

かずさDNA研究所 ニュースレター 第52号
発行日平成27年7月15日 (年4回発行)
企画・編集/公益財団法人かずさDNA研究所 広報・社会連携チーム
ニュースレターは以下のサイトからも閲覧できます。
<http://www.kazusa.or.jp/j/information/newsletter.html>

公益財団法人 かずさDNA研究所
〒292-0818 千葉県更津市かずさ鎌足2-6-7
TEL: 0438-52-3900 FAX: 0438-52-3901
<http://www.kazusa.or.jp/>
E-mail: nl-admin@kazusa.or.jp

かずさDNA研究所

特集：植物バイオ研究会の発足



研究紹介：47本目のヒト染色体を作る
人工染色体の作り方
セントロメア構造の研究とその応用
ヒト人工染色体を用いた応用研究

P01. イベント等のお知らせと報告
開所記念講演会 開催決定！

P12. おもしろライフサイエンス
一卵性の双子のゲノム比較

P13. どんなゲノム こんなゲノム
アゲハチョウの擬態のしくみ

P14. 遺伝子ってなんだろう？
脳を大きくするには
涙のでないタマネギ

P16. 挑戦！あなたもゲノム博士

開所記念講演会 開催決定！

かずさDNA研究所は、平成6年10月26日に開所しました。毎年、開所を記念して一般向けの講演会を実施しています。今年は、研究所で行っている研究の中から2つの話題を取り上げてわかりやすくご紹介いたします。記念に観賞用イチゴの種を差し上げますので、皆様も是非、お越しください（参加費無料）。

日時：10月24日(土) 午後1時45分～3時45分

会場：かずさアカデミアホール202会議室

(木更津市かずさ鎌足2-3-9)

※JR内房線木更津駅東口から無料送迎バスあり

講演1：「DNAとたどるイチゴの謎」

磯部祥子（植物ゲノム・遺伝学研究室室長）

※参加者全員に観賞用イチゴの種プレゼント

講演2：「遺伝子検査って何？：見えてきた課題と未来」

小原收（かずさDNA研究所副所長）

定員：250人（申込多数の場合は抽選）

申込方法：はがきに参加者全員の郵便番号、住所、氏名、年齢、電話番号を明記して郵送。FAXまたはホームページからも申し込みできます。申込者には締め切り後に郵送にて詳細をご案内致します。

締め切り：10月2日(金)必着



千葉県立現代産業科学館

サイエンスショー/実験・工作教室に参加 ～実際に"DNA"を取り出してみよう～

日時：8月8日(土)

主催・会場：千葉県立現代産業科学館

詳しくは現代産業科学館のHPをご覧ください。

<https://www.chiba-muse.or.jp/SCIENCE/>

かずさアカデミアホール

第6回アート・クラフト縁日に参加

生命の設計図「DNA」を見てみよう！

日時：8月15日(土)、16日(日)

主催・会場：(株)かずさアカデミアパーク

内容：①体験：DNAを見てみよう②工作：DNA型キーホルダーを作ろう③展示：DNAって何だろう？

④応用研究：ラムネからエネルギーを作り出そう

詳しくはかずさアカデミアパークのHPをご覧ください。

<http://www.kap.co.jp>

イベント等の報告（続き）

<産学官連携>

4月22-24日(水-金)：バイオファーマージャパン2015に出展

7月3日(金)：2015食品開発セミナー「新たな食品の機能性表示開発に役立つメタボローム解析」開催

<その他> *KDRI:かずさDNA研究所に於いて実施

❖ 見学実習講座

6月12日(金)：わせがく高等学校稲毛海岸学習センター
7月13日(月)：法政大学女子高校（横浜市）

❖ DNA出前講座

6月3日(水)：県立千葉南高校
6月23/24/25日(火/水/木)：市立習志野高校
7月8日(水)：二松学舎大学附属柏高校
7月15日(水)：君津市立八重原中学校

