終了しなくなる（複製障害）。この主な原因となるのは、修復が間に合わずに残ってしまったDNAの傷や異常な構造である。その位置で、ジッパーが開かなくなるようにして、複製の反応が止まる。複製が止まると、細胞分裂も止まってしまう。

このトラブルが生じたときにも、生物にはそれに対処する仕組みが備わっている。まず複製が停止した地点で、自らのDNAを切断する。そして、相同なDNA配列をもつ姉妹染色分体間で組換え反応を引き起こし、少し手前から複製を再開するのである。引がかかったジッパーを少し戻して勢いをつけて再トライするよ

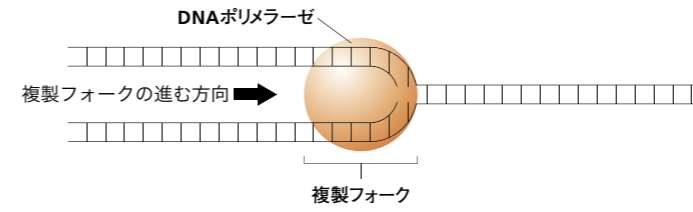


図2 複製反応の仕組み
複製開始点の二重らせんがほどけて、両方向に複製が進む。複製を行っているY字型の部分を複製フォークと呼ぶ。図では一方の複製フォークのみを示す。複製フォークでは、DNAヘリカーゼ（図には示していない）が二重らせんを次々にほどき、DNAポリメラーゼ酵素が、鋳型DNA（ほどけたDNA）に相補的なヌクレオチドを次々とつなぎ合わせていく。こうして、まったく同じ2本のDNA鎖（姉妹染色分体）が形成される。

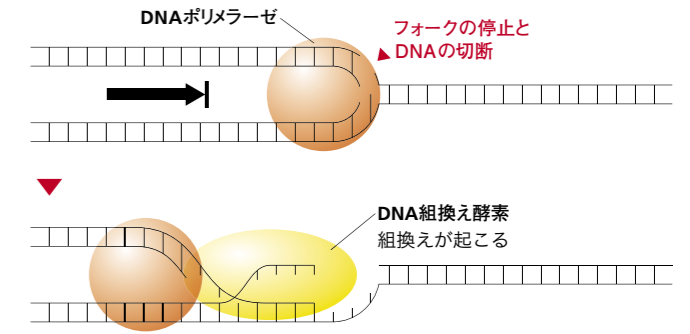


図3 複製トラブルに対処する仕組み
DNA複製が途中で停止すると、DNAの切断が起こり、次に、姉妹染色分体との組換えが起こって、複製フォークが再生され複製が再開される

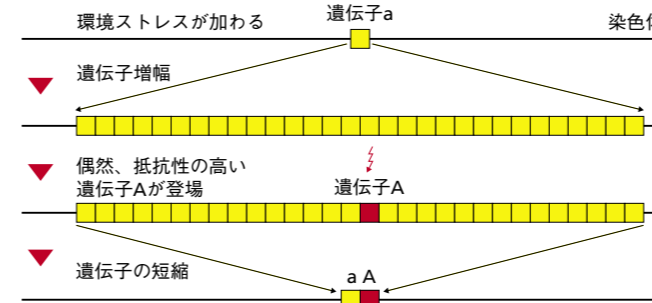


図4 遺伝子増幅と進化
あるストレスに対して弱い抵抗性を示す遺伝子aが増幅し、その産物量が増え、耐性を獲得する。そこに偶然に変異が起こって、抵抗性のより強い遺伝子Aが生じる。増幅した遺伝子aは不要になりコピー数が減り、遺伝子aと遺伝子Aが残る。このように似た遺伝子（ファミリー遺伝子）の増加により、環境変化への抵抗性や個体の複雑な構造などが進化してきた。

うなものである。

不変性と可変性の両方を維持する

染色体DNAは、常に変化を受ける危険にさらされているが、上述したように、修復や組換えといった機構により安定に維持されている。ゲノムは個体のアイデンティティーを決定する設計図であり、容易に変わってもらっては困るのである。

しかし、生物を取り巻く環境は常に変化し、それに適応しながら生きていくための柔軟性も必要となる。この環境変化に対する適応を長い目でとらえると、進化という形になって現れる。

近年、多くの種でゲノムプロジェクトが進展し、得られた配列を解析することで、ゲノムに起こった過去の変化の跡をうかがい知ることができるようになってきた。その一つとして、DNAの変化を促進させる遺伝子増幅が観察されている。これは文字通り遺伝子のコピー数が増える現象であり、もともと存在する遺伝子を壊すことなく、付加的に新しい遺

伝子（ファミリー遺伝子）を作り出すことができ、進化の原動力になってきたと考えられている。

身近な例では、害虫に対して殺虫剤が次第に効かなくなってくるのは、殺虫剤に抵抗性を示す遺伝子が増幅し、耐性が増したためである。さらに、増幅により遺伝子の数が増え、自由度が増し、変異の起こる確率が上昇すると、新しい遺伝子が生み出されやすくなる。

たとえば、生物に新たなストレス（気温の上昇など）が加わると、それに多少の抵抗性をもつ遺伝子が増幅する。増幅により遺伝子産物の量が増えて、耐性が得られるようになる。そのうち偶然に、その増幅した遺伝子のなかで抵抗性をより強くするような変異が起きて、新たな遺伝子の出現がもたらされるといった具合である。

遺伝子増幅の詳しいメカニズム

実際に、遺伝子の増幅はどのように起こっているのだろうか。筆者のグループが研究しているリボソームRNA遺伝

子（rDNAと略す）の増幅機構について紹介したい。

リボソームはタンパク質を合成する装置で、細胞内に最も多量に存在する構造体の一つである。そのためリボソームの主要な構成成分であるリボソームRNA（rRNAと略す）を作る遺伝子であるrDNAも、染色体中に多くのコピーが存在する。

筆者らが研究で用いている出芽酵母は、約150個のrDNAを染色体上に有する。おもしろいことに、人為的にそのコピー数を半分以下に減らしてやると、遺伝子増幅が起こり、また元の150個に回復する。この現象を利用して、どのようなタンパク質が増幅に必要なかを調べると、DNAの複製を阻害するタンパク質（Fob1）と、組換え酵素の一種（DNAの二本鎖切断を修復する酵素群）が働いていることが判明した。

以上のことから、rDNAの増幅機構について、筆者らはあるモデルを提唱している。DNAの複製反応は、染色体に存在する複数の複製開始点から開始する。前述したように、まずDNAの二重らせ

図5 出芽酵母のrDNAの構造
rDNAは12番染色体の約60%を占めるほど、多コピーが存在する。35S rDNA（大）と5S rDNA（小）の2種類のrDNA遺伝子が交互に存在し、その間に、複製開始点と複製阻害点がある。複製阻害点には、Fob1タンパク質が結合する。

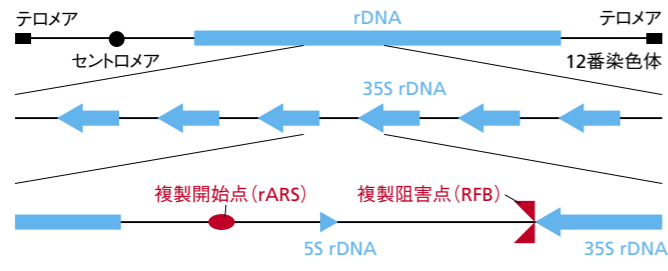
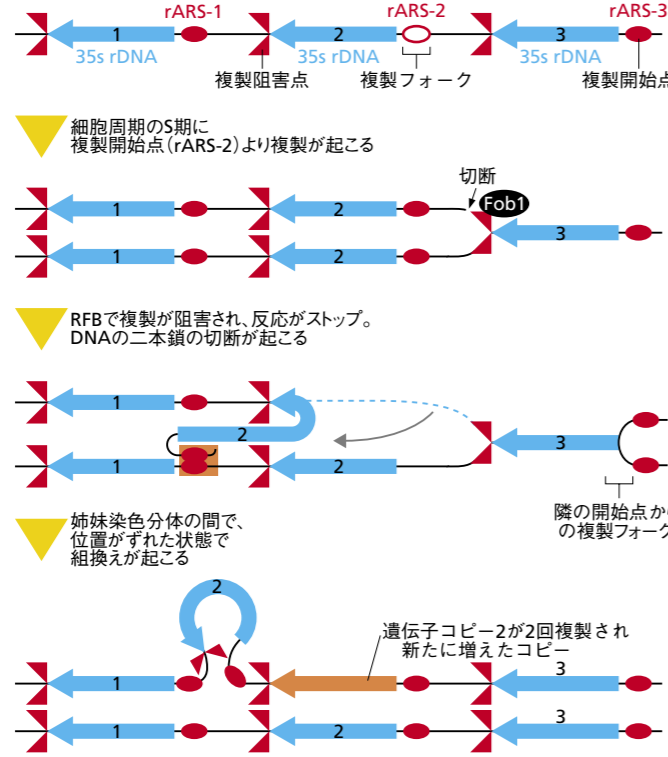


