



# かずさDNA研究所ニュースレター

第38号

2011年2月7日



## 研究所からのお知らせ

### \* 今年度の第一回公開講座を開催いたしました。

今年度のかずさDNA研究所公開講座は、昨年度と同様隔週に2回開催し、それぞれの回でテーマに関連した外部の方を含む3人の講師に講演していただくよう計画しました。1月22日に開催した第1回の公開講座は「免疫研究の最前線」というテーマのもとで開催し、128名という多数の方々に参加していただきました。

まず最初に、長瀬隆弘ヒト遺伝子応用技術研究室長が、免疫についての基礎的な知識のまとめとして、1796年のイギリスのジェンナーの天然痘の予防接種から始まった免疫研究によって明らかになってきた免疫系のしくみの概要を解説しました。免疫反応の特徴は一度特定の病気にかかると二度とその病気にはかからないという「二度なし」という現象があることが古くから経験的に知られていましたが、上述のジェンナーや、その後のフランスのパスツール、ドイツのコッホ、日本の北里柴三郎など、多くの先人の努力により、抗原抗体反応や、白血球、マクロファージなどに代表される血球・リンパ系

など、私たちのからだを守る免疫の仕組みが次第に明らかにされてきたのです。免疫の仕組みが実に多彩で複雑であることがご理解頂けたのではないかと思います。

続いて、山下政克ゲノム医学研究室長が、アレルギー疾患の発症のしくみについて少し違った視点から問題を取り上げ、免疫システムのプログラムの変更には、利根川進博士が発見してノーベル賞を受賞した、抗体のクラススイッチなどにみられる遺伝子 (DNA) の構造改変によるものと、最近話題になってきている構造改変によらない「エピジェネティック」なしくみがあることについて



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

て解説しました。

エピジェネティックな変化とは、DNAやDNAが巻き付いているヒストンというタンパク質のメチル化などの化学修飾によってもたらされるものであり、DNAの塩基配列の変化によらないで遺伝子発現の多様性がもたらされるものです。花粉症に代表されるアレルギー疾患も様々な要因によりエピジェネティック変化が起こり、その結果、免疫細胞のバランスが崩れて起こることがわかってきています。

アレルギー症状に悩まされている方からは、早く治療法を開発して欲しいとの意見も聞かれました。山下室長が紹介した、8月21日開催予定のイベント「免疫・ふしぎ・未来2011」につきましては、日本免疫学会のホームページ (<http://www.soc.nii.ac.jp/jsi2/index.htm>) をご覧下さい。

最後に、東京大学医科学研究所感染・免疫部門炎症免疫学分野の清野宏教授に、からだの「内なる外」を守る

粘膜免疫について、腸管免疫の仕組みを中心に解説していただきました。ヒトの体の内側を被う粘膜の広さの合計が、テニスコート1.5面分の大きさもあると聞いて驚いた方も多かったのではないかと思います。その中でも最大の面積を占め、食べ物由来のさまざまな物質と接触する腸管粘膜の免疫防御機構を研究することは、感染症を始め、多くの病気にかからなくする方法の開発につながります。

そのような方法のひとつとして、腸管免疫に機能するように、遺伝子組換え技術を使って、お米の中にワクチン抗原を作らせるようにした「経口ワクチン」の例が紹介されました。このコメ型ワクチンは、粘膜を英語で「mucosa」ということにちなんで「ムコライス」と名付けられたそうです。ムコライスは常温で長期間保存できる点など、従来の注射型ワクチンにはない利便性があります。聴衆の多くの方々が、様々な感染症に対する食べるワクチンの早期の実用化に期待するという声を寄せておられました。



## 研修生の紹介

### エジプトから：ワリッドさん

平成22年10月5日から2ヶ月間、エジプト作物研究所農業研究センターからワリッド (Walid El-Rodeny博士) さんが、植物ゲノム研究部植物分子育種研究室に研修に訪れました。

エジプトでは古代よりソラマメを食用として用いているため、さまざまな遺伝資源 (品種や系統) が保存されており、交雑による育種も盛んに行われてきました。しかし、優れた品種をより効率的に開発するには、ゲノム解析などの先端技術の導入が必須であることから、今回かずさDNA研究所のDNA分析技術や、DNAマーカー関連技術を学びに来られることになったのです。