❖ SSH生命科学講座（県立長生高校）

5月26日(火)（於長生高校）/6月16日(火)/30日(火)（KDRI）

❖ 中高生の科学部活動振興プログラム

6月11日(木)：県立市原八幡高校理科部（KDRI）

❖ 教員研修講座

6月6日(土)：君津市教育研究会理科部会（君津市立小糸中）
6月29日(月)：千葉明德高校（KDRI）

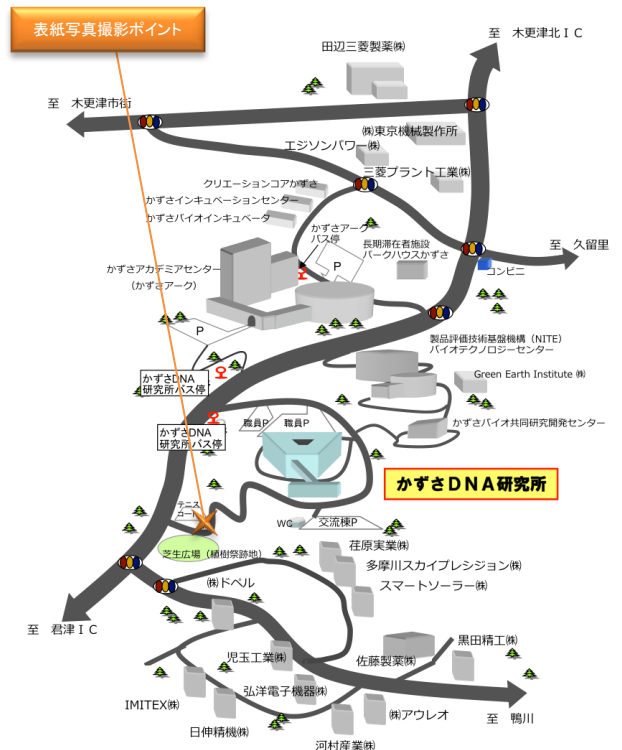
❖ 公民館出張講座

6月9日(火)：袖ヶ浦市立長浦公民館

表紙の写真

研究所南門から交流棟へ向かう歩道沿いには、サツキが続きます。5-6月頃にピンク色の花が満開になり、クワアゲハが蜜を吸いに寄ってきます。今年は昨年に比べて、開花が2週間程早かったようです。

（撮影：平成26年6月16日）



千葉大学未来医療教育研究機構 との共同研究契約の締結

5月12日、かずさDNA研究所は千葉大学未来医療教育研究機構と、医科学・創薬研究の研究基盤強化を目指し、「先端ゲノミクスを活用した医科学・創薬研究の基盤開発に関する研究」を実施することについて合意し、新たな枠組みでの共同研究を開始しました。

千葉大学未来医療教育研究機構は、新しい総合的な治療法や治療薬の開発を目指す学問を「治療学」と定義し、新たな視点で世界を先導する創造的な「治療学」の研究者や医療従事者を育成することを目的として、2014年7月に設立されました。

共同研究の中で、研究所は、次世代シーケンシングを活用したゲノミクス解析を行うとともに、大型計算機を用いたゲノムレベルのバイオインフォマティクス解析を行います。この新しい枠組みで、千葉県内外の産学官連携と医科学・創薬研究の推進を加速します。

木高祭での「理科部によるDNA研究ブース出展」に協力

平成29年度に「理数科」が設置される木更津高等学校は、新たに校内組織としてサイエンス部を設け、理数科設置に向けた様々な活動に取り組んでいます。研究所も連携活動の一つとして、木高の学園祭での「理科部によるDNA研究ブースの出展」に協力しました。

6月28日は日曜日ということもあって、小中学生を含む多くの方がブースを訪れ、理科部員の指導のもと、DNA抽出実験や、マイクロピペットの操作を体験しました。教え方を工夫しながら高校生たちが熱意を持って指導にあたったので、176名の実験体験者も皆、楽しんでいました。



問題 4

DNAが生命の設計図と呼ばれるのは、その配列の中にタンパク質をつくるアミノ酸を指定する暗号があるからです。この暗号はなんと呼ばれていますか？

		2文字目								
		T	C	A	G					
1文字目	T	TTT	フェニルアラニン	TGT	セリン	TAT	チロシン	TGT	システイン	T
		TTC	フェニルアラニン	TGC	セリン	TAC	チロシン	TGC	システイン	C
		TTA	ロイシン	TGA	セリン	TAA	終止コドン	TGA	終止コドン	A
		TTG	ロイシン	TGG	セリン	TAG	終止コドン	TGG	トリプトファン	G
C	T	CTT	ロイシン	CGT	プロリン	CAT	ヒスチジン	CGT	アルギニン	T
		CTC	ロイシン	CGC	プロリン	CAC	ヒスチジン	CGC	アルギニン	C
		CTA	ロイシン	CGA	プロリン	CAA	グルタミン	CGA	アルギニン	A
		CTG	ロイシン	CGG	プロリン	CAG	グルタミン	CGG	アルギニン	G
A	T	ATT	イソロイシン	AGT	トレオニン	AAT	アスパラギン	AGT	セリン	T
		ATC	イソロイシン	AGC	トレオニン	AAC	アスパラギン	AGC	セリン	C
		ATA	イソロイシン	AGA	トレオニン	AAA	リジン	AGA	アルギニン	A
		ATG	メチオニン	ADG	トレオニン	AAG	リジン	AGG	アルギニン	G
G	T	GTT	バリン	GGT	アラニン	GAT	アスパラギン酸	GGT	グリシン	T
		GTC	バリン	GGC	アラニン	GAC	アスパラギン酸	GGC	グリシン	C
		GTA	バリン	GGA	アラニン	GAA	グルタミン酸	GGA	グリシン	A
		GTG	バリン	GGG	アラニン	GAG	グルタミン酸	GGG	グリシン	G