図6 リボソームRNA遺伝子(rDNA)の増幅メカニズム
図をわかりやすくするため3コピーのrDNAのみ示した。複製開始点5個につき一つの割合で複製が開始する。図で右方向に起こる複製反応は、Fob1が結合している複製阻害点(RFB)で止められる。遺伝子を示す矢印の向きは、rDNAの転写の方向性を表す。遺伝子の番号は同一の遺伝子コピーを示す。



ん(二本鎖)がほどこかれ、複製フォークが形成されて、新しいDNA鎖が合成されていく。この複製反応は、各複製開始点から染色体上を両方向に進行する。

Fob1というタンパク質には極性があり、一方向のみの複製反応を阻害する。Fob1は染色体上の複製阻害点と呼ばれる場所に結合して、図6では右方向に進む複製反応をそこでストップさせる働きがある。すでに説明したように、複製が停止すると、DNAの切断が起きる。そして、姉妹染色分体の相同な場所との間でDNAの組換えが起こり、複製反応が新たに再開する。

ところがrDNAの場合、同じ遺伝子コピーがたくさん存在するので、相同な場所が多数あることになり、組換えの場所にずれが生じる可能性がある。すると、逆方向(図6では右方向)からの、つまり

隣の複製開始点からの複製反応(Fob1で止められない)により、一度複製されたDNA部分が再度複製され、遺伝子の増幅が引き起こされるというわけである。

遺伝子増幅の制御と癌

遺伝子増幅が生物にとって厄介な問題を引き起こすこともある。その最たる例が、癌である。発癌という過程はいくつかのステップからなるが、その一つは、細胞増殖にかかわる遺伝子の発現が上昇することである。癌細胞が正常細胞よりも増殖速度が早いのはそのためである。この発現上昇は多くの場合、遺伝子増幅によって引き起こされる。

有名な例としては、多くの癌で*c-myc*と呼ばれる細胞増殖にかかわる遺伝子が増幅している。増幅の度合い(*c-myc*遺伝子のコピー数)によって、悪性度が増す。

本来細胞には、ゲノムの異常を感知するチェックポイントという制御システムが備わっているが、癌化の初期の段階でこの機能が壊れ、細胞にとって有害な遺伝子の増幅が許容されるようになるのである。また癌治療には制癌剤を用いるが、制癌剤に対して抵抗性をもつような薬剤耐性遺伝子が増幅されると、制癌剤の効果も阻害されるようになって考えられている。

以上、ゲノムの不変性と可変性について述べてきた。酵母のような単細胞生物では、変異、環境適応、進化が一連の反応として進行するが、ヒトをはじめとする多細胞生物では、細胞間秩序を維持する必要があり、変異は厳密に管理、制限される必要がある。

昆虫の卵の殻を作るコリオンと呼ばれるタンパク質がある。コリオン遺伝子は、卵巣の濾胞細胞でのみ遺伝子増幅を起こして、多量のコリオンタンパク質を供給している。またヒトの免疫細胞では、発生の初期にゲノムのランダムな組換えが起こり、抗体タンパク質の多様性が獲得されている。このように、局所的(組織特異的)な増幅や変異は、おそらく他にも多数起こっており、今後その実態が徐々に解明され、ゲノムの可変性の研究がさらにおもしろくなってくると筆者は期待している。



小林武彦(こばやし・たけひこ)
生命のデザインを決めるゲノムには、われわれの英知を超えた機能性と美しさが秘められている。その魅力に魅せられて、日々実験を繰り返す。夢はゲノムに隠された未知の法則を見つけ出し、生命を考えるヒントを子供たちに教えてあげること。趣味は浜辺の観察と演劇鑑賞。

テロメア研究の今:末端の複製は危険な橋

松浦 彰

国立長寿医療センター研究所老年病研究部感覚器疾患研究室長

ほとんどの真核生物では、染色体末端のDNAは反復配列からなり、塩基の短い配列が何度も繰り返されている(ショウジョウバエなどの一部の真核生物を除く)。この反復配列にタンパク質が結合して、テロメアという特徴的な高次構造が形成される。テロメアは、染色体末端部の複製や保護、さらには染色体の核内での配置に関連している。

末端複製問題とテロメラーゼ

線状の染色体では、末端部を複製するのに、通常は複製酵素(DNAポリメラーゼ)だけでは完全に行えない(いわゆる末端複製問題である)。なぜならこの酵素は、複製を始めるために「プライマー」という短いRNA配列を必要とするからである。このRNA配列が、まずDNA鎖に結合し、そこから新しいDNA鎖が合成され、最終的にRNA部分がDNAに置き換わって、複製が完了する。しかし、染色体の最末端のRNA部分はDNAに置き換わることができず、このため複製のたびに染色体は短縮してしまうのである。

テロメラーゼという酵素は、こうした末端複製問題の解消のために、染色体末端に塩基単位配列を新たに付加することができる。ただし通常の細胞では、テロメラーゼが発現されず、細胞分裂のたびに染色体は短縮する。テロメアの反復配列は、祖先の細胞で、テロメラーゼにより配列が付加された痕跡である。

細胞を培養した場合、一定の分裂回数を過ぎるとそれ以上分裂しなくなる。この現象を細胞老化と呼ぶ。ヒトの正常細胞でみられる細胞老化は、テロメラーゼ活性をもたない細胞が分裂を繰り返すことにより、染色体末端が短縮し、正常な染色体末端としての構造に異常が生じ、その結果、損傷した末端として細胞に認識されてしまうことが一因であると考えられている。

テロメア末端と損傷末端の区別が重要

染色体はさまざまな要因により損傷を受ける危険性にさらされている。なかでも最も深刻な傷はDNA二本鎖の切断である。そこで、損傷末端が生じると、修復装置の働きでそれらは直ちにつなぎ直される。一方、正常な染色体末端はそのままの状態でも保たれる必要があるため、損傷末端と正常末端は厳密に区別されていなければならない。

哺乳類の場合、テロメアを構成するタンパク質のなかにshelterinと呼ばれるタンパク質複合体がある。テロメアDNAは特徴的な立体構造を形作り、その端の部分はループになっているが、shelterinは、そのループ構造の形成に関与している。ループ構造は、損傷を感知する細胞の分子装置から、正常末端を「隠す」働きをする。それにより、正常末端が損傷末端と区別されるのである。

テロメアを保護する構造が消える時期がある

最近、正常末端を損傷末端と区別するテロメアのループ構造が、細胞周期を通じて常に維持されているのではないことがわかってきた。出芽酵母におけるテロメア複製の分子機構の解析から、テロメア末端の複製に、損傷修復にかかわる因子が必要であることが知られている。筆

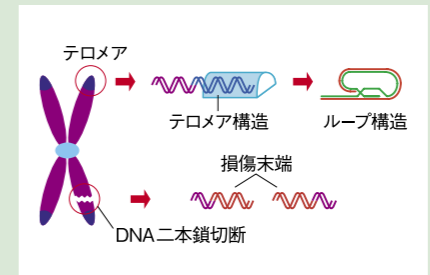


図1 正常末端(テロメア末端)と損傷末端との違い
染色体の正常末端には特異的なタンパク質が結合してテロメア構造が構築されており、損傷で生じる二本鎖切断末端と区別されている。

者らはクロマチン免疫沈降法という高感度のタンパク質-DNA相互作用検出法を用いて、出芽酵母で複製中のテロメアに、DNA二本鎖切断修復に関与する因子が結合していることを見いだしたのである。さらに興味深いことに、テロメアの複製に必要な分子装置が集積する過程と、二本鎖切断修復の初期過程が類似していることがわかった。

つまり、テロメア複製は、テロメアを保護する構造が失われて末端が露呈される細胞周期の時間帯を利用し、損傷修復因子の助けを借りて行われていたのである。ヒト細胞でも同様に、細胞周期の時期に特異的なテロメア構造の「ぼつれ」(消滅)が起こっていることが報告されている。このように、染色体末端の複製の進行は巧妙な分子機構により制御されているらしく、その詳細は現在まさに解明の途上にある。

ところで、多くの原核生物では染色体は環状であるため、染色体複製に際して末端複製という「危険な橋」を渡らずにすんでいる。では、なぜ真核生物の祖先は線状の染色体構造を選んだのだろうか? 複雑化した染色体を維持する上で線状であることの利点があるのではないかと筆者は考えているのだが、本当のところはまだよくわからない。