ワリッドさんはソラマメの遺伝学や生理学の専門家であり、乾燥耐性のしくみに関する研究や、乾燥耐性を向上させた品種の育成をめざした共同研究を始めることも来所の目的の一つでした。ワリッドさんはとても明るく、研究室のメンバーともすぐに親しくなり、しばしば研究の話や両国の文化の話に花が咲きました。また彼はたいへん仕事熱心で、週末もほぼ休みなく研究室で実験に励んでいました。

来日前には、ハンガリー、オーストリア、スロバキア、スペインなどにある研究機関を訪問したそうです。日本滞在中にも、情報収集のために、北海道、宮崎、熊本、佐賀、仙台、つくばにある関連の研究機関を訪問し、日本各地の研究者と交流を深めるとともに、その地域の食文化や歴史に触れていました。また、研究所の実



験体験教室を見学された際には、エジプトでもこのような教室を開いてみたいと思う、という希望を話していました。あっという間の二ヶ月でしたが、日本人の勤勉さや研究の独創性に強い印象を抱き、次回はもっと長く滞在したいと言い残して帰国の途につきました。

帰国後にメールで尋ねた日本および当研究所の印象については、「日本が安全な国であり、研究所では多くの人がとても協力的で、一生懸命に研究に取り組んでいるのが印象的で、エジプトでもぜひそのような状況を作りたい。」と書いてこられました。その上で彼は、自分の所属するエジプト作物研究所をはじめエジプトから一人でも多くの若い人が日本に来て学び、将来いろいろな共同研究を推進できるようになればとの思いから、かずさDNA研究所や日本学術振興会の奨学生の募集についてのポスターを貼り出したそうです。

現在、エジプトの政情がきわめて不安定であることが毎日のように報じられています。ワリッドさんをはじめ、エジプトでの科学研究者の将来がどうなるか心配です。今後も何千年の歴史を持つエジプトとの関わりがうまく続いていくことを願っています。





## DNA物語 (12)

前回、ワトソンとクリックのDNAの二重らせんモデルの提出後のもっとも重要な課題であり、多くの生物学者の注目を集めた「遺伝暗号」に関連する問題として、少し横道に逸れるのを承知の上で、ベンザーの行なったT4ファージの実験を中心とした研究を紹介しました。その折に強調しましたように、T4ファージは、第2回の物語で紹介しましたメンデルのエンドウを用いた遺伝現象に関する最初の報告以来、遺伝学の対象とされて用いられてきた数多くのモデル生物の中で、もっとも高い精度で遺伝地図が作成された生物種です。T4ファージを使った研究により、生物学は実質的に分子レベルでの生物学の時代に入って行ったのだと言えます。

さて、こうして遺伝暗号の「解読」に際しては、どうやら3個の塩基が一組になってそれぞれのアミノ酸に対応し、タンパク質を合成する際のアミノ酸の並びを決める役割を果たしているらしいということが推測されるようになったのですが、それを決定づける画期的な研究がニーレンバーグとレーダーによって行なわれました。今回は遺伝暗号の解読がどのようになされたのかということをお述べてみます。

すでに、人工的なmRNAを使ってタンパク質を合成する実験系の概略について説明しましたが、そこで中心的な役割を果たすのがリボソームと呼ばれる細胞の中にある小さな構造体です。リボソームは1950年代に電子顕微鏡が実用化されていろいろな生物試料が次々と調べられていく過程で、ルーマニア人でアメリカに帰化した研究者であるパレード (George E. Palade) によって見い出され報告された細胞内に見られる構造体であり、当初は「パレード顆粒」と呼ばれていました。パレードはもともとタンパク質の分泌に注目していろいろな組織や細胞を電子顕微鏡で調べており、その過程でリボソームという顆粒状の構造体が分泌タンパク質の合成に関与しているらしいことを見いだしたのです。その後の研究でパレード顆粒はRNAとタンパク質の複合体であることがわかり、リボソームと名付けられました。

第10回の物語で説明しましたように、ニーレンバーグは試験管内の無細胞タンパク質合成系に人工的なmRNAを加えるとどのようなアミノ酸の重合体が生じてくるかを解析していましたので、それまでの研究を土台として、どの遺伝暗号がどのアミノ酸に対応するかということをお直接明らかにする方法を模索していました。この課題に取り組んだのがレーダーで、彼の工夫により、それまでの研究が大きく進展したのです。それまでに、リボソームがmRNAを結合し、さらにそのmRNAのもつ遺伝暗号に対応するアミノ酸をもった転移RNA (transfer RNA; tRNA) が結合すると、メンブレンフィルターと呼ばれる孔の径の小さな多孔質のフィルターに保持され