- A: バーコード B: QRコード
C: 遺伝コード D: ソースコード

問題 5

DNA実験では、微量なサンプルをチューブに入れて、1分間に数千から1万5千回転させることにより、そのサンプルの成分を分離したり、構成成分に分ける操作を行います。この操作を行う機械はなんのでしょうか？



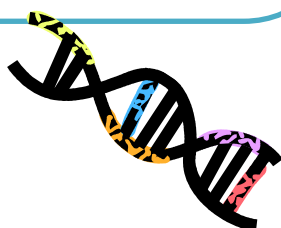
- A: 吸引分離機 B: 磁力分離機
C: 遠心分離機 D: 回転分離機

問題 6

バイオテクノロジーを用いて、トウモロコシやサトウキビなどの植物から人為的にエネルギーをつくりだす試みがなされています。このように作られた燃料をなんと言うのでしょうか？



- A: バイオエタノール
B: シェールガス
C: 化石燃料
D: 核燃料



君津市教育研究会理科部会の研修会

6月6日、君津市教育研究会理科部会の教員研修会で、身近な食料品からのDNA抽出実験を行いました。君津市立小糸中学校の理科室に於いて、研究所が生徒・児童に行っているDNA出前講座を、28名の先生が体験されました。ここ数十年間で生物学が飛躍的に発展したため、平成23年度から文部科学省の小中高の新学習指導要領が順次実施に移されており、理科や生物の分野では、遺伝やDNAに関する最新の内容が盛り込まれています。この研修会では、参加された先生方が学校に戻って理科の授業の中でDNA抽出実験等ができるように、実験のコツなどをお伝えしました。



長浦公民館での出張講座

かずさDNA研究所の主要事業の中には、DNA研究に関する人材の育成と普及啓発があります。生徒・児童へのDNA出前講座に加え、今年度から近隣4市の公民館での出張講座をより一層充実させました。小中学生コースでは科学教室、シニアコースでは生涯学習的な位置づけとして、講座を開催しています。

6月9日には、袖ヶ浦市の長浦公民館で講義40分+DNA抽出実験40分のシニアコース（20名）を行いました。皆さん、自ら抽出したDNAを食い入るように見っていました。

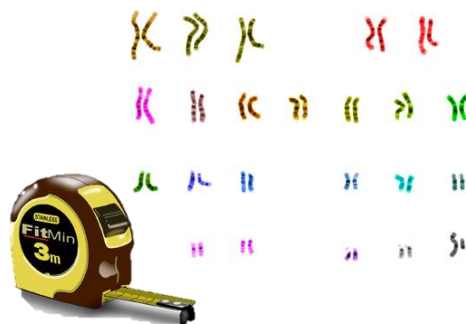


挑戦！あなたもゲノム博士

このコーナーではゲノムに関するクイズを出題します。答えはかずさDNA研究所のHPに掲載。
(<http://www.kazusa.or.jp/j/information/newsletter.html>)

問題1

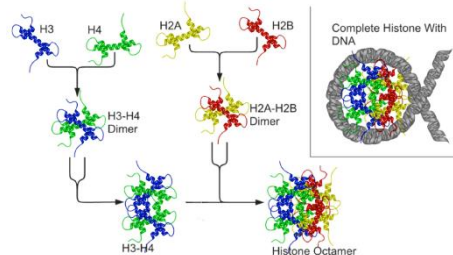
生物は様々な大きさのゲノムを持っていますが、現在その大きさが知られている中で最大のゲノムを持つ脊椎動物はどれでしょうか？



A: ヒト B: 肺魚 C: フグ D: クジラ

問題2

細胞の中に核をもつ真核生物は、核の中にある長いDNAの二重らせんが絡まらないように、あるタンパク質に巻き付いていますが、このタンパク質はなんのでしょうか？



Richard Wheeler (Zephyris) derivative work
http://en.wikipedia.org/wiki/Histone#/media/File:Nucleosome_structure.png © CC 表示-継承 3.0