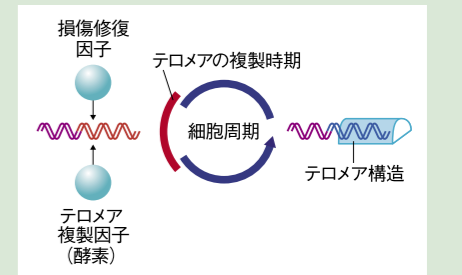


図2 テロメア構造の細胞周期における変化
テロメア複製が起きる時期には、テロメア構造(の一部)は失われている。

染色体分配の鍵をにぎるセントロメア

深川竜郎

総合研究大学院大学助教授生命体科学専攻・遺伝学専攻／情報・システム研究機構国立遺伝学研究所助教授

染色体中央部の凝縮した部分がセントロメアだ。セントロメアの働きに異常が生じると、細胞は正常に分裂できなくなり、生体システムに破綻をきたす。ゲノム配列の解読が進み、染色体の構造や機能が次々と明らかになってきたが、セントロメアにはまだ謎が多く、ゲノム上における最後の「未開の場所」といわれている。

細胞分裂の重要なエッセンスは、生物の全遺伝情報（ゲノム）を正確に複製し、分裂する娘細胞へその情報を分配することである。ゲノム情報を担うのは染色体であり、この過程は染色体分配と呼ばれている。染色体分配で中心的な役割を果たすセントロメアについて、世界中で活発な研究が行われている。

セントロメアはDNAとタンパク質からなる

細胞分裂に先立ち、染色体は複製されて倍加する。倍加した染色体は、細胞分裂期（M期）には、細胞の両極から伸び

た紡錘体に捕らえられ、娘細胞へと分配される。このときに、紡錘体が付着するための構造をキネトコア（動原体）と呼ぶ。キネトコアが形成される染色体領域をセントロメアと定義する。セントロメアはすなわち、その領域中のDNAと多数のタンパク質で構成されている。

セントロメアの役割は、単に紡錘体の付着領域というものだけではない。細胞周期の進行を制御するうえでも、きわめて重要な働きを担っている。細胞分裂の際、紡錘体に異常があったり、紡錘体とキネトコアがうまく結合していない細胞

では、一時的に細胞周期の進行が停止してしまう。細胞周期を進行させていかどうかチェックされるので、細胞のこのシステムは「紡錘体チェックポイント」と呼ばれる。チェックポイントには、いくつものセントロメアタンパク質が関与していることが報告されている。正確な染色体分配と細胞周期の進行のために、完全な機能を備えたセントロメアが染色体中に構築されることは、細胞にとって必要不可欠なことである。

セントロメア配列の重要性

セントロメアの構築に関する分子機構を解明する上で、どんな事柄に取り組まなくてはならないのだろうか。まずDNA配列の問題がある。セントロメアは、DNAと複数のタンパク質から構成されているが、DNA配列の関与については、多くの点が謎である。

セントロメアDNAには、反復配列（塩基配列の繰り返し）の多いことが知られている。たとえばヒトの場合には、サテライトDNAという種類の反復配列が、100万塩基対単位の領域に存在している。十数年前までは、このサテライトDNAがセントロメア構築に必須な配列であると多くの研究者が考えていたのである。

しかし、1993年にオーストラリアの研究者によって、「ネオセントロメア」と呼ばれる染色体領域が見いだされ、その考えがくつがえされた。本来セントロメ

アとは無関係な染色体領域が、何らかの理由で活性化されて（この活性化された領域をネオセントロメアと呼ぶ）、セントロメアとして機能している染色体が発見されたのである。

ネオセントロメアを詳細に解析した結果、そのDNAの塩基配列は、セントロメアとして機能する場合もしない場合も完全に同一であることがわかった。これは、セントロメアが構築されるための情報は、単純にDNAの塩基配列だけでは決まっていなかったことを示している。

ヒト染色体の例を紹介したが、同様の例はショウジョウバエや植物でも見つかっている。DNAの塩基配列以外の何らかの目印によって、セントロメア機能が決定される分子機構は染色体におけるエピジェネティクスとしてたいへん興味深く、この問題の解明に大きな注目が集まっている。

ヒストン分子が鍵を握る

セントロメアとしてのアイデンティティーが、DNAの塩基配列のみで決まらないのであれば、いったい何がそれを決めているのだろうか？ 考えられるのは、ヌクレオソーム構造の違いである。

染色体のDNAは、ヒストンというタンパク質に巻きついて、ヌクレオソームを形成している。セントロメア領域のヒストンには、CENP-Aと呼ばれる分子が特異的に存在し、ヌクレオソーム構造も、他の染色体領域とは明らかに異なっている。こうした特徴的なヌクレオソーム構造そのものが、セントロメアとしてのアイデンティティーを決定する可能性が高いと予想される。

すなわち、CENP-A分子が何らかの分子機構でセントロメア領域のヌクレオソームに取り込まれ、そのアイデンティティーが決定される。そしてその後、特異的なセントロメア・ヌクレオソーム構造が認識されて、複数のタンパク質複合体が集まり、紡錘体が付着するための構造が構築されるのではないだろうか。

こうしたモデルのもと、現在、タンパク質複合体分子の同定や機能の解明が多

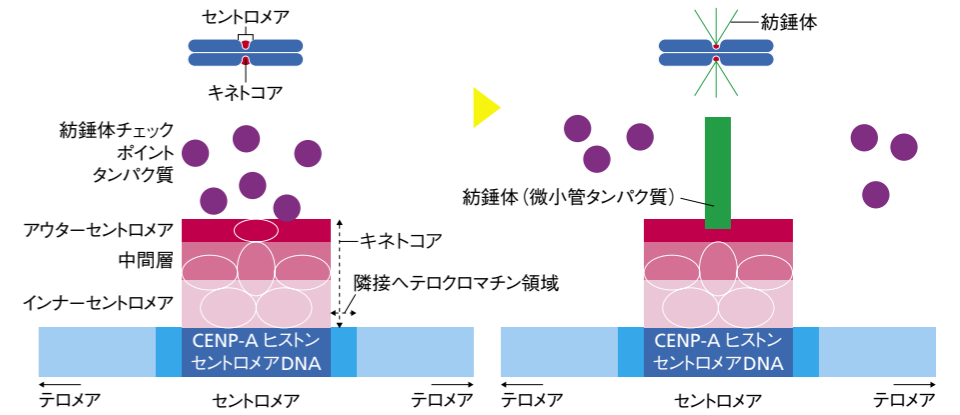


図2 細胞分裂期（M期）のセントロメア構造
複数のタンパク質がセントロメアに集合する（左）。紡錘体がキネトコアに結合すると、紡錘体チェックポイントタンパク質がキネトコアから離れる（右）。

くの研究者により行われている。われわれの研究室(遺伝研の分子遺伝研究部門)でも、どんな分子がどんな機構で働いているのかを、高等動物で精力的に探究してきた。さまざまな実験技術を工夫することが重要だが、われわれは、遺伝子ノックアウト法と人工染色体を利用した染色体工学法をセントロメア研究へいち早く導入してきた。また近年は、プロテオミクス*1という手法も組み合わせる解析を進めており、新規セントロメアタンパク質を複数種類同定している。近い将来、われわれの研究室や世界の他の研究室の成果が合わさることによって、CENP-Aがセントロメアへ取り込まれる仕組みをはじめとして、セントロメアが機能を発揮するためのさまざまな分子機構が明らかになる日も近いだろう。

癌やRNA干渉とのつながり

癌化した細胞では正常細胞と比べて染色体の数が変化していることはよく知られている。染色体分配の異常が癌化の原因であるのか、あるいは結果であるのかについては意見が分かれるところだが、最近、癌患者のセントロメアを解析することで、染色体分配の異常が癌化の原因となるケースが発見された。セントロメアの研究には、医学的にも大きな注目が集まってきている。

また科学的にも、生物学的好奇心を刺激する新しい現象が見つかっている。たとえば、セントロメア領域に隣接してヘ

テロクロマチン領域が存在するが、その形成に、RNA干渉（P25参照）という仕組みの関与が報告されている。われわれの研究室では、ヒトの染色体でも、こうしたRNA干渉とセントロメアの関係があることを世界に先がけて報告した。

セントロメア研究をはじめとする染色体研究は、地味な基礎的研究というイメージをもつ人も多いかもしれないが、他の多くの分野と連携したファッショナブルな研究となりつつあるのである。われわれもピリッと光る新しい概念の提出をめざした研究を行っていきたい。

