



かずさDNA研究所ニュースレター

第27号

2010年3月3日



雪の日の二重らせん噴水



ドイツベンチャー
企業からの訪問



* 免疫不全症シンポジウム

免疫不全症とは、先天的または後天的な理由により、われわれの体を細菌やウイルスなどの感染などから防御する仕組みである免疫の機構が正常に機能しなくなる病気の総称です。後天的に引き起こされるものの代表がエイズであり、エイズウイルスによって引き起こされるものであることはよく知られています。

一方、先天的な免疫不全症は多数の遺伝子が関与する病気であり、DNA研究の進展とともにその原因となる遺伝子が次第に明らかにされてきました。かずさDNA研究所では、2007年秋から、全国の小児科の臨床医の方々とともに、先天性免疫不全症の遺伝子解析に取り組んでいます(ニュースレター第2号)。先天性免疫不全症の治療と診断については、欧米では国際的なネットワークを組織し、それを利用した診断・治療体制が構築されてきていますが、アジアではその取組が大きく遅れています。そこで昨年、日本の免疫不全症の臨床医の方々、理研免疫・アレルギー科学総合研究センター、かずさDNA研究所などが中心となって、アジアを広くカバーする先天性免疫不全症ネットワークを築くための取組を開始しました。

その一環として、2月4日と5日に、当研究所が中心となり、かずさアカデミアパークで「第二回アジア免疫不全症シンポジウム」が開催されました。参加者は、中国、韓国、香港、タイ、ベトナム、オーストラリア、インド、フランス、フィンランドおよびわが国の臨床医の方々です。2日目の午後には、当研究所の遺伝子解析施設を参加者の方々に見学していただき、その後、今後のアクションプランについての議論を行ないました。アジアからの参加者の皆さんには当研究所の遺伝子解析施設の充実ぶりが印象的だったようで、これだけの規模をもつ施設が積極的に遺伝性疾患の病因解析ネットワークに加わっていることのメリットを述べておられました。

今後は、かずさ地区を次世代シーケンサーを含めた遺伝子解析拠点として整備し、免疫不全症のアジアネットワークの構築を進め、この分野で少しでも貢献できるようにしていく予定です。



財団法人 かずさDNA研究所 <http://www.kazusa.or.jp/>

〒292-0818 千葉県木更津市かずさ鎌足2-6-7 TEL : 0438-52-3956 FAX : 0438-52-3901



DNA物語 (1)

これまでのニュースレターで紹介してきましたように、かずさDNA研究所ではDNAに関するいろいろな研究を進めています。これらの研究を行なうに当っては、さまざまな施設・設備や機器が必要であることは言うまでもありません。そのような理由から、前号までのニュースレターで、DNA研究に関連する各種の機器について紹介してきました。本号からは、DNAにまつわる歴史やエピソードなどを紹介いたします。

自然科学分野の研究では、特定の現象や「もの」を誰が一番最初に発見したかが重要視されます。多くの研究者が、「少しでも早く論文として公表すること」にしのぎを削るのはそのためです。一方、「たとえその発見が歴史的には最初であっても、その段階で他の研究の発展に貢献したのであれば意味がない」という科学者もいます。現代の生物学の基となるミーシャーによるDNAの発見やメンデルによる遺伝現象の発見はそのような例であるとも言うことができます。そこでまず、この二つの歴史的な発見の概要をお伝えします。

ミーシャー (Johannes Friedrich Miescher) は1844年にスイスのバーゼルで生まれました。父はバーゼル大学の臨床解剖学の教授であり、また同じ家に住んでいた母方の叔父もバーゼル大学の解剖学・生理学の教授であるなど、一家はアカデミックな雰囲気にも包まれていました。幼少時のチフス感染の後遺症で難聴に悩まされていたミーシャーは、内気な少年でしたが、成績は抜群だったようです。バーゼル大学で医学を勉強した後にドイツのゲッティンゲン大学で有機化学で学位を修得し、その後ドイツのチュービンゲン大学のホッペ-ザイラー教授の下で白血球の生理化学を開始しました。