A: ケラチン B: ヒストン C: アクチン D: ラミン

問題3

解析されたDNAの塩基配列は、公的データベースに登録することができ、世界中で利用されています。2014年までに、日本のDNAデータバンク（DDBJ）に登録された塩基数はどのくらいでしょうか？



国立遺伝学研究所
(三島市)



欧州分子生物学研究所
(ハイデルベルク)

米国生物工学情報センター
(メリーランド州)

- A: 1800万塩基 B: 18億塩基
C: 180億塩基 D: 1800億塩基



涙のでないタマネギ

タマネギを切るとなぜ涙がでるのでしょうか？

この疑問にハウス食品の研究者が長年取り組み、2002年に催涙成分を作り出す酵素（アリイナーゼとLFS）を同定して、*Nature*誌に発表しました。この研究は、レトルトカレーを開発する中で偶然に発見された、タマネギとニンニクを混ぜて炒めると緑色になってしまうという現象から始まっているそうです。

2013年にはノーベル賞のパロディとして、「人々を笑わせ、そして考えさせる研究」を行った科学者に与えられるイグノーベル賞をタマネギの催涙成分を作り出す酵素の発見で受賞しています。

涙のでないタマネギは、2008年にニュージーランド研究機関と協力して、遺伝子組換え技術を使ってこの遺伝子を働かなくして作製されました。このタマネギは残念ながら消費者に受け入れられる可能性は低いということで商品化とはなりませんでした。

今回は、遺伝子組換え技術ではなく、重イオンビーム照射による突然変異誘発によって、アリイナーゼの働きを弱くした品種を作り出しました。突然変異処理した種子(約1500粒)から選抜・自殖を3回繰り返して作出することができたとのことです。

このタマネギは、催涙性やタマネギ特有の辛み成分がなく、厚切りのままサラダに使ったりもできるそうです。商品化が楽しみです。

2002年10月17日 *Nature*

2008年6月26日 *Plant Physiology*

2015年3月30日 ハウス食品プレスリリース

5月18日、一般社団法人バイオインダストリー協会（JBA）は、かずさDNA研究所の柴田大輔かずさバイオ共同研究開発センター長を会長に植物バイオ研究会を発足させました。

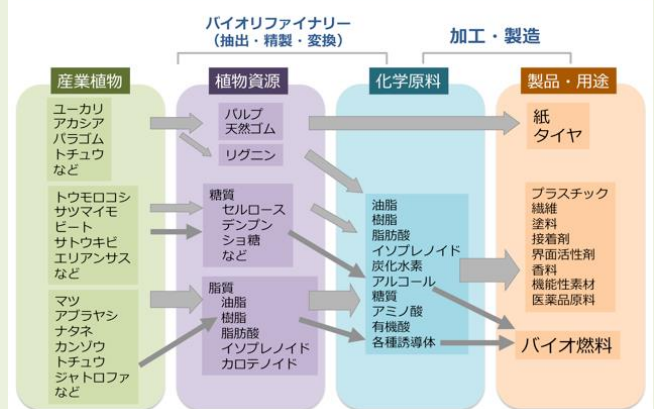
「植物バイオ研究会」は企業主体の研究会で、植物を利用する新しい生産技術の可能性とその実用化における課題について議論し、新産業の創出に向けて、産官学が連携して課題に取り組むことを目指した活動を行います。また、世界の動向を見ながら、必要に応じて総合科学技術・イノベーション会議などへの政策提言を行います。

キックオフミーティングには、企業、及び関係省庁と大学・研究機関の50組織が参加しました。

最初に経済産業省生物化学産業課の佐伯徳彦氏より、今後のバイオ産業政策の在り方についての報告、柴田大輔会長よりメタボロミクスを起点とした物質生産についての説明がありました。また、実用化の事例紹介として、キリン(株)基盤技術研究所の大西昇氏より「複数の基幹技術からなる植物大量増殖システムの開発と実用利用」を、日立造船(株)技術開発本部の中澤慶久氏より「国家プロジェクトによるバイオポリマー事業の創成」をご紹介頂きました。

会の後半には、今後のバイオ産業の発展に向けて活発な議論が行われました。

メタボロミクスを起点とした物質生産の対象



インタビュー：柴田 大輔（センター長）

Q：植物バイオ研究会の設立の目的について教えてください。

A：多くの植物種のゲノム研究に加えて、ゲノム編集やメタボロミクスなどの新技術の登場により、植物が作り出す有用成分の生合成機能が明らかとなり、人為的にコントロールすることができるようになっています。ここに日本の誇る、植物工場や大量培養技術を組み合わせれば、数兆円規模のビジネスになる可能性があります。様々な関連技術を持つ研究機関・企業が協力する、産業化のための活動の場としてこの会を設立しました。