*1 プロテオミクス 細胞中に存在する全タンパク質を網羅的に解析する手法。

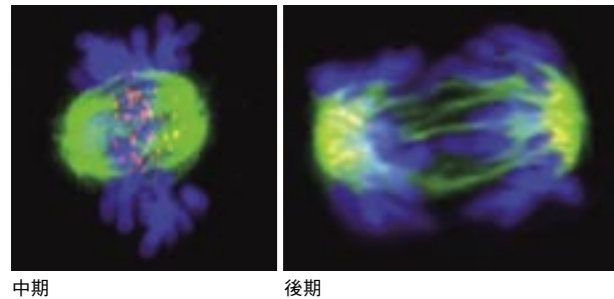
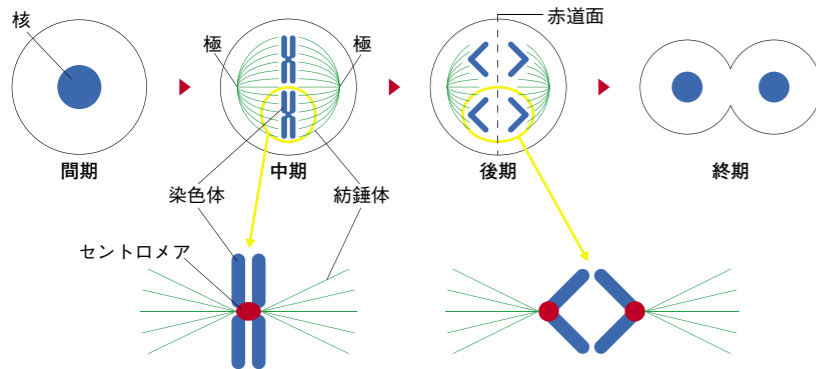


図1 細胞分裂にともなう染色体分配
写真の青は染色体、緑は紡錘体。ピンク色（写真左）と黄色（写真右）はセントロメア（キネトコア）。細胞分裂の中期に、倍加した染色体（姉妹染色分体）は、紡錘体の働きで細胞の中央（赤道面）に並び、後期になると、紡錘体に引っ張られて、姉妹染色分体が両極へ移動する。



深川竜郎（ふかがわ・たつお）
博士課程の時代にヒトゲノム構造の解析をテーマに研究していたことから、ゲノム全体を包括する染色体の動態を意識していた。より明白な染色体動態を研究テーマにしたいと思い、ポストドク時代からセントロメアを中心にした染色体分配に関する研究を続けている。最近、セントロメアが脳神経系といった高次生命現象に何らかの関係をもつかもれないという妄想を抱いている。

大腸菌にもセントロメアが見つかった

仁木宏典

総合研究大学院大学教授 遺伝学専攻 / 情報・システム研究機構国立遺伝学研究所教授

細菌の細胞は非常に小さく、細胞分裂で染色体がどのように分配されているのかといった研究は、立ち後れていた。観察技法の発達と、それを用いた精緻な実験により、その様子が少しずつ明らかになってきた。今、細菌の染色体研究がおもしろい。

「すべての細胞は細胞から——*omnis cellula e cellula*」というラテン語の言葉がある*1。生命を形作る細胞は、必ず細胞分裂を経てその数を増やしていく。また、必ず染色体DNAの分配を経る。

二つの細胞の二つの様式

この地球上の細胞は、2種類の細胞に分けることができる。私たちヒトや昆虫から、植物、さらに単細胞微生物の酵母の類までが一つのグループで、これらの生物の細胞を真核細胞と呼ぶ。同じ単細胞微生物であるが、細菌は別なグループに属し、その細胞は原核細胞という。真核細胞と原核細胞の違いはいろいろとあるが、最も大きな違いは、細胞の核の構造にある。DNAを膜で包み込んだ核をもっている細胞が真核細胞、DNAを取り囲む膜がなく、DNAのかたまりがそのままむき出しで不定形に存在する細胞が原核細胞なのである。

細胞から細胞へと遺伝情報が伝えられるとき、複製されたDNAが均等に細胞へ分配される。この分配のしかたにも、

真核細胞と原核細胞で大きな違いがある。真核細胞では、伝えるべき一組のDNAをすべて複製してから、分配されやすいようにまとめあげ、よく知られている紐状の「染色体」を形づくり、これが無数の糸状の紡錘体によって、それぞれの娘細胞に一気に分けられていく。

しかし、原核細胞には紡錘体にあたるものが観察されない。しかも、次々にDNAの複製をしながら徐々に分かれていく。いったいどのような仕組みを使って分配の駆動力が作り出され、また移動の方向性は保たれているのだろうか。顕微鏡写真では見えないが、やはり紡錘体はあるのだろうか。わずか1.5μm*2ほどの細胞内で、何が起きているのだろうか。

大腸菌の複製開始点が見えた

私たちの研究グループでは、まず原核細胞である大腸菌のDNAが、複製し分配されていく過程を詳細に追ってみることにした。

大腸菌の染色体は環状である。複製は、その環の、ある決まった一カ所の領域（複

製開始点と呼ばれ、*oriC*で表す）から開始し、環の両方向を進み、最後に染色体の反対側の領域で複製が合流し、完了（複製終結点、*ter*）することがわかっている（図2）。

大腸菌の染色体は、それを含んでいる細胞よりも1000倍ほど大きい。それが細胞中に詰め込まれて一かたまりになっているのである。どのように詰め込まれているのだろうか。そのどこかに、複製開始点*oriC*や終結点*ter*があるはずだが、それを識別して、見てみることはできないだろうか。

DNAを検出する方法に、ハイブリダイゼーション法がある。蛍光色素を取り込ませた試薬を用いてこの手法を使えば（FISH法*3）、細胞中のDNAを蛍光で染めて示すことができる。FISH法は真核細胞ではすでに実用化されていたが、私たちは、この技術が大腸菌でも感度よく使え、これによりDNAを高分解能で検出できることを実証した。染色体DNAの複製開始点*oriC*や終結点*ter*が、細胞内のどこに位置しているかを示すことに成功したのである。

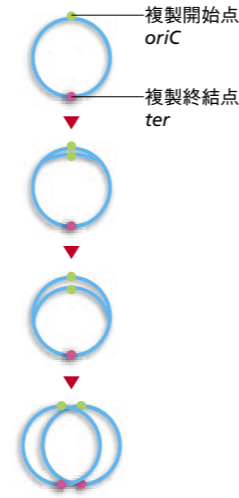


図2 大腸菌染色体の複製の模式図。複製開始点（緑）から、DNAの倍加が始まる。複製はこの点から両方向へ進行し、反対側の複製終結点（赤）で終了する。

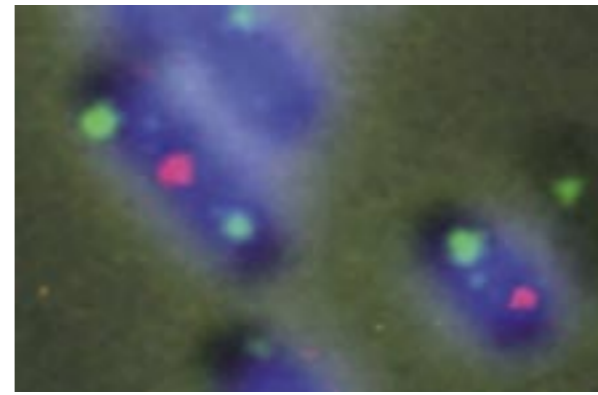


図3 FISH法で視覚化した大腸菌。*oriC*を含む領域が緑色の蛍光、*ter*を含む領域が赤色の蛍光で染まって見える。青色は染色体領域全体を染めたもの。

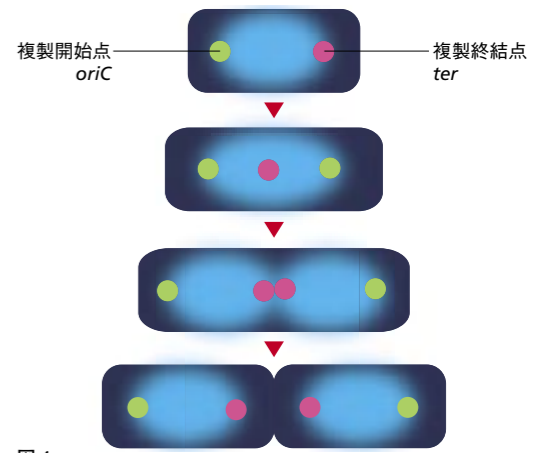


図4 FISH法で観察された大腸菌染色体領域の移動の模式図。新生細胞では、一方の極に*oriC*の緑の蛍光が、その対極に*ter*の赤い蛍光が位置する。*oriC*は複製後に移動し、核様体の両極に位置するようになる。一方*ter*は、中央部に移動する。こうして、細胞分裂直後の新生細胞では、分裂面に近い核様体の極に*ter*が、遠い極に*oriC*が位置することになる。

染色体の規則正しい配置

*oriC*あるいは*ter*を含む約10kb（キロ塩基対）の長さの染色体領域を蛍光で染めたところ、点状の輝点が観察された。10kbのDNAはどれくらいの長さをもつかというと、約3μmである。大腸菌細胞の大きさは1.5~3μmなので、かなりの長さのDNAである。これが、必ず点状の輝点として検出されるので、大腸菌の染色体は秩序立って高度に折りたたまれた状態にあることがうかがいしれた。

