

サイエンスへの招待

分子生物学と遺伝子の研究

東京理科大学 生命医科学研究所 分子病態学研究部門 講師 **櫻井 雅之**
さくらい まさゆき
 東京理科大学 生命医科学研究所 分子病態学研究部門 助教 **岡田 俊平**
おかだ しゅんぺい

はじめに

本稿では「サイエンスへの招待」を意識して、前半には筆者らが携わる生命科学研究について、中程ではその基礎知識や研究例を、最後には研究へのお誘いというテーマで執筆した。飛ばし読みでも構わないので、ぜひ、生命科学に少しでも興味がある方には目を通してもらい、生命科学を志すきっかけの種として、記憶の片隅に残してもらえたら嬉しい限りである。

ライフサイエンスと分子生物学とは

ライフサイエンス、すなわち生命科学という学問分野がある。その名の通り生命の仕組みを探求するものだが、実際にはどのような研究を指すのか、問われたら何を思い浮かべるだろうか。おそらくは、病気の解明、薬の

開発、動植物の進化、微生物や菌類の活用あたりではないだろうか。または、人工生命の開発を思いつく読者もいるかもしれない。そして回答としては、実はそのすべてが正解であり、生命科学の研究分野に該当する。そのため全体像の把握はやや難しいかもしれない。大雑把にまとめると、あらゆる学問を駆使し各々または複合的な観点から生命の仕組みを解明し、人間生活や健康に役立てる分野と言えるだろう。

主に筆者らは生命科学の研究をさらに分類した場合の、分子生物学という分野に携わっている。分子生命科学と言い換えてもよいだろう。これは、生命現象を分子レベルでの相互作用によるメカニズム（機構）の解明により理解していく学問である。分子レベルとは、生命現象が起こる生物個体を組織ごとに、さらには細胞種ごとに分類し、そこに含まれる成分を化学的な分子として捉えることである。その分子とは主に遺伝子を構成する核酸と、機能を体現するタンパク質、そしてそれによって産生される化学物質を指す。

では、遺伝子・ゲノム・DNA、生命科学に興味があるならばどれも頻繁に耳にする言葉だが、用語の定義としてはどう違うのだろうか。これを正確に理解するには、さらに「表現型（または形質）」という用語を追加する必要がある。表現型（形質）とは、有名なメンデルの実験ではエンドウ豆の形の違いであり、人間の場合は血液型や目の色、富士額や耳たぶ、お酒に強い弱い、など観察可

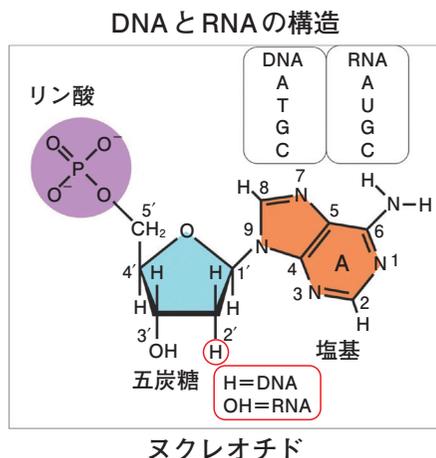


図1 DNAとRNAの構造

目指すは真の改セントラルドグマの解明とその制御法開発

能な事象として現れた、世代を超えて遺伝する、遺伝子の型の違いの影響である。「型の違い」とは遺伝子発現そのものの違いや、数カ所の遺伝子配列の違いであったりする。

さて、話を戻すと遺伝子とは表現型の原因となる遺伝情報を指し、DNAという化学物質によって構成されており、個体として遺伝子の総

体をゲノムと呼ぶ。DNAは正式名称をデオキシリボ核酸という(図1)。デオキシとは、de- (脱) oxy- (酸素), リボとはリボース(5角形の糖構造), 核酸とは、核の中にある酸(リン酸基)であることに由来する。そして遺伝子情報を蓄える最も重要な構成部分が「塩基」と呼ばれ、A(アデニン), T(チミン), G(グアニン), C(シトシン)の4種存在し、簡略化してA, T, G, Cの4文字で表される。これに上記リボースとリン酸基を加えた構成単位をヌクレオチドと呼び、アルファベット表記は同じであるが、名前はA(アデノシン), T(チミジン), G(グアノシン), C(シチジン)と変わる。そしてヌクレオチドが繋がったものがDNA鎖である(図1)。