ゲノム編集：ワープロで、文字を加えたり消したりするように遺伝子配列を改変することができる技術です。従来の遺伝子組み換えでは、目的の部分以外にも遺伝子を変えている可能性がありましたが、ゲノム編集では狙った遺伝子だけをピンポイントで変えることができます。

Q：日本では微生物を利用した産業が盛んですが、同じように植物を利用するということですか？

A：日本では古くから、微生物を利用したお酒、醤油、味噌などの生産が行われていて、抗生物質などの有用物質を作り出す微生物を用いた医薬品製造も行われています。

この分野では、1980年代後半には、遺伝子の組換え技術を利用したバイオ医薬品が実用化されています。また、酒造用酵母などでは、メタボロミクス技術を使って生産性を上げたり、不純物を作らないような酵母株を作る「育種」も行われています。

酵母などの単細胞生物で用いられている技術を、多細胞の植物に応用するには多くの問題をクリアしなければなりません。薬用植物の薬効成分など、微生物には作ることができない化合物が植物にはたくさんありますので、産業界からの期待も大きいと思います。



脳を大きくするには

「ヒトとチンパンジーのゲノムは99%同じ」と言いますが、どの遺伝子の働きが違うのかは、まだよくわかっていません。2004年に理化学研究所がチンパンジーの22番染色体を詳細に調べて、8割の遺伝子でヒトとアミノ酸配列が異なっていることを報告し、よく似た遺伝子の働き方の違いの蓄積によって差が生じるのではないかと考えられています。

最近、脳の大きさに関わる2つの報告がありました。ひとつは、*FZD8*遺伝子の発現量の変化で生じる大きさの違いです。脳細胞の増殖に関わる、この遺伝子の発現を調節している領域の配列がヒトとチンパンジーでは異なっていて、マウスの細胞で*FZD8*遺伝子の調節領域をチンパンジーとヒト型に置き換えて比較すると、ヒト型では遺伝子の発現量が30倍も多くなっていて、ヒト型の*FZD8*遺伝子調節領域を用いたマウス胎児脳の大きさが少し大きくなったのだそうです。

もうひとつは、チンパンジーにはなくて、ヒトだけにある*ARHGAP11B*遺伝子に関する報告です。これは、脳の大きさに関わる、神経細胞やグリア細胞へ分化できる能力を持った前駆細胞の増殖に関わる遺伝子で、マウス胎児脳に導入すると、前駆細胞が増殖して脳が大きくなり、マウスの脳にはないシワが発生するのだそうです。

脳が大きくなったマウスは賢いのかな？

2015年3月16日 *Current Biology*

2015年3月27日 *Science*



シロオビアゲハ（左）とベニモンアゲハ（右）
シロオビアゲハは沖縄地方に分布する。ベニモンアゲハはもともと沖縄には分布しないが、近年、分布域が北上しており、沖縄から奄美諸島でも見られるようになった。

アゲハチョウの擬態のしくみ

ある生物が別の生物の形態や行動を真似る「擬態」は、ダーウィンの時代から科学者の関心を引きつけていました。アゲハチョウの仲間、毒を持たないシロオビアゲハのメスの一部（擬態型）は、毒を持つベニモンアゲハに翅の模様を似せることで、鳥などの捕食者から免れていると考えられています。

1970年代には、シロオビアゲハの擬態型メスとなる原因遺伝子が常染色体の*H*遺伝子座にあることが遺伝学的に示されていましたが、昨年、米国とインドのグループが、ゲノムワイド関連解析により、*H*遺伝子座にある、昆虫の性決定に関わる*dsx*遺伝子がシロオビアゲハの擬態に関わっていることを発見しました。

東京大学を始めとした日本のグループは、シロオビアゲハと、近縁の擬態をしないナミアゲハのゲノムを初めて解析し、*H*遺伝子座と呼ばれる領域には染色体の逆位があること、逆向きになった*dsx*遺伝子には変異が入っていることなどを明らかにしました。

さらに東大のグループは、チョウの蛹の翅に直接、遺伝子を導入する系を開発し、擬態を示すメスの翅の一部で*dsx*遺伝子の働きを抑制する実験を行いました。実験では、遺伝子の働きを抑制した部分でのみ擬態型の模様が消失して、非擬態型と同じ模様になったことから、*dsx*遺伝子が擬態型への模様の変化を生み出すことを確認しました。

2014年3月13日 *Nature*

2015年3月10日 *Nature Genetics*

Q：期待される製品には何がありますか？

A：古くから工業製品として利用されている天然ゴムやパルプ、医薬品原料となる薬用植物の増産だけでなく、バイオプラスチックなどの石油代替品や新規有機化合物などの生産なども植物バイオ研究によって発展が期待されている分野です。