栄養条件を調整すると、大菌細胞内での染色体複製の開始が、細胞分裂1回につき1度しか起きないようにすることができる。この場合、ほとんどの細胞で*oriC*の輝点は一つか二つであった。輝点が二つの細胞は、染色体の複製を開始して、*oriC*が倍加したものであろう。

大腸菌細胞は横に長い棒状をしている。細胞内での*oriC*の輝点の位置は、輝点が二つある場合には互いに離れて、細胞の両端近くに位置していた。二つの輝点が接近している細胞の数は非常に少なかった。これは、複製した後に速やかに離れていることを意味した。

異なる特性の蛍光色素を使うことで、同一の細胞で*ter*を可視化することも可能である。*ter*は*oriC*とは別な位置に存在していた。両者の位置の違いが特に顕著

なのは、複製直後の細胞においてである。染色体の位置関係そのままに、一方の端に*oriC*が、そして、そのちょうど反対に*ter*がある。図4に、観察結果をもとに予想される、*oriC*と*ter*の移動の様子を模式的に示した。

細菌にもあったセントロメア

現在では、蛍光タンパク質であるGFPやその誘導体を使って、生きた細胞内で染色体DNAの動きを追うことも可能となった。*oriC*を含んだ染色体領域が、複製の後に、確かに速やかに離れていくことが確認された。では、なぜ*oriC*領域だけが素早く両端方向へと移動していくのだろうか。この疑問に対する答えを、私たちは見つけることができた。

それは、*oriC*に近接する25塩基対の配列が、細菌のセントロメアに相当する働きをするからなのだ。私たちは、染色体の一部分を次々と切り離してみても、その影響をみたところ、この25塩基対を欠いた大腸菌では、*oriC*領域の染色体の移動が止まったのだ。ここを中心になんらかの駆動力が生じているものと考えられる。

最近になり、原核細胞でも、紡錘体の成分（アクチンやチューブリン）に似た細胞骨格タンパク質が発見された。これらのタンパク質がどのように原核細胞の染色体分配にかかわっているのかまだ定か

はない。だが、これまで考えられていたほど、真核細胞と原核細胞の間に大きな差はないように思える。

細胞が伝えるべきは、染色体DNAである。真核、原核細胞を問わず、「核」を伝えることが、細胞の使命であるといえよう。「すべての核は核から——*omnis nuclei e nucleo*」。

*1 *omnis cellula e cellula* 細胞説を唱えたドイツの病理学者フィルヒョー（1821~1902年）の言葉。

*2 2μm 1μm=1×10⁶m

*3 FISH法 蛍光*in situ* ハイブリダイゼーション法。



仁木宏典（にき・ひろのり）
小学生のときに、弥生式土器の発掘を体験し、未知のものを探すおもしろさを知る。そして、今は顕微鏡の下で増えた細胞の中に、未知の仕組みを探し求めている。これまでの大腸菌に加えて、*Schizosaccharomyces japonicus*という日本で発見された分裂酵母を顕微鏡下に置き、新たな探索を始めている。

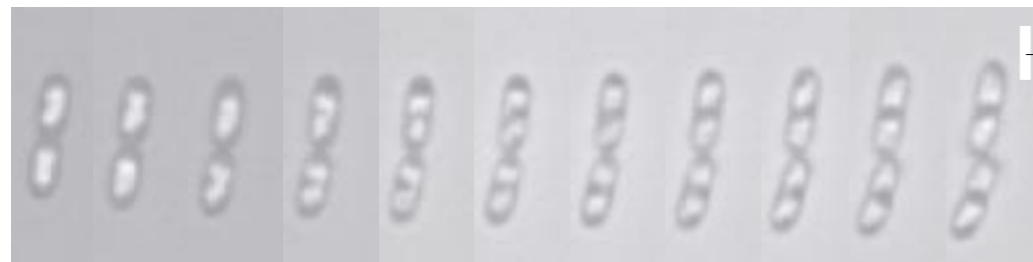


図1 細胞分裂を行っている大腸菌の顕微鏡写真（5分ごとのコマドリ撮影）。細胞内の白い領域が染色体DNA。細胞中央部にくびれができて、二つの娘細胞へ分裂。1回の分裂が終了する前に、次の分裂に向けて染色体DNAの複製が始まっており、細胞分裂直後にはもう染色体に新たなくびれが見られる。

X染色体不活性化のメカニズムを解く

佐渡 敬

総合研究大学院大学助手遺伝学専攻／情報・システム研究機構国立遺伝学研究所助手

雄と雌で遺伝子の量を同じにするために、雌のX染色体は不活性化される。X染色体不活性化の生物学的な意味と、その仕組みを探る研究の流れを紹介する。最近ホットな研究テーマである機能性RNA分子の解明にもつながっている。

哺乳類のゲノムのサイズ*¹は、30億塩基対ではほぼ一定だが、染色体の大きさや数は、種によってさまざまである。ところが、X染色体については種間の類似性が高い。サイズも似ていて、ゲノム30億塩基対の約5%を占めることが知られている（Ohnoの法則という）。

哺乳類の雄はXとY染色体を1本ずつもち、雌はX染色体を2本もち。雌の2本のX染色体のうちの1本は、「X染色体不活性化」という仕組みによって、遺伝子が働かなくなっている。

したがって、雄も雌も、機能をもったX染色体は1本しかなく、生存に必須な遺伝子が欠損したりすると、その細胞に致命的な影響をもたらされる。その結果として、X染色体には進化の過程で変異が起こらず、安定に維持され、種を超えた類似性が保持されているのではないかと推察される。

遺伝子の量と同じであることが重要

約1.65億塩基対のサイズをもつヒトX染色体上には、およそ1500個の遺伝子が存在する。一方、ヒトY染色体は約0.6億塩基対と小さく、遺伝子として機能するものは、わずか50個程度しかないと考えられる。Y染色体の大半は、遺伝子を含まない反復配列や、機能を失った見せかけの遺伝子（偽遺伝子）で構成されている。そして、その全域がヘテロクロマチン化して、活性が低い状態にある。X染色体とY染色体の間には、偽常染色体領域という特別な場所を除くと、相同性は認められない。

しかし、X染色体とY染色体は、もともとは相同な常染色体のペアであったと考えられている。常染色体とは、XとY（性染色体）以外の染色体のことで、哺乳類の細胞では、2本ずつペアで存在する。

ところが進化の過程で、XY染色体の元になった常染色体ペアには、一方にだけ変化（たとえば消失、重複、移動）が繰り返され、形態的に大きく異なる現在のXY性染色体が形成されたといわれている。

Y染色体に起こった機能の消失は、進化的に何らかの利点があったと思われるが、その結果、XY性染色体間の遺伝子の量に、著しい不均衡が生じることとなった。この不均衡を是正するために、X染色体を1本もつ個体と2本もつ個体の間で、遺伝子の量を補正する仕組みが進化したと考えられる。それが、X染色体不活性化という現象である。

興味深いのは、こうした補正（遺伝子量の補償機構と呼ぶ）が哺乳類に限ったことではないことである。他の生物種ではX染色体不活性化とは異なる仕組みで補正が行われ、X染色体上の遺伝子から転写されて作り出される産物の量が、ほぼ同等になるように調節されるのである。

ショウジョウバエでは、雄（XY）のX染色体の転写活性が、雌（XX）のX染色体の2倍に高められている。一方、線虫では、雌雄同体（XX）の各X染色体の転写活性が、雄（XO）のX染色体の半分に抑えられている。いずれの生物においても、この機構に破綻をきたした場合致死となることから、X染色体の遺伝子量補償が、生物の正常な発生にとってきわめて重要であることがわかる。

X染色体不活性化の研究の始まり

先に触れたように哺乳類における遺伝子量補償は、雌の2本のX染色体のうち一方を不活性化することで達成される。この現象は、1961年、マウスの毛色パターンを観察したメアリー・ライオン（Mary Lyon）によって初めて記述された。表1に紹介したが、「ライオンの仮説」といわれている。その後、マウスを用いた数多くの細胞遺伝学的解析によって、この仮説が大幅な修正を必要としないきわめて洗練された妥当なものであったことが示されたのである。

現在では、X染色体不活性化を制御する染色体上の場所として、X染色体不活性化センター（XIC）が見つかった。X染色体の一部を失うなどした異常な染色体を解析することで、この場所が突き止められたのである。X染色体不活性化の機構を整理すると、(1)細胞がX染色体を何本もっているかを感知する「計数」、(2)2本のX染色体が感知された場合、どちらのXを不活性化するか「選択」、(3)不活性化の「開始」、(4)不活性化状態を染色体全域へ伝える「伝播」の四つの過程に分けられるが、XICは、これらすべての過程にかかわっていると考えられている。