AはTと、GはCと水素結合により対を形成して安定な塩基対を形成する。これによりDNAはその特徴である二重らせん構造を取ることが可能である。さらに細胞が分裂する際のDNAの複製や、後述する塩基配列によりコードされた遺伝暗号からタンパク質を構成する各アミノ酸の種類を規定する原理となる。

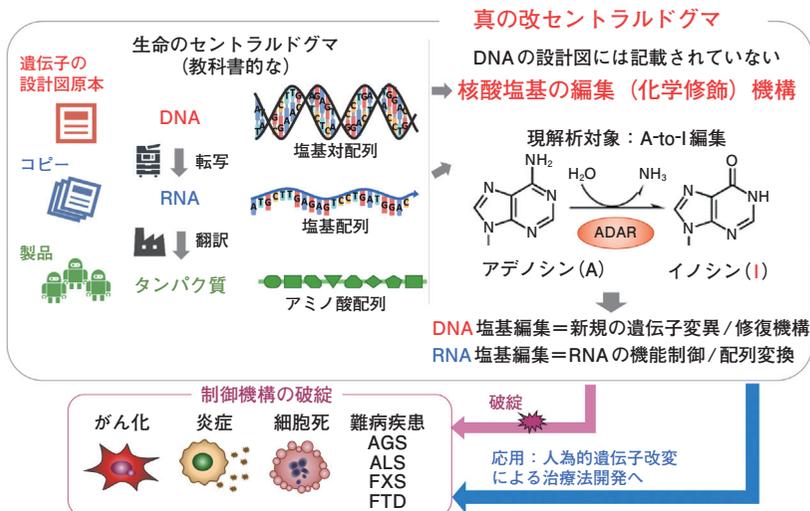


図2 セントラルドグマと筆者らの研究

さて、遺伝子情報を担うのがDNAであるように、表現型を形作るのがタンパク質である。さしずめ、タンパク質は機能を発揮する製品であり、DNAはその設計図原本と言える。ではタンパク質はDNAからどのようにして作られるのだろうか？

DNAやタンパク質と比べると知名度は低いが、この間はRNAと呼ばれる核酸が介在している。RNAはDNAとほとんど同じように塩基、糖、リン酸基で構成されている。違いは、リボ核酸であり、DNAではデオキシ(脱酸素)されていたリボースの1カ所(-H)が、酸素を保持した水酸基(-OH)となっている点と、Tのかわりに、Tからメチル基が抜けたU(ウラシル, ウリジン)という塩基を使用し、A, U, G, Cの4種から構成されるという点である(図1)。RNAはDNAのタンパク質情報を持つ鎖と同じ配列を持つように、塩基対合を利用してDNAから転写される。文字通り、遺伝子配列情報を写し取った設計図のコピーと言える。

このようなコピーを介在する理由には、次のことが考えられる。まずDNAは各細胞において一對(2分子)しか存在しない重要な

遺伝子本体であるため、損傷は細胞の死やがん化に直結しうる。そのため核という細胞内でさらに膜で守られた安全な場所に保管されている。一方、タンパク質を産生するいわば製品工場は核外の細胞質に多数存在するリボソームが相当する。ここで、RNA上の遺伝暗号に規定され対応したアミノ酸が選ばれて連結されてタンパク質が完成する。この際、設計図のコピーであるRNAは、たった2分子のDNAから数千、数万以上の部数として転写され、RNA一分子からまた数千、数万のタンパク質が作られる。

こうして遺伝子から機能を発現するために必要な大量のタンパク質へ分子数つまり製品量の増幅が可能となる。この遺伝子情報の流れ、DNA（設計図原本）→ RNA（設計図のコピー）→ タンパク質（製品）が、生命のセントラルドグマ（中心教義）という生命科学研究の基本概念である（図2左）

転写後のRNA調節機構とRNA編集

さて、生命科学における遺伝子の機能の研究は、次の2つに大別できる。1つ目はその遺伝子の機能と重要性の研究であり、方法と

してはマウスや培養細胞でその遺伝子の発現を人為的に抑制、または強制上昇することによる表現型を観察・検出する。2つ目は、その解明された機能を持つ遺伝子の発現が、生体内でいつ、どこで、どのように活性化または不活性化されているか、その制御機構を解明するものである。