Q：産業化においてネックとなることは何ですか？

A：植物の場合、遺伝子導入技術ひとつを取っても、それぞれの種や品種によって条件が異なります。よく研究されているイネやトマトでは遺伝子導入は容易ですが、近縁のコムギやナスでは難しいということが多いのです。教科書にも載っているようなカルス形成からの植物体形成も、実のところ多くの植物種では難しいのです。ヒトやマウスでいうところの「iPS細胞」のようなブレイクスルーとなる技術ができるといいのですが。

技術的な面以外では、技術特許が外国に押さえられているものが多いことや、名古屋議定書などにより国外のバイオ資源の利用に制限がかかることなどがあげられます。

幸いにも日本には高い基礎研究力がありますので、積極的な支援を頂き、協力して産業化に結びつけたいと考えています。



研究室にあるパラゴムノキを手にする柴田大輔センター長車のタイヤの原材料となる天然ゴムはパラゴムノキから採取されています。

植物のバイオテクノロジーの歴史

約2万年前 原始農耕の開始

自然/人為的な選抜と交雑による栽培種の誕生

様々な栽培種や栽培法の伝播

微生物を利用した発酵食品の生産

<育種への科学的手法の導入>

1865年 メンデルの法則の発見

1930年 X線による人為突然変異育種の研究始まる

1933年 植物の組織培養法の開発

1937年 コルヒチンの発見と倍数性育種法の開発
(種無しスイカなど)

1940-60年代 緑の革命 (高収量品種の導入や化学肥料
の大量投入などによる穀物の生産性向上)

1978年 細胞融合法によるポマト
(ジャガイモとトマトの融合種) の作製

<ゲノム解読と遺伝子組換え>

1973年 遺伝子組換え技術の開発

1992年 実用植物 (トマト) の遺伝子組換えが初めて
行われる (1994年 米国で販売開始)

1995年 青いカーネーションの開発

1996年 米国・カナダ・アルゼンチンで除草剤耐性作
物の商業栽培開始

2000年 高等植物初シロイヌナズナのゲノム解読終了

2004年 イネゲノム解読終了
実用植物のゲノム解読時代に

<第2世代の遺伝子組換え>

1999年 ゴールデンライス (βカロテンを含むため、ビ
タミンA不足を解消できるとされる) の開発

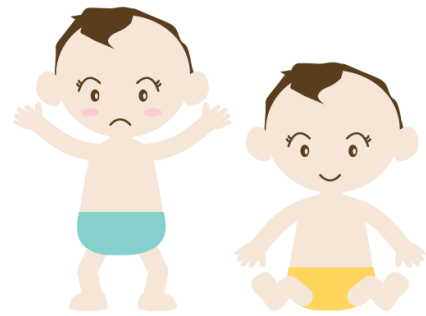
* ワクチンなどの有用タンパク質を作らせたり、栄養素を多
くしたり、有害物質を低減させるように改良するなど。

<第3世代の遺伝子組換え>

2008年 人工合成されたゲノム (マイコプラズマ) を
持つ生物の作製

2013年 ゲノム編集技術の開発

* 工業製品の原料となる新しい有機化合物を作り出すなど。



一卵性の双子のゲノム比較

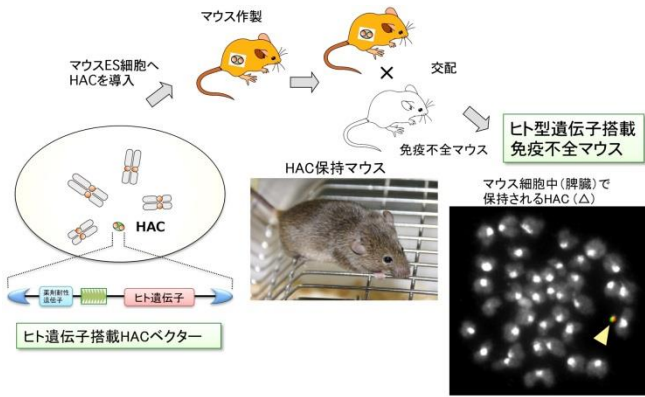
一卵性の双子は、一つの受精卵が初期の発生段階で二つに分裂して、そこから発育して生まれた2人の子供ですが、妊婦1000人あたり3組程度の割合で一卵性の双子が生まれるそうです。