通常、染色体の数に異常があると、その個体は深刻な影響を受けるが、X染色体は例外である。たとえXXXやXXYのように、X染色体が1本余分にあっても、「計数」機構が働いて、1本を除きすべてが不活性化されてしまうため、あまり大きな影響がない。

だが、XICを失うと、そのX染色体は、不活性化する能力を失うのみならず、X染色体として感知されなくなる。そのようなX染色体が存在すると、もう1本が正常なX染色体であっても、細胞はX染色体の数を1本と判断し、不活性化はもたらされなくなるのである。

分子レベルの研究がスタート

細胞遺伝学的解析が中心であったX染色体不活性化研究は、1991年に大きな転機を迎えた。不活性化されるX染色体上

図2 *Xist* 遺伝子から発現したRNA
青色が染色体DNAで、赤色が*Xist* 遺伝子から発現したRNAを示す。雌マウスの体細胞で、間期の核写真上方の二つと、分裂期中期の染色体（右下）を比較したもの。RNAは、間期では一カ所にかたまり、分裂期には不活性化されたX染色体を被覆している様子がわかる。（FISH法を使用）。

表1 ライオンの仮説

- (1) メスの体細胞では2本のX染色体のうち一方が不活性化している
- (2) 不活性化は発生のごく初期に起こる
- (3) 不活性化はランダムである
- (4) 不活性化したX染色体は、その後細胞分裂を経ても安定して維持される

でのみ活性をもち発現されるおもしろい遺伝子が見つかったのである。ヒトとマウスで相次いで発見されたその遺伝子は、*XIST* および *Xist*（ヒトでは大文字で *XIST*、マウスでは最初だけ大文字で *Xist* と書く）と名づけられた。

これらの遺伝子は、実際には染色体が不活性化されるより前に発現される。X染色体の不活性化は、受精卵が発生していく途中のある段階で起こるわけであるが、将来不活性化するX染色体から、不活性化に先立って発現が起こるのである。さらに興味深いことに、これらの遺伝子は、タンパク質をコードしない遺伝子であった。すなわち、遺伝子が発現して生じる最終産物が、タンパク質ではなく、RNAなのである。しかも発現したRNAは、その後、不活性化されるX染色体のほぼ全域にわたって結合する。雌のマウスの細胞で調べると、*Xist* から発現したRNAが、細胞分裂の間期では、核内の一カ所に蓄積し、分裂期には、1本のX染色体を被覆している様子が観察される（図2）。

このようにして、X染色体不活性化の分子機構を解析する手がかりができ、精力的な研究がスタートした。その後、X染色体不活性化における

Xist 遺伝子の重要性が明確に証明されたのは、1996年と1997年になってからのことである。*Xist* 遺伝子を実験的に破壊したX染色体は決して不活性化せず、*Xist* 遺伝子が不活性化の「開始」に必須であることが実証されたのである。

Xist 遺伝子の染色体上の位置は、先に述べたX染色体不活性化センター（XIC）領域にある。引き続き研究で、*Xist* 遺伝子を破壊してもX染色体の「計数」機構は影響されないこと、XICとして必要な要素（塩基配列）は、*Xist* 遺伝子（2.5万塩基対）を含む数十万塩基対のDNA領域中にすべて含まれることが示唆されている。

アンチセンス遺伝子の重要性は？

Xist に続く第2のプレーヤーとして注目を浴びる遺伝子が、1999年に発見された。それは、*Xist* 遺伝子の「アンチセンス」遺伝子 *Tsix* である。

「アンチセンス」とは何だろうか。図3を見るとわかりやすいだろう。DNAの二重らせんは、相補的な配列をもつ2本のDNA鎖でできている。その2本の鎖のうち、一方の鎖に刻まれた配列をセンス遺伝子、それと相補的なもう一方の鎖に刻まれた配列をアンチセンス遺伝子と呼ぶ。したがって、*Tsix* 遺伝子と *Xist* 遺伝

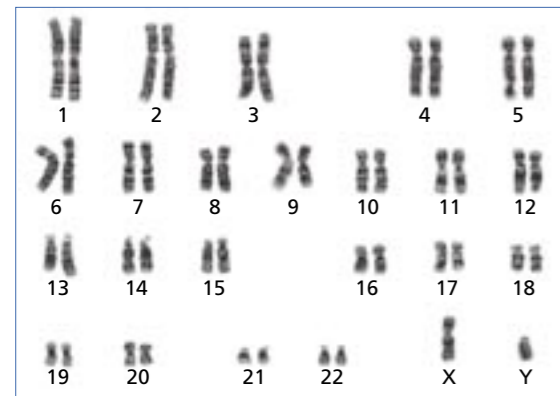


図1 ヒト(男性)の染色体
性染色体による性決定システムをもつ哺乳類は、雄と雌では異なる染色体をもつ。雄の場合は常染色体のペア(対)とY染色体とX染色体をもち、雌の場合は常染色体のペアとX染色体のペアをもつことになる。

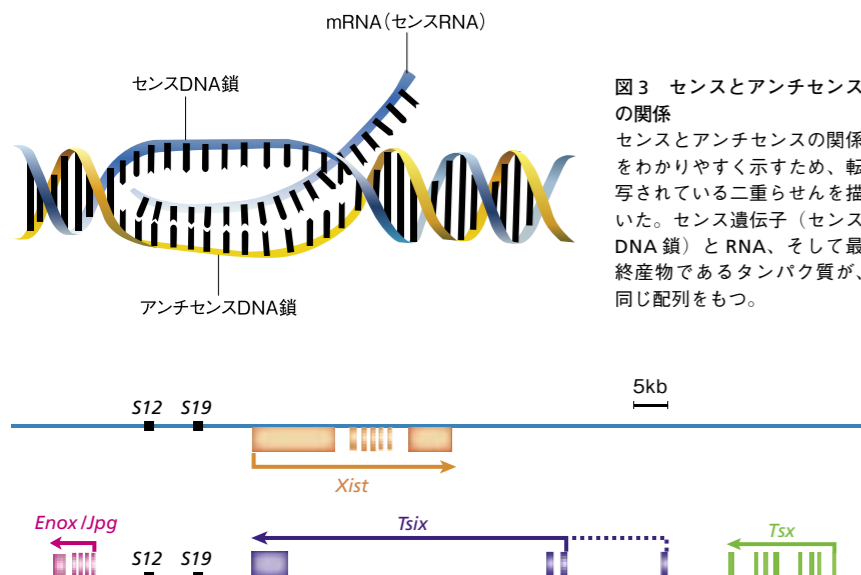


図3 センスとアンチセンスの関係
センスとアンチセンスの関係をわかりやすく示すため、転写されている二重らせんを描いた。センス遺伝子（センスDNA鎖）とRNA、そして最終産物であるタンパク質が、同じ配列をもつ。

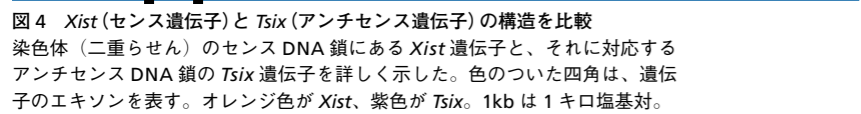


図4 Xist (センス遺伝子) と Tsix (アンチセンス遺伝子) の構造を比較
染色体 (二重らせん) のセンス DNA 鎖にある Xist 遺伝子と、それに対応するアンチセンス DNA 鎖の Tsix 遺伝子を詳しく示した。色のついた四角は、遺伝子のエクソンを表す。オレンジ色が Xist、紫色が Tsix。1kb は 1 キロ塩基対。

子の配列は、二重らせんのそれぞれの鎖に刻まれていることになる。

このアンチセンス遺伝子 *Tsix* も、*Xist* 遺伝子と同様に、タンパク質をコードせず、RNAを発現するものと考えられている。私たちはここ数年、X染色体不活

性化における、このアンチセンス遺伝子の役割を調べるため研究を続けている。

その結果、このアンチセンス遺伝子は、*Xist* 遺伝子 (センス遺伝子) の発現を抑制する働きをもつことがわかってきた。

いったいどのような仕組みで、二重ら

せんの一方の遺伝子が、もう一方の遺伝子を抑制するのだろうか。さらに詳しく調べると、アンチセンス遺伝子 *Tsix* は、同一X染色体上にある *Xist* 遺伝子の、発現を調節する部位 (プロモーターDNAという) に影響を及ぼすことがわかった。つまり、その部位のクロマチン形成に影響を及ぼしているのである。一般的に、遺伝子の発現は染色体を構成するクロマチンの状態によって制御される。*Tsix* 遺伝子の及ぼすこうした効果が、アンチセンス遺伝子から発現したRNAの働きによるものなのか、あるいは、一方のDNA鎖で行われているアンチセンス遺伝子の転写そのものが、他方のDNA鎖の転写を妨害しているのかはまだ不明で、現在解析を続けている。