ミーシャーの肖像画

インターネットのいろいろなサイトにこの画像が掲載されていますが、元の絵はバーゼル大学に所蔵されているようです。

研究室のボスであるホッペ-ザイラー教授はミーシャーにリンパ球で研究することを求めたらしいのですが、リンパ球は大量に手に入れることが難しいため、ミーシャーは同じ血球系の細胞である白血球を使うことにしました。そしてその後ミーシャーは、単離した白血球の核から、彼がヌクライン (ドイツ語読み; 彼は細胞核にある特殊なタンパク質

だと思っていたようです) と名付けた新しい物質を発見したのです。

すでに当時の科学者の間では、細胞が分裂後に自分の性質を維持できるのは核の果たす役割によるのだろうという考えがかなり浸透していたようでした。そこでミーシャーはそのような重要な核の役割に貢献する物質を、白血球の核を化学的な方法で分析していくことで見つけ出させるのではないかと考えたのです。ただ、化学的な分析を進めるためには、材料である白血球を沢山手に入れる必要がありました。そして、そのために彼が目にした材料が、なんと大学病院から大量に出る「膿のついた包帯」だったのです。今は抗生物質のおかげで、傷口が膿むなどということはほとんど見られなくなりましたが、多くの若い人は膿についてあまり知らないかも知れませんが、恐らく当時は、どこの病院でも毎日大量の「膿のついた包帯」が洗濯に出されていたことだろうと思います。膿には死んだ白血球の核が沢山含まれているのです。

こうして白血球の核から得られたミーシャーのヌクラインについての研究結果は、1869年に彼のボスであるホッペ-ザイラー教授に提出されたのですが、ホッペ-ザイラーは自らも時間をかけてミーシャーの研究結果を慎重に確かめ、2年後によく公表を許しました。これが、後に生物学の発展の根幹となるDNAの最初の発見となったミーシャーの論文であり、「膿の細胞の化学的な構成成分について」という表題がつけられ、1871年に発表されました。

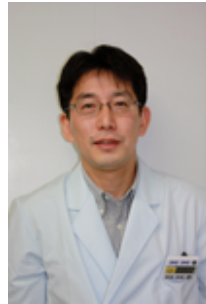
その後ミーシャーは28歳の若さでバーゼル大学の教授に迎えられ、学生達とさらにヌクラインの分析を進めました。その結果、ヌクラインには多くのタンパク質に含まれている硫黄 (アミノ酸のメチオニンとシステインに含まれる元素) がなく、逆に普通のタンパク質には含まれない燐があること、また、ライン川をさかのぼってくる鮭の精子やニワトリの赤血球 (ほ乳動物の赤血球と異なり、鳥類の赤血球は核を持つ) などにもヌクラインがあること、ヌクラインは生物種によらずよく似ていることなどを見いだしました。しかし、残念ながらミーシャーのヌクラインの発見は、当時の生物学を根底から変えてしまうような力を発揮できませんでした。DNAの役割が認められるためには、ミーシャーのヌクラインの発見から80年ほどの歳月が必要だったのです。

このようなミーシャーのDNA発見の功績を讃えて、バーゼル大学には「フリードリッヒ・ミーシャー生物医学研究所」という研究所があります (次号ではミーシャーとほぼ同時代に生きたメンデルの功績について振り返ってみる予定です)。



エピジェネティクスから疾患を 解明する～疾患エピジェネティクス研究～

ゲノム医学研究室
室長 山下 政克



エピジェネティクス (epigenetics) という語を耳にされたことがあるでしょうか？これは、エピ (後天的なとか付加的なという語) とジェネティクス (遺伝学) を合わせた造語であり、「DNAの塩基配列の変異を伴わないで生ずる遺伝子の発現調節の変化の仕組みを解析する遺伝学」を指します。これまでの「メンデル型の遺伝学」はDNAの塩基配列の変化や差異を対象として解析を行なうのですが、近年、ヒトの疾患を引き起こす遺伝的異常として、ジェノタイプ (DNAによって決められる遺伝子型) に加えて、メンデル型の遺伝学では説明できないエピジェノタイプ (エピジェネティックに決められる遺伝子の状態) が注目されはじめています。例えば、ガンや生活習慣病、アレルギー疾患、自己免疫疾患、心疾患、精神神経疾患などの多因子性の疾患などは、遺伝的な要因と環境要因が互いに影響し合っただけで発症する可能性が高いものであり、その仕組みの解明にはエピジェネティクス研究が重要な役割を果たすと期待されています (図1)。さらに、ある特定の疾患にかかりやすい“体質”についても、エピジェネティクス研究が解明の糸口を与えるのではないかと考えられています。