この遺伝子発現のオン/オフの制御については、DNAからRNAへの転写反応が起こるかどうかによる、との理解が最もシンプルで、一般には理解されていることと思う。しかし同時に生命機構はそう簡単ではないとも、読者の皆さんは想像がついているだろう。企業に譬えると、遺伝子のオンとは重役からのプロジェクト実行のGOサインである。しかしそれだけで、目的の製品の生産がスムーズに進むわけではない。役割の異なる部署、そして個々の社員が、各過程でそれぞれの担当を務めることでそれは可能となる。その際には細かな調整が行われていく。遺伝子発現も同様で、RNAへの転写、RNAに対する調節、そしてタンパク質産生過程での調節、産生後の調節機構が存在し、最適量を最適なタイミングで、時には一時的な停止や

加速が、適切な遺伝子の機能発現には必要である。

筆者らは特にRNAの転写後調節を中心に研究を進めている。これら各調節機構では、原則としては設計図原本にあるDNA配列情報はRNAに転写された後も、正確に保持されていく。しかしその中で唯一、RNA上の設計図情報を編集してしまう機構が存在する。いわば現場の判断で、プロジェクト案に変更を加

生命には、能動的にRNAを「編集」する機構が存在する。
= RNA編集酵素ADARによるA-to-I RNA編集機構

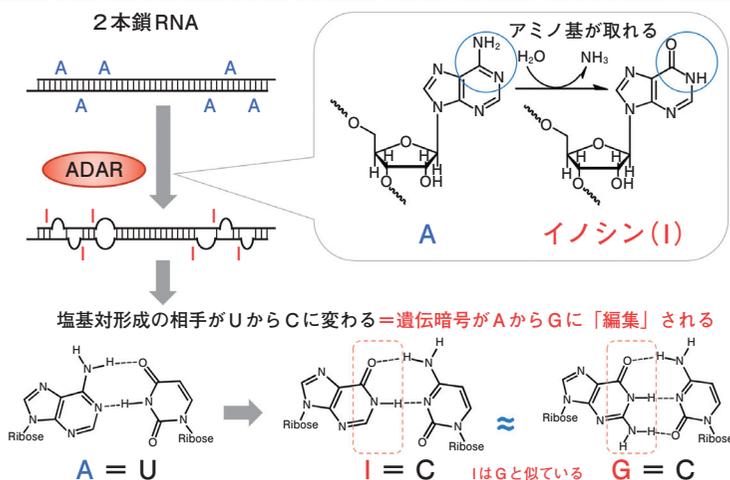


図3 A-to-I RNA編集

A-to-I RNA編集の機能の例：グルタミン酸受容体活性変化

えているようなものである。この機構をRNA編集と呼ぶ。すなわちRNA上の塩基配列が改変される機構である。筆者らはそのうち、主にAからI（イノシン）と呼ばれる塩基への改造機構を研究している。

Iはその存在量が多く、RNAにおける5番目の塩基と考えることができる。そしてIは最初から

存在するのではなく、A-to-I RNA編集と呼ばれる、二本鎖構造を形成したRNA中のアデノシン（A）が脱アミノ化を受け、イノシン（I）へと修飾される機構による（図3）。イノシンはその構造がGと似ており、Cと塩基対を形成する。その性質から、AからIへの塩基編集は、AからGへと遺伝子配列情報が編集されたことになる。この機構は二本鎖特異的アデノシンデアミナーゼ（ADAR）という酵素により触媒される（ここで突然RNAであるのに二本鎖構造という説明が出てきて混乱してしまうかもしれない。RNAは一本鎖であるために、RNAの分子内や分子間で塩基対を形成して部分的に二本鎖構造を取ることが可能であるという特性を持つ）。

遺伝子のタンパク質アミノ酸をコードしたRNA領域内において生じたA-to-I RNA編集はアミノ酸の変化を引き起こすことが知られている。特に神経細胞で機能している神経伝達因子受容体やイオンチャンネルでの例がよく知られている。グルタミン酸受容体のサブユニットの1つであるGluR-B遺伝子では、100%のイノシン化部位が存在し、この編集によりアミノ酸がグルタミン（CAG）からア