続々発見される機能性RNA

Xist 遺伝子が発見された当初は、タンパク質をコードせず、RNAを発現する遺伝子は、今ほど注目されていなかった。こうした遺伝子から発現したRNAのなかで、RNAが機能を発揮するものは、

リボソームRNA (rRNA) や転移RNA (tRNA) ぐらいしか知られていなかった。

ところが、ゲノムプロジェクトでさまざまな生物のゲノム配列が明らかになり、予想外のゲノム領域からRNAが発現していることがわかってきた。こうしたRNAの多くはまだ機能が不明であるが、「機能性RNA」と呼ばれ、現在、大きな注目が寄せられている。そして、その生物学的意義は何なのかを探るため、激しい研究競争が繰り返されている。

Xist や *Tsix* 遺伝子から作られるRNAはメッセンジャーRNA (mRNA) タイプで、他の生物でもこのようなタイプのRNAが数多く存在すると思われる。そのうちの程度が本当に意味のある機能性RNAであるかは、現時点ではまだ不明だ。

RNAをめぐる研究の新しい波

機能性RNAの研究は、RNA干渉 (RNAi) という分子機構の研究とも密接に関係している。RNA干渉は、遺伝子発現を抑制するための実験技術として一躍注目を浴び、広く利用されるようになったが、

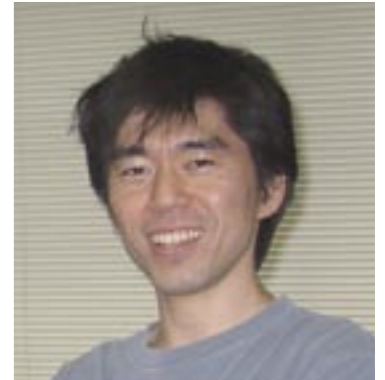
それだけでなく、細胞内で重要な役割を果たしていることも明らかになってきた。小さいRNA分子が、遺伝子の発現を制御 (転写時および転写後の両方において) していることが、多くの生物種で見いだされてきているのである。さらに、分裂酵母では、セントロメアやテロメアなどのヘテロクロマチン構造の形成にも、こうした小さいRNA分子が重要な役割を果たしていることが示されている。

上述した *Xist* によるX染色体のヘテロクロマチン形成 (不活性化) や、アンチセンス遺伝子 *Tsix* による *Xist* のクロマチン構造の制御にも、RNAi機構がかかわっている可能性がしばしば議論されるが、これまでのところそれを支持する実験結果は報告されていない。

このような背景を追い風にして、今、RNAによる遺伝子発現調節や、クロマチンの修飾・構造の制御といった研究が、急速に進展している。他の生物やシステムから得られる知見と今後私たちが行う *Xist* や *Tsix* の解析から得られる知見を比較し、それらの間の共通点と相違点を検

討することで、X染色体の不活性化の機構のみならず、染色体研究の新たな方向性が見えてくるかもしれない。

*1 ゲノムのサイズ 1倍体のゲノムサイズを示した。ヒトなどの2倍体生物では、細胞の中に2セットのゲノムが含まれる。



佐渡 敬 (さど・たかし)
遺伝子改変を施したマウスの胚を用い、X染色体不活性化の分子機構の研究を行っている。X染色体不活性化研究に携わるようになって間もない大学院時代に *Xist* 遺伝子が単離された。それ以来、自分も分子レベルの解析を続けつつ、世界のX染色体不活性化研究の発展を肌で感じてきた。しかし、自分がこんなにX染色体にはまるとは・・・。

エピジェネティック

角谷徹仁

総合研究大学院大学教授 遺伝学専攻 / 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所教授

遺伝情報の実体は塩基配列に書き込まれているが、塩基配列以外の形で遺伝子機能の変化が細胞分裂後に伝わる可能性がある。このような「エピジェネティック」な現象を研究する分野は「エピジェネティクス」と総称される。

エピジェネティックな制御の役割の一つは、多細胞生物の個体発生中に、組織あるいは領域に特異的な遺伝子発現を細胞分裂後も維持することである。このように発生を制御するエピジェネティックな情報は、世代ごとに再プログラムされる。一方で、エピジェネティックな情報が世代をこえて伝わり、塩基配列には変化がないに

もかわらず、突然変異と同様にふるまうという奇妙な現象も植物で知られている。

エピジェネティックな目印の実体の一つは、DNAのシトシン残基のメチル化である。DNAにメチル基をつけるのは、DNAメチル化酵素と呼ばれる酵素である。この酵素の遺伝子が機能を失ったマウスは、発生が初期で止まり死ぬ。つまり、DNAメチル化による遺伝子制御が、マウスの発生に必要なことがわかる。

哺乳類よりも単純な、植物や菌類でもDNAのメチル化は見つかる。私たちの研究室では、エピジェネティックな制御の役割を理解するため、シロイヌナズナという

植物の、DNAメチル化の突然変異体を使って研究を行っている (<http://www.nig.ac.jp/labs/AgrGen/home-j.html>)。DNAメチル化の低下した変異体では、遺伝子発現の変化やゲノム構造の変化によって、種々の発生異常が誘発される。これらの発生異常の原因遺伝子を同定するのに、私たちは染色体上での遺伝的連鎖を利用している。

メチル化の変化が遺伝子発現に異常をもたらす、それが原因で発生に異常が引き起こされていた例が2例見つかった。そのうちのの一つは、メチル化の低下により、ある遺伝子が、本来発現されない組織で

発現したことで、開花が遅れ、葉を作りつづけたものである。もう一つは、逆に、メチル化の上昇により、遺伝子の発現が抑制され、枝分かれパターンが異常になったものである。メチル化の程度がエピジェネティックな多様性をもたらす原因遺伝子を、遺伝学の古典的な手法である連鎖解析で同定できたわけである。また、別の発生異常は、低メチル化にともなって、トランスポゾン (可動性DNA因子) の抑制が解除されて、ゲノム中で場所を変えたためであった。DNAメチル化によるエピジェネティックな制御が、遺伝子発現パターンの継承やゲノム構造の安定化に寄与していることがわかる。

特定の配列にエピジェネティックな目印をつける仕組みも、未解明の興味深い問題である。少なくとも植物では、二本鎖RNAの発現を誘導すると、それと同じ配

列のDNAが新たにメチル化されることがわかっている。RNAによるエピジェネティックな制御が、哺乳類のX染色体や、セントロメアの機能にも関連していることを示す証拠が得られつつある (本誌の佐渡氏や深川氏の記事でも紹介)。

エピジェネティクスは、まだ謎の多い分野であるが、今後も予想外の展開が期待できる。

図1 枝分かれパターンが異常なシロイヌナズナ変異体。



図2 野生型のシロイヌナズナ (左) と、葉が形成されつづけている変異体 (右)。

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



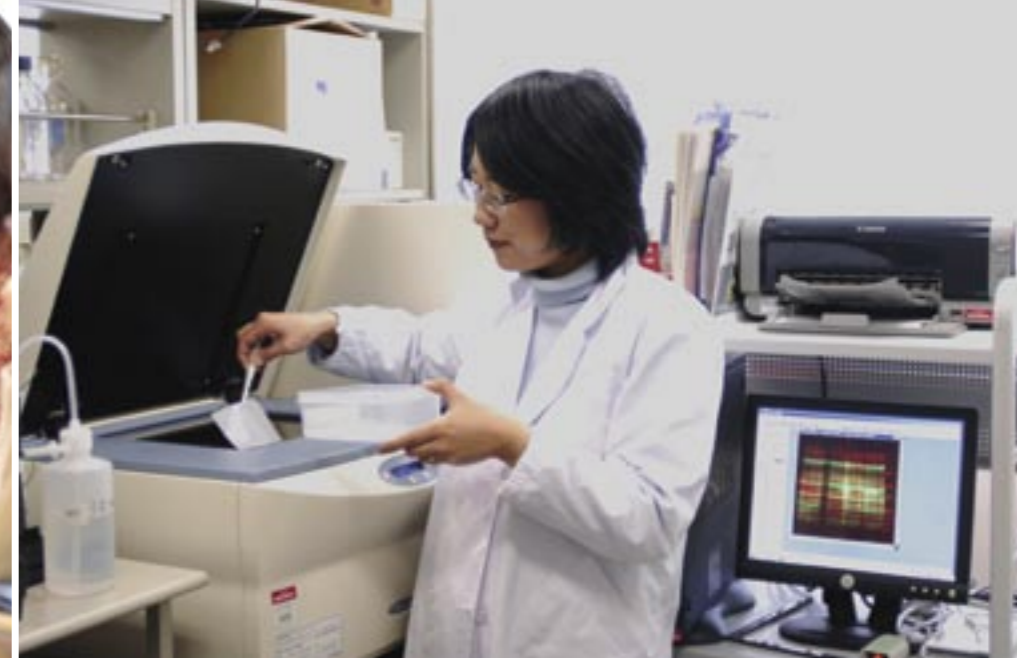
酵母を培養液から分取している。右が誠司さん、左が尚美さん。



「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、Slid2を発見した。今回、誠司さんは、橋渡しをするSlid2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。