私は、アレルギー疾患をモデルとして疾患のエピジェネティクス研究を行ってきました。アレルギー疾患は国民の3人に1人が罹患しているにもかかわらず、その治療は対症療法がほとんどであり、未だに根治療法は開発されていません。図2に、現在考えられているアレルギー疾患の発症の仕組みをまとめてあります。アレルギー疾患の発症は、Tリンパ球の一種であるTh2 (2型ヘルパーT)

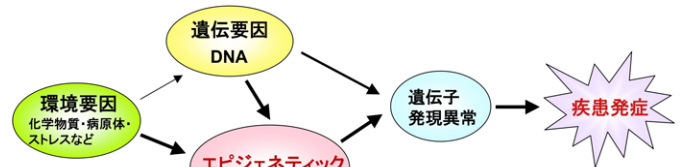


図1：エピジェネティックな変化とは？

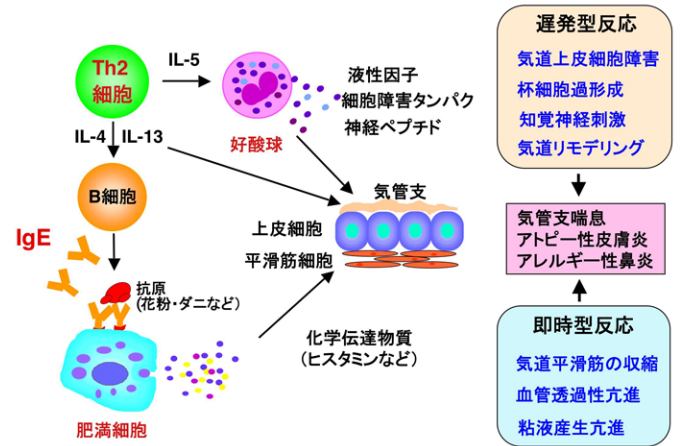


図2：アレルギー疾患の発症はTh2細胞の過剰な活性化によって引き起こされる。

今月のキーワード

～「研究最前線」にできた言葉の解説～



メンデル型遺伝：遺伝学は19世紀の後半に、当時のオーストリア帝国 (現在のチェコ共和国) ブルノー市の修道僧であったメンデルが、エンドウ豆の花や種子などの示すいろいろな性質 (遺伝的形質) の解析を通じてその基礎を築いたものであり、遺伝的形質の親から子への伝搬は生殖細胞である卵と精子のもつ染色体がどのように組み合わせるかによって決まります。このように、遺伝子の組み合わせが予め統計的に予想できるような遺伝をメンデル(型)遺伝と呼びます。

Tリンパ球：外界から侵入する細菌やウイルスなどから生体を防御するリンパ球には、Bリンパ球 (B細胞) とTリンパ球 (T細胞) があります。これらはどちらも特定の抗原に反応するという点で似ていますが、分化・成熟する組織が異なっており、前者が骨髄で、後者が胸腺で作られます。T細胞にはいくつかの種類が知られており、そのうち、抗体を産生する細胞であるB細胞の分化や抗体産生を助ける働きをもつものをヘルパーT細胞と呼びます。

IgE抗体：免疫グロブリン (Igと略称されます) には多くの種類がありますが、それらのうちでアレルギーに関与することが知られているのがIgEと名付けられた抗体であり、日本人の研究者によってアレルギー患者の血液から分離同定されました。アレルギーを発症しない人の血液にはわずかしが含まれていませんが、アレルギーを発症する人では過剰に作られ、それが特定の細胞の表面に結合することでヒスタミンなどの化学物質を遊離させ、喘息などの発作をひき起こすとされています。