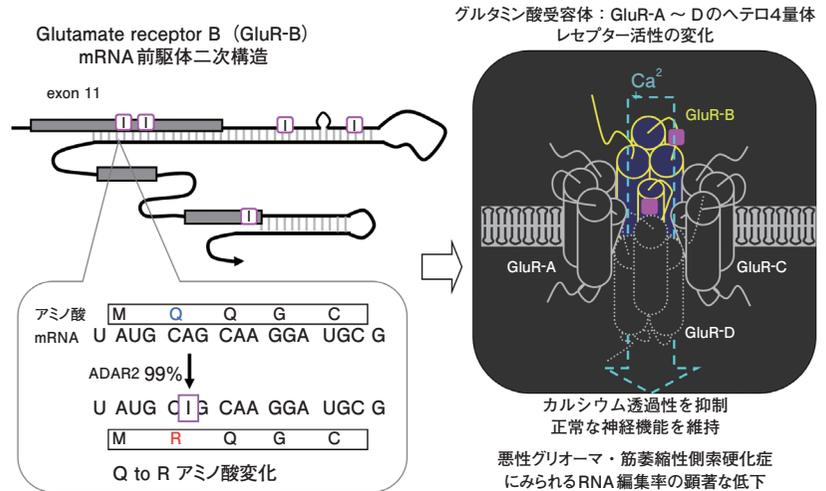


図4 グルタミン酸受容体のRNA編集

ルギニン（CIG）へ変化することでCa²⁺イオンの透過性が抑制される（図4）。

マウスの個体でこの部位の編集を欠失させるとてんかん症状を示し、また難病の神経変性疾患である筋萎縮性硬化症（ALS）の患者の運動ニューロンでは編集効率の顕著な低下が報告されている。

私たちの研究室

筆者らは、RNAにおけるAからIへのメッセンジャーRNAの脱アミノ化修飾、A-to-I RNA編集を中心に研究を進めてきた。しかし当初はRNA中にIが大量に含まれているという情報はあったものの、IをGと判別することが非常に難しいというのに、ヒトゲノムの全容が解明されておらず、その時点で証明されているI部位は10カ所程度であった。そこで筆者らは、I塩基の化学物質としての性質を利用して、Iにだけ人工的にさらに化学構造を改変する手法を開発した。

詳細は割愛するが、この手法によりRNAの配列解析をしてAと一緒にIまたはGが検出された部位において、このIへの人工改変を行うと、Iである場合だけ、Iの検出シグナ

ルが消失する。かたやIでなくGであった場合はGのシグナルは変わらず検出される。筆者らはこの手法をイノシン-ケミカル-イレシング法 (ICE法) と名付けて報告し、その後開発された次世代シーケンスへの応用を進め、最終的にはヒトの脳のRNAにおいて3万ヶ所ほどのI部位の網羅的同定に成功した。その精度は97%と既存の技術では最も高く、現時点で最も信頼性の高いイノシン同定技術として活用されている。

研究では、常に未知と既知の境界を見極め、常識を鵜呑みにしすぎることなく、常に未知の事象と既存概念への挑戦の気概を持つことが大切と筆者らは考えている。

このような考えに基づき、現在我々は先の二本鎖RNA構造のみにおけるAに作用すると考えられてきたADARの機能の再検証を進め、ADARが特定の条件ではRNAの介在のもとDNAのAすら脱アミノ化編集が可能であることを見出している。

以前よりDNA中のIは自然に生じる遺伝子変異の1つとして片付けられてきた。しかし筆者らの発見はこのI化が能動的に起こり、それは哺乳動物細胞に内在性として初となるRNAが導くゲノム配列編集機構の存在を示唆している。筆者らはこのDNA配列「編集」機構が生命にとってどのような意義を持つか、研究を進めている (図2右)。この成果は将来的には遺伝子変異を原因とする細胞のがん化や疾患の根本原因であり、解明により核酸化学のレベルからの疾患の解明・対策法の研究へ貢献すると考えている。

終わりに～研究へのお誘い

読者の中に高校生がいることも考え、筆者が実感したことを述べると、高校で理解している数学、物理学、化学、生物学の印象は、大学後半ではそれぞれ1ステップずつ深くシフトする。つまり数学はより哲学的または社会学に通ずる普遍的なものへ、物理学はより

数学に近く、化学は原子や量子力学といった物理学へ、そして生物学は生化学に近くなる。

筆者 (櫻井) が生命科学に心惹かれたきっかけは、有機化学の教科書に出てきた核酸構造であった。

それまでは化学分野として切り離して捉えていたが、生体を構成する細胞とその生命活動の機構が、目の前にあるシャーペンの芯、水、空気、土に含まれる炭素、水素、酸素、窒素や硫黄などの元素から構成されているということの驚き。それらが構成した化学物質があたかも文字として、遺伝子の設計図を記述して蓄えているという神秘的ともいえる不思議な事実。そこから産生されるタンパク質が、酵素という形で化学反応を触媒することで、生命現象を実現しており、結局化学に戻るという面白さ。もしこれを読んでワクワクしたり、共感を覚えてくれた読者はぜひ、分子生命科学の分野に挑んでほしい。