とが見いだされていきました。そこで、mRNAの極端な例として、UUUなどの3塩基 (これをトリプレットと呼びます) を合成して用い、そのような結合が起こるかどうかを調べたのです。その結果、UUUというトリプレットは確かにアミノ酸のフェニルアラニンを結合したtRNAとリボソーム上で結合し、メンブレンフィルターに保持されることがわかりました。

この研究をさらに進めた結果、64種類のトリプレットについてどれがどのアミノ酸に対応するかがわかり、それが「遺伝暗号表」(表1)としてまとめられました。さらにその過程で、遺伝暗号の中にはどのアミノ酸にも対応しないものがあるらしいこともわかり、いろいろな研究者によって調べられた結果、それらは「終止暗号」と名付けられた、翻訳の終了の暗号であることがわかりました。さらに後になって、翻訳を開始する「開始暗号」も同定され、大腸菌での研究から翻訳の開始は特別のtRNAによって行われることも明らかになりました。

こうして、長い間の遺伝暗号についての論争に終止符が打たれました。なお、その後の研究で、地球上のすべての生物は、一部が少し異なっているものの基本的に同じ遺伝暗号をもっていることがわかり、すべての生物は同一起源であることが確定したのです。

表1：遺伝暗号表

|     |          |     |          |     |          |     |          |
|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|
| UUU | <b>F</b> | UCU | <b>S</b> | UAU | <b>Y</b> | UGU | <b>C</b> |
| UUC | <b>F</b> | UCC | <b>S</b> | UAC | <b>Y</b> | UGC | <b>C</b> |
| UUA | <b>L</b> | UCA | <b>S</b> | UAA | *        | UGA | *        |
| UUG | <b>L</b> | UCG | <b>S</b> | UAG | *        | UGG | <b>W</b> |
| CUU | <b>L</b> | CCU | <b>P</b> | CAU | <b>H</b> | CGU | <b>R</b> |
| CUC | <b>L</b> | CCC | <b>P</b> | CAC | <b>H</b> | CGC | <b>R</b> |
| CUA | <b>L</b> | CCA | <b>P</b> | CAA | <b>Q</b> | CGA | <b>R</b> |
| CUG | <b>L</b> | CCG | <b>P</b> | CAG | <b>Q</b> | CGG | <b>R</b> |
| AUU | <b>I</b> | ACU | <b>T</b> | AAU | <b>N</b> | AGU | <b>S</b> |
| AUC | <b>I</b> | ACC | <b>T</b> | AAC | <b>N</b> | AGC | <b>S</b> |
| AUA | <b>I</b> | ACA | <b>T</b> | AAA | <b>K</b> | AGA | <b>R</b> |
| AUG | <b>M</b> | ACG | <b>T</b> | AAG | <b>K</b> | AGG | <b>R</b> |
| GUU | <b>V</b> | GCU | <b>A</b> | GAU | <b>D</b> | GGU | <b>G</b> |
| GUC | <b>V</b> | GCC | <b>A</b> | GAC | <b>D</b> | GGC | <b>G</b> |
| GUA | <b>V</b> | GCA | <b>A</b> | GAA | <b>E</b> | GGA | <b>G</b> |
| GUG | <b>V</b> | GCG | <b>A</b> | GAG | <b>E</b> | GGG | <b>G</b> |

上の表には64種のそれぞれの「遺伝暗号」に対応するアミノ酸を一文字記号で表しています。アルファベット順に、A=アラニン、C=システイン、D=アスパラギン酸、E=グルタミン酸、H=ヒスチジン、I=イソロイシン、K=リジン、L=ロイシン、M=メチオニン (開始暗号)、N=アスパラギン、P=プロリン、Q=グルタミン、R=アルギニン、S=セリン、T=トレオニン、V=バリン、W=トリプトファン、Y=チロシン。なお、3ヶ所の\*は「終止暗号」を表します。

## ◆ どんなゲノム こんなゲノム ◆

### \* エゾヘビイチゴのゲノム (2010年12月27日のNature Genetics電子版で発表)

イチゴはバラ科オランダイチゴ属の多年草であり、基準種である2倍体 ( $2n=14$ ) のものから、その5倍の染色体をもつ10倍体までの種類が存在します。今回ゲノムが解読されたエゾヘビイチゴ (*Fragaria vesca*;  $2n=14$ ) は、北半球全体にみられる在来種です。エゾヘビイチゴの近縁種はワイルドストロベリーという商品名で市販されています。香りの強い小さな果実をつけ、今から約250年前までは広範に栽培されてきましたが、より大型の果実をつけるオランダイチゴ (*Fragaria X annassa*; 交配種であり、 $2n=56$ ) が開発されて、とって代わられました。エゾヘビイチゴのゲノムの大きさは2億4000万塩基で、遺伝子の数は3万4800個と推定されています。なお、バラ科の他の作物としてはリンゴのゲノムが既に解読されています。