一つの受精卵から生まれるので、両親から受け継ぐゲノムのDNA配列は全く同じです。一卵性の双子の犯罪捜査や親子鑑定をしても、標準的な法医学のDNA鑑定では違いがわかりません。そんな中、一卵性の双子のゲノムを区別できないかと研究が進められています。

その一つが、高性能の塩基配列解読装置、次世代シーケンサーを用いた双子の全ゲノム解析です。一卵性の双子でも、その後の発生段階で生殖細胞などにごくわずかな変異が生じる場合があることがわかってきました。ドイツの研究グループが、一卵性の男性の双子の生殖細胞の全ゲノムを解析したところ、片方の双子のゲノムの5カ所に部分的な変異を見だし、その変異が子供に受け継がれていることを確認しました。5カ所のうち、4カ所は口の中の粘膜細胞、1カ所は血液サンプルのゲノムにも同じ変異が見つかったことから、新手法として期待されています。

しかしながら、現在、この方法は、干し草の山の中にある針を探すようなもので、コストも時間もかかることから、メチル化などDNAの修飾の違いを利用した双子のゲノム比較方法も検討されています。

2014年2月12日 *Forensic Science International: Genetics* オンライン版



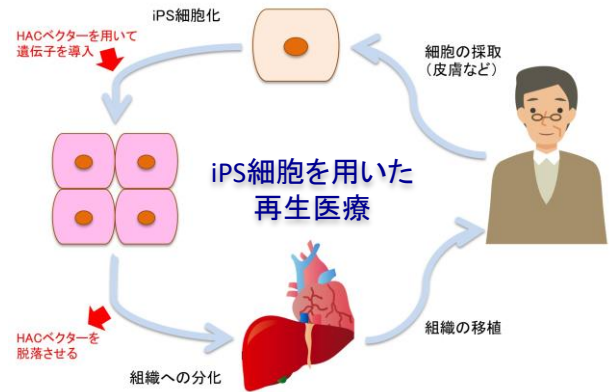
ヒト人工染色体を用いた応用研究

ヒトの病気のいくつかは、遺伝子の異常で起こります。病気の原因となる遺伝子を特定し、その遺伝子の機能を調べることは、病気の発症のしくみを知り、治療法を開発するのに有効です。研究には、ヒトの細胞やマウスに遺伝子を導入する方法がよく用いられますが、従来法では、ヒトの巨大な遺伝子を導入し、安定に発現させることは困難でした。

家族性乳がんの原因遺伝子として知られている、*BRCA1*遺伝子は、遺伝子が壊れてうまく機能なくなると、がんを引き起こします。がん化に至るしくみを詳しく調べることで創薬のターゲットが見つかる可能性があります。

そこで、*BRCA1*遺伝子が欠損しているUWB1.289細胞にHACベクターを用いて*BRCA1*遺伝子を導入し、放射線を当てた後の反応を導入していない細胞と比較しました。すると、*BRCA1*遺伝子を欠損した細胞では、セントロメア近傍の染色体構造に異常が現われたことから、この異常が染色体分配にも影響を与え、がん化の一因になっていると考えられています（2014年9月26日 *Nucleic Acids Research*）。

また、マウスの体でヒトの免疫系を再現するための「免疫系ヒト化マウス」の作製がHACベクターを用いて行われています（上図：2014年10月12日 *Chromosoma*）。ヒト遺伝子を挿入したHACベクターがマウスの各組織細胞内で何世代も安定維持され、ヒト遺伝子の発現が続くことも確認できました。



47本目のヒト染色体を作る

染色体は、DNAと主にヒストンと呼ばれるタンパク質からなり、遺伝情報の発現や、DNA情報の娘細胞への正確な伝搬などの重要な役割を果たしています。

染色体には、(1)染色体DNAの複製を開始させるために必要なDNA配列、(2)染色体の末端部に位置し安定化に関わるテロメア、(3)染色体の均等分配に関わるセントロメア、の3つの要素が必要です。これらの要素を組み合わせた人工染色体は、酵母では1980年代に作られていましたが、ヒトやマウスの染色体の構造は複雑で、人工染色体の作製には更に時間がかかりました。

ヒトの人工染色体（HAC : Human Artificial Chromosome）は47本目の染色体として、細胞が増殖する時には正しく複製されて、2つの娘細胞に均等に分配されます。このHACを用いて、セントロメア領域の維持機構についての研究が行われています。