教科書に書かれている事柄や名称は、偉大な先駆者が、今より科学技術が未発達であったにも関わらず創意工夫と努力のもと、解明してきたものである。それと同時に、完全に鵜呑みにするのではなく、一見十分に証明され尽くしたように見える内容から、未知を見つけ出すため、疑問がなくなるまで質問を自他問わず続けることが大切だと思う。なぜなら研究とは、目の前で起きている真実の現象を、研究機器や実験操作という光を当てて、得られる実験データという影から、そこで起きている現象を論理的に推察し組み立て仮説を証明していくものであり、光源である科学技術が進歩すれば、当然影も違った形で現れる。それが新発見や既存概念の更新へと繋がる。そして一つ、筆者の恩師が常に口にしてきた言葉を書くと、「祭りの神輿の行列が見えても、追いかけるな。自分が追いついた頃には先頭で既に神輿は下ろされて祭りは終わりにかけている。祭りは自分で始めるものだ」と。言うまでもなく、祭りとは研究対象のこ

とである。

よくニュースやテレビで研究の最先端、という特集では、生命現象が映像で美しく表現されており、いまだに見ていて心が躍る。筆者もそれで興味を持った口である。ただ、実際の研究ははっきり言って地味なものが多い。例えば、筆者は留学時代に、奥さん（文学部出身）に研究作業を見学してもらい、後に公式に研究を手伝ってもらった時期がある。初めの頃に彼女曰く、「研究って派手だと思ってたけど、実際はそっちのチューブの透明な液体をこっちのチューブに混ぜて、温めたり、回したりして、目に見えないのに何を楽しくそうに皆実験しているのか不思議」。言われて初めて気づき、苦笑した。もちろん、細胞やマウスの研究では顕微鏡を使うので目に見える部分もある。しかしまさに研究の醍醐味とは、目に見えないが実際そこにある分子を扱って実験を進めることにある。たとえ透明な液体や動き回るマウスを目にしても、研究者の頭の中では、先の美しく映像化された躍動感あふれる分子や細胞の動きが再現されているのである。想像力と創造力が重要ということでもある。

今の時代、研究者はその過酷さのみがよく伝えられ、華々しい成果がニュースにならない限り、学生の時点で個々の取り組んでいる内容がどう面白いのか、一般には理解されづらいことから、敬遠されがちな職業ではある。多くの先生方や海外の研究誌から指摘されているように、近年日本の研究力は低下している。これは研究者、いわゆる「博士」に対する憧れが伝わっておらず、少子化のうえに研究の道を選ぶ優秀な人材の減少が大きな原因の1つであろう。その上、現在の企業就職率も良いのが研究者離れに拍車をかけている。が、これは裏を返せば多くの同期のライバルがいるということである。

一方、研究業界では今は日本国内ではライバルが少ないという利点もあり、出世を目指

すなら今が狙い目かも(?)しれない。もしこれを読んでくれた高校生や大学生の皆さんには、ぜひ日本の研究力を盛り返していくため、研究を率いていくぞという意気込みを持って飛び込んでみてもらえたらこれ以上嬉しいことはない。必ずしも博士課程まで取る覚悟をする必要はない。なぜなら、たとえ大学4年生だろうが修士生だろうが、研究室配属後に取り組む研究は常に前人未踏の事柄である。自分が今行っている研究の成果が、未知を既知に変えて科学の発展に貢献し、未来の教科書の一頁になるという研究の醍醐味をぜひ一度感じてもらいたい。

また、生命科学に限らず、研究者に特徴的なことがある。それは、他の職種と違い、失敗が許されるという点である。実際、どんなに優れた研究者でも100回実験して成功するのは20回ほど、通常はそれ以下である。しかし失敗が許されるからこそ、その失敗から学び、工夫し、この成功の確率を上げていくよう努力する。そうした日々の前進が重要である。確かイチローがテレビの取材に、「今日は人生でベスト、明日はベター」と話していたのが耳に残っている。研究で重要なことはまさにこれである。常に自身が成長し続け、そしてその努力の結果が新しい機構を解き明かし、その成果が世に認められて社会に貢献でき、自身の名前は歴史に刻まれる。また、海外生活を体験してみたい人にもお勧めである。研究者は長期滞在ビザや市民権を取得しやすい、珍しい職種である。どうでしょうか、サイエンスの世界へ？

最後に、当研究室のHPや情報を次の2次元バーコードに載せます(図5)。研究内容など興味を持っていただいたら、見学や質問、相談など喜んで対応致しますので、遠慮なくご連絡ください。



図5 研究室2Dバーコード