※「倍数体」：ほとんどの作物は人の手で野生種から作出されたものであり、その過程で、野生種に比べてゲノムが大きく、多数の染色体をもつオランダイチゴのような「倍数体」ができます。倍数体の作物については、作出の歴史を参照し、元となる野生種の染色体と比較することにより、元の植物の染色体を何セットもっているかがわかります。通常の野生種は2倍体ですが、それらをかけ合わせることで3倍体や4倍体などの倍数体の作物ができます。一般に倍数体の植物では細胞が大きくなり、それにともなって植物体自身も大きくなる傾向にあることから、農作物の遺伝的改良による育種に利用されています。

### \* カカオ (クリオ口種) のゲノム (2010年12月27日のNature Genetics電子版で発表)

2010年9月にゲノムが解読され公開されたカカオ (ニューズレター34号で紹介) はフォラステロ種という南米アマゾン流域が原産で、最も広く栽培されている品種です。それに対して、今回報告されたクリオ口種はメキシコやニカラグアの一部でのみ栽培されており、より原生種に近い品種で、豆の形や味が異なります。クリオ口種は病害虫に対する抵抗性が弱く、栽培が難しいとされています。これらの2種が交配してできたトリニタリオ種は18世紀に誕生しました。トリニタリオ種は、品種的にはフォラステロ種に近いものの、味や香りはクリオ口種に似ているそうです。世界中のカカオの元となっている2品種のゲノムがわかったことで、今後より効率的な品種改良が行えるようになりました。このゲノム解析にはハーシー社が出資しているそうです。

### \* 紅麹菌のゲノム (2011年1月6日にデータベースを公開)

紅麹菌は沖縄の伝統食、豆腐鮓 (とうふよう) 作りに用いられる糸状菌の一種です。一般的に麹菌というと酒造りに用いられるニホンコウジカビ (*Aspergillus oryzae*) などコウジカビ属に属するカビのことを指しますが、紅麹菌 (*Monascus pilosu*) は全く違うモナスカス属に属し、ゲノムの大きさは約2,500万塩基です。紅麹菌にはシトリン (Citrinin) という腎障害をもたらすカビ毒を生産する株があることから、この毒素を作らない株への改良が求められています。ニホンコウジカビについては、2005年12月にゲノムが解読されており、染色体は8本、ゲノムの大きさは約3800万塩基で、1万2074の遺伝子が予測されています。ニホンコウジカビの近縁種には、天然の発がん性物質としては最高の毒性を持つアフラトキシンを生産するアスペルギルス・フラバス (*Aspergillus flavus*) がいますが、ニホンコウジカビでは、その合成に関わる遺伝子が働かなくなっていることが、さまざまな研究から証明されています。→<http://www.nrib.go.jp/kou/pdf/46kou02.pdf>

### \* オランウータンのゲノム (2011年1月27日号のNatureで発表)

ヒトに似た形態を持つ大型霊長類 (オランウータン、ゴリラ、チンパンジー、ボノボ) のゲノムを調べることは、ヒトがどのようにして進化してきたかを研究するのに重要です。チンパンジーのゲノムは2005年9月1日号のNature誌で発表されており、ゴリラやボノボのゲノムも今年中に発表される見込みになっています。

今回解読されたのは、スマトラ島に生息するオランウータンの雌1頭の全ゲノム配列と、スマトラ島とボルネオ島の亜種の各5頭ずつの概要配列です。オランウータンは、現存する類人猿の中では最も早く、1200-1600万年前に他の類人猿から分岐したと考えられています。染色体は $2n=48$ で、ゴリラ、チンパンジー、ボノボと同じです。ヒトは $2n=46$ ですが、これはチンパンジーの12番と13番染色体に相当するものが融合して2番染色体になったからだと考えられています。塩基数は約30.9億塩基で他の大型類人猿とほぼ同じでした。オランウータンの亜種間のゲノム比較から、スマトラ島の亜種がボルネオ島の亜種と分かれたのは約40万年前と推定されており、さらに、個体群間の遺伝的多様性は生息数の少ないスマトラ島の亜種の方が大きいこともわかりました。これらのゲノム解読結果の意義は今後明らかにされて行くでしょう。