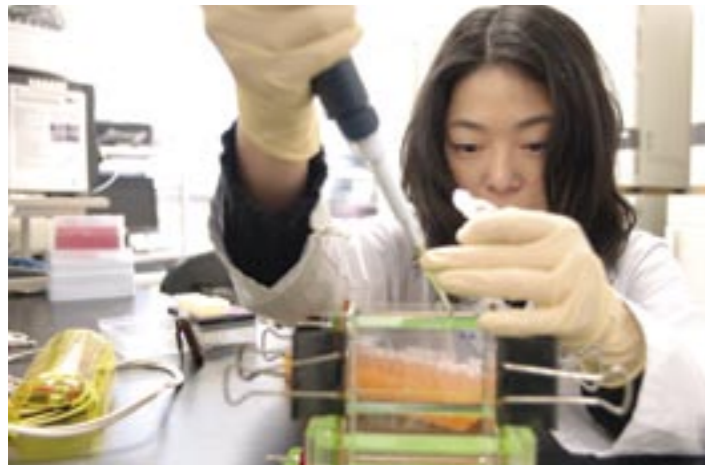
このような複製反応の制御に関する研究は、現在に至るまで、分子生物学者により熱心に行われてきている。荒木教授も、1980年代後半に米国に留学したときから、このテーマに向き合ってきた。

複製に関与する因子を見つける

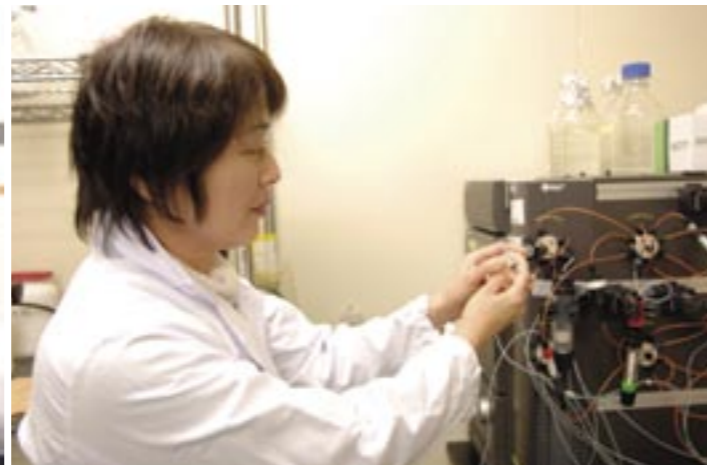
荒木教授が大学院生の頃、分子生物学は、大きな飛躍を遂げた。遺伝子組換え技術が開発されたのである。日本で分子生物学会が誕生したのもこの頃のこと。1980年代に入ると、今度は細胞周期の研

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。

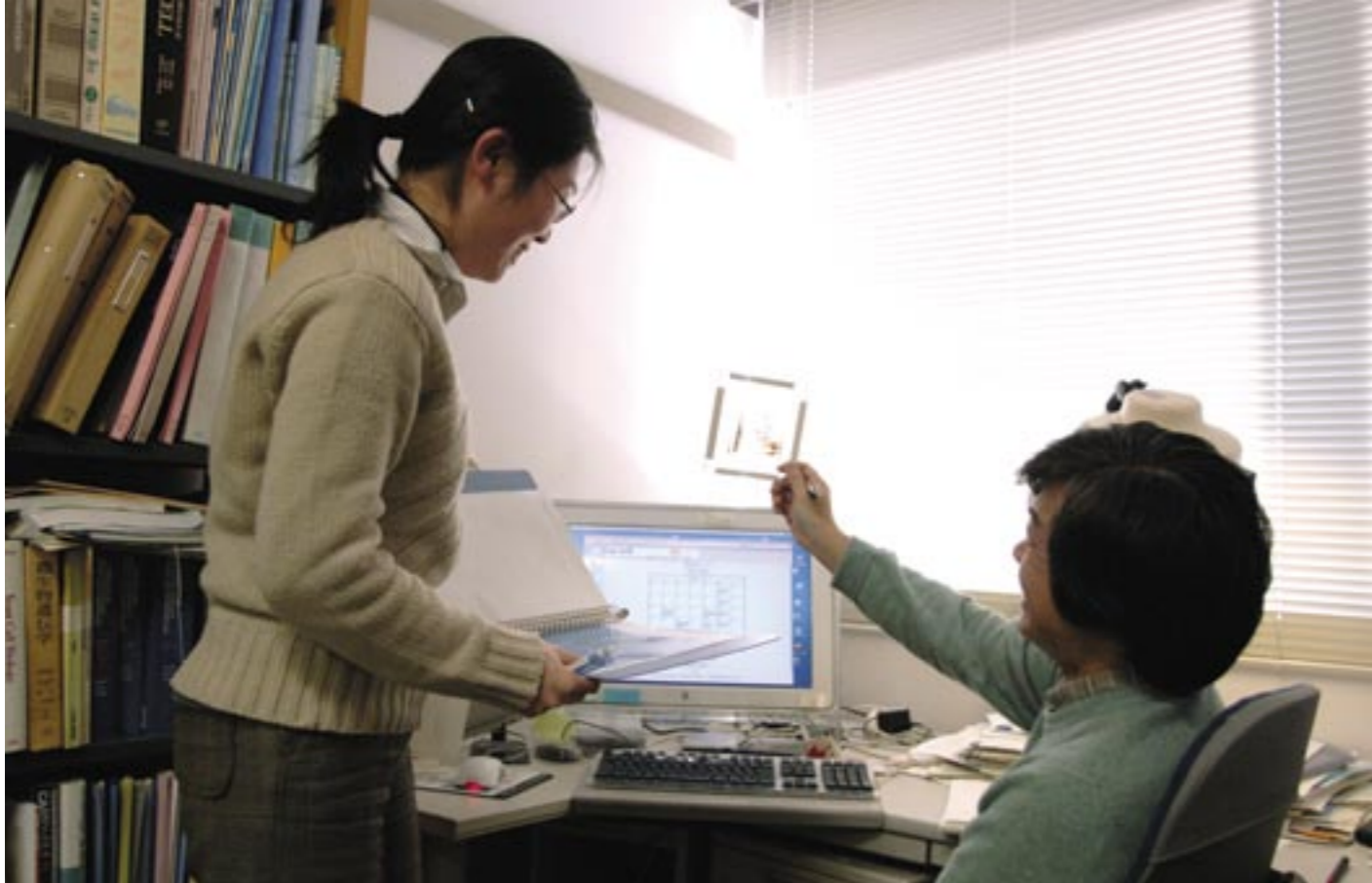


4℃のクールドールーム内に置かれたタンパク質精製装置。技術補佐員の遠藤さん。

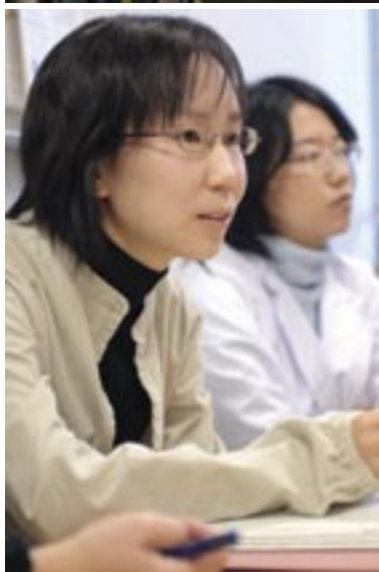


酵母のコロニーを観察。培地からアミノ酸のロイシンを抜いてあるので、ロイシンを合成できる酵母だけが成育する。ポストクの平井さん。





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

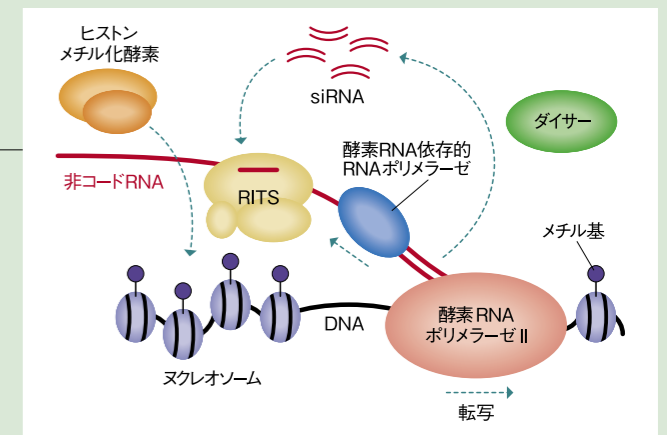
京都大学ウイルス研究所助教授

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と相補的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。