細胞と名付けられた細胞が過剰に活性化されることが引き金となっています。Th2細胞は、サイトカインと呼ばれる液性因子の分泌を介して、アレルギー反応の原因となるIgE抗体を産生し、肥満細胞や好酸球の活性化を引き起こし、アレルギー疾患の中心となる細胞です。私たちは、このアレルギーの中心であるTh2細胞を抑制することで、アレルギー反応の制御が可能となり、アレルギー疾患の根治療法につながると考えて研究を行ってきました。その結果、Th2細胞が体内で出現してアレルギー反応を引き起こす過程で、エピジェネティックな遺伝子の発現変化がドラマティックに起きていることを見いだしました。また、アレルギーの慢性化もエピジェネティックな分子機構で起きており、それを適切な状態に戻してやるのがアレルギー疾患の病態の改善に結びつくことを実験的に証明してきました。

今後は、かずさDNA研究所の高度な遺伝子解析技術や豊富な遺伝子資源、世界的な研究ネットワークを利用した疾患のエピジェネティクス研究を展開し、アレルギー疾患だけでなく、関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患やガンなどの疾患における治療効果予測のためのバイオマーカー（指標となる遺伝子）の同定や新規疾患治療法の開発につなげたいと考えています（図3）。

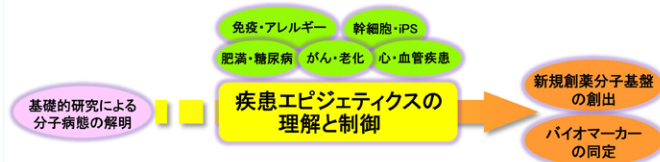


図3：いろいろな疾患の病態の改善に期待されるエピジェネティクス研究の役割。

左巻きDNAの検出方法

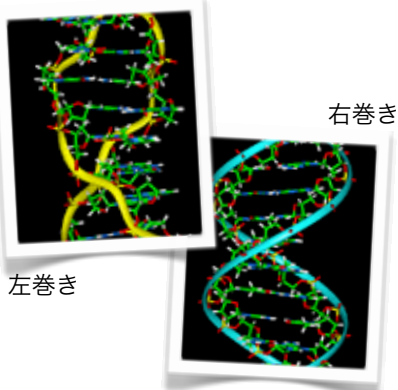
DNAの構造モデルはワトソンとクリックが1953年に提唱した「右巻き」(B型と呼ばれる結晶構造)の二重らせんがおなじみですが、GとCの塩基の繰り返し配列を持つDNAが高濃度の塩を含む水溶液中でできる、「Z型(左巻き)」と呼ばれる構造のあることもかなり古くから知られていました。

当初、この構造は人工的な条件下でのみ得られる特殊な構造だと考えられていましたが、その後の研究で、ゲノムDNA上にはZ型DNA構造をとりうる配列が多くあることや、遺伝子の転写やDNAの複製時に生じるDNAのねじれがZ型DNAを作り出す可能性があること、Z型DNAに結合するタンパク質があることなどが次第に明らか

になってきました。しかしながら、溶液中のZ型DNAを効率的に検出するよい方法がなく、この分野の研究はあまり進んでいませんでした。

今回、富山大学のグループは、Z型になる塩基配列を持つDNAの末端のデオキシリボース糖に特殊な色素を付けたものを合成し、そのDNAの構造の変化を可視光線で追跡する方法を開発しました。具体的には、可視光線の領域における「誘導円偏光二色性」(ICD)と呼ばれる性質を測定し、塩の濃度を上げてDNAの構造がB型からZ型になるとICDの強度が増加することを見いだしたのです。

この方法を利用すればDNAがZ型になる条件などの検討がこれまでより容易になりますので、Z型DNAがどのような条件で生ずるのか、DNAはZ型になることでどのような働きをするようになるのか、Z型DNAに結合するタンパク質はどのような性質をもっているのかなどの解析が進み、これまであまりわかっていないZ型DNAの働きが解明されるようになるかも知れません。



＜今月の花＞
ノミノフスマ
Stellaria alsine var. undulata
ナデシコ科
(2009年3月17日撮影)

ノミノフスマとは「ノミに着せるような小さな衾」という意味で、この花の小さな蕾を指して名づけられたらしい。同じナデシコ科のハコベと同属であり、小さいながらも凛とした白い美しい花を咲かせる。