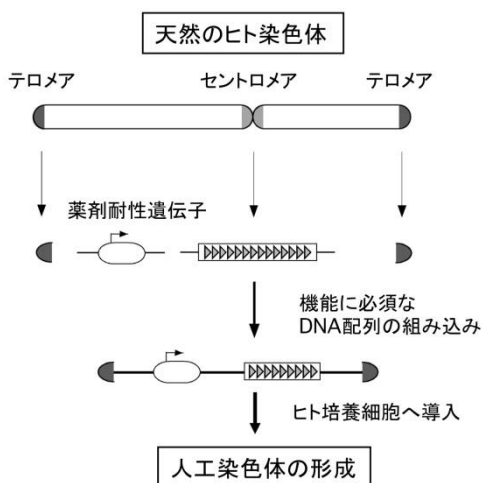
また、HACを加工して作製したHACベクターには、100万塩基を越える長い遺伝子を挿入することができます。HACベクターは、宿主細胞の染色体遺伝子を破壊せずに、核内で独立して存在し、安定に次世代細胞に維持されることから、iPS細胞の作製や遺伝子治療（上図）にも応用可能です。

すなわち、人工染色体は、細胞の理解という基礎的な面でも、医学への応用という面でも、重要な役割を果たすツールなのです。

人工染色体の作り方

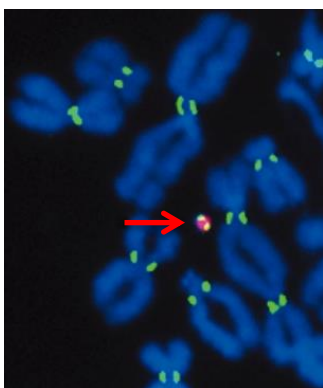
人工染色体の作り方には、大きく分けてトップダウン式とボトムアップ式の2つの方法があります。トップダウン式は、1本の染色体から遺伝子領域などを除いていく方法で、ボトムアップ式は、前ページで紹介した染色体の構造に必要な3要素を組み合わせて作る方法です。

細胞工学研究室の舛本寛室長は、名古屋大学に在籍していた頃から、セントロメア領域の研究を行っており、ヒト21番染色体からセントロメア付近に存在するDNAを分離することに成功しました。その後、様々な試行錯誤を重ねて、ボトムアップ式でヒト人工染色体をつくりあげました。



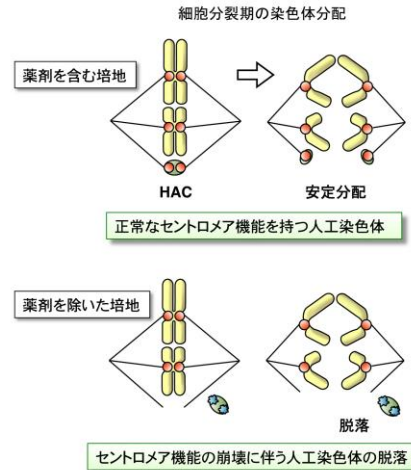
人工染色体 (HAC) の構造

人工染色体は、ヒト21番の染色体から分離されたセントロメア領域とテロメア、そして人工染色体が入った細胞を他の細胞から選別するための薬剤耐性の遺伝子とを組み合わせてつくられました。



細胞の中の人工染色体

大きく見えるのは、細胞がもともと持っている染色体。矢印のところ小さく見えるのが人工染色体。どちらの染色体についても、全体を青く、セントロメアの部分に存在するタンパク質を緑、HACベクターDNAを赤の蛍光色素で染めています。



セントロメア構造の研究とその応用

ヒトのセントロメア領域には、アデニンとチミン (AT) 塩基の多い配列が300-500万塩基の長さで続いています。この領域が正しく複製されることは、染色体の構造維持に重要です。この領域でのDNA複製がどのように行われているかを、HACを用いて解析したところ、ヒトの場合も他の生物と同様に、ATの多い配列の部分がDNAの複製の基点となることがわかりました (2014年9月16日 *Nucleic Acids Research*)。また、この領域を認識して結合するCENP-A、CENP-Bと呼ばれるタンパク質を解析して、セントロメア領域を安定に保つ機構の一端を明らかにしました (2015年4月27日 *Nucleic Acids Research*)。

HACは、正しく複製されて、セントロメア構造が維持されている間は安定なまま、娘細胞に受け渡されますが、セントロメア構造が正しく維持できなくなると、細胞から脱落してしまいます。

そこで、HACベクター上のセントロメア領域を加工して、ある薬剤を培地に添加している間は細胞がHACベクターを保持できるけれども、その薬剤を除くと細胞から脱落するというしくみを開発し、人工染色体の人為的な脱落制御を可能にしました (上図: 2015年2月20日 *Nucleic Acids Research*)。HACベクターの脱落制御の安全性が確認できれば、iPS細胞へ誘導する特定の時期にのみ、細胞に外来の遺伝子を導入させるなどの応用が可能になります。