## トピックス

### インフルエンザを感染させないニワトリ

英国の研究グループが、鳥インフルエンザ（H5N1型）に感染してもウイルスが体内で増殖せず、そのために他のニワトリに感染を拡大させることのないニワトリを遺伝子組換え技術を使って開発しました。その方法はウイルスの性質を利用したものです。

インフルエンザウイルスの遺伝情報は8つのRNA断片に分かれており、そのうちの3つから作られるタンパク質が合わさってRNAからRNAを作る「RNAポリメラーゼ」という酵素になります。このRNAポリメラーゼはウイルス特有のRNAの塩基配列を認識する部位を持ち、それによってウイルス自身のRNAを複製しているのです。

そこで、このRNAポリメラーゼがウイルスRNAと間違えて結合するように「おとり」となるRNAを作る配列をニワトリのゲノムに導入しました。そこから作られるRNAが先にウイルスのRNAポリメラーゼに結合して、その働きを阻害するのです。この組換えニワトリ10羽にウイルスを感染させた後、普通のニワトリ10羽と同じ部屋に入れたところ、組換えニワトリはすべて鳥インフルエンザを発症しましたが、周りのニワトリには感染がみられませんでした。これは上に述べた仕組みで、ウイルス粒子が体外に放出されるほどには増えなかったからだと考えられます。

ウイルスがこの組換えニワトリ内で増えるためには、RNAポリメラーゼの遺伝子を変化させるだけでなく、8つのRNA断片のウイルス特有の配列のすべてを変える必要があるため、耐性ウイルスが生じる可能性はほとんどありません。また、「おとりRNA」の発現はごく少量であり、ニワトリ自身にも、その肉を食べる私たちにも、周りの自然環境への影響もほとんどないと考えられています。また、この方法は、ニワトリだけではなくブタにも応用可能なことから、ワクチンよりも効果的に感染拡大を防ぐ可能性のある方法として期待されています。

### 大腸菌の多様性をもたらす仕組み

一口に大腸菌と言っても、その中には病原性大腸菌として有名になったO157株から、実験室で用いられているK12株などのさまざまな菌株があります。これらの菌株は、菌体の表面にある鞭毛や糖脂質の構造によって区別されています。また、ゲノムの大きさも440万塩基から560万塩基、遺伝子の数も4,300個から5,400個とまちまちです。

詳細なゲノムの比較により、すべての大腸菌株は約410万塩基の共通配列をもち、共通配列に含まれる遺伝子セットによって大腸菌に共通の性質がもたらされています。各株の性質の違いは、ファージや「転移因子（トランスポゾン）」などによって持ち込まれた外来性の遺伝子によってもたらされたと考えられています。

転移因子は最初にトウモロコシで見つけられたもので、ゲノム上を「勝手に」移動する単位であり、その移動の方法から、①転移元に元の配列が残らない「カット&ペースト型」と、②転移元にも元の配列が残る「コピー&ペースト型」の2種類が知られています。転移因子のもつ転移酵素は、転移因子が抜け落ちた後のDNAを修復する機能を持っていませんので、カット&ペースト型の転移はほとんど起こらないと考えられてきました。しかし、最近になって、O157株などではカット&ペースト型の転移も見られることが報告されています。

そこで、農研機構・動物衛生研究所などの研究グループは共同して、転移因子の切り出し効率の高い菌が共通して持っている遺伝子の中から、カット&ペースト型の転移に関連する遺伝子を探しました。この遺伝子を転移が多く起こっている株から除去すると転移能が低下し、逆に、転移能が低い株に導入すると転移が見られるようになります。この遺伝子の機能はまだわかりませんが、転移因子が抜けた後のゲノムを修復する酵素を作る役割を果たしている可能性があります。このような転移因子によるゲノム配列の再構成は、ゲノムの多様化をもたらす、生物の進化を促進してきた原動力であると考えられています。

#### <今月の植物>

ヒメオドリコソウ (シソ科)

*Lamium purpureum* L.

ヒメオドリコソウは、同じシソ科の近縁種であるオドリコソウに似て小型であることから名付けられたヨーロッパからの帰化植物であり、今や房総の至る所に群生し、早春を彩る風景になっている。数年前にドイツの チュービンゲン のとある森を歩いている時に咲いているのを見つけ、懐かしい思いがした。

