



かずさDNA研究所ニュースレター

第40号

2011年4月6日



研究所公開講座

2011年6月18日(土) および25日(土)に本年度の当研究所公開講座を千葉県立中央博物館にて開催します。多数ご参加下さい。

ページへのリンク → [公開講座](#)



研究最前線

千葉県のバイオ産業活性化への橋渡し研究 ～免疫・アレルギー疾患克服に向けた取り組み～

ヒトゲノム研究部
部長 小原 収



ヒトゲノム研究部では、平成21年度から地域科学振興を目的とした文科省プロジェクト「地域イノベーションクラスタープログラム(都市エリア型):かずさ・千葉エリア」を推進しています。このプロジェクトでは、今や国民病の感のあるアレルギー疾患の克服を目指して、先端ゲノム解析技術の拠点であるかずさDNA研究所、アレルギー疾患の臨床拠点である千葉大学医学部、免疫・アレルギー疾患の基礎研究拠点である理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターの三者が主たる研究機関として連携します。

プロジェクトの研究内容は：

1) 免疫・アレルギー疾患を診断するための技術の開発、

2) アレルギー治療・癌免疫細胞療法の効能予測・予後予測のためのバイオマーカーの探索、

3) 新しい疾患モデルマウスの創出、

という3テーマに分類されます。かずさDNA研究所は中核的研究機関としてすべてのテーマに参画しますが、今回は特にかずさDNA研究所が中心になって進めている、第一のテーマである「新しい診断技術の開発」について紹介させていただきます。

ご存知のように、病気の診断には、対象となる患者の方の遺伝的な性質を調べる方法と現時点での身体の状態を調べる方法の2種類があります。本プロジェクトの第一のテーマでは、この両方の診断法のための技術開発を行います。遺伝的な性質を調べる方法につきましては、私たちが開所以来続けてきたヒト遺伝子解析のノウハウを活かして、疾患遺伝子の解析拠点を確立することを目指します。既に、先天性免疫不全症やそれ以外の様々な稀少疾患の遺伝子解析のために、臨床医の方々と連携してネットワークを構築し、患者の方々やその家族、さらに主治医の方々の依頼に応じていく体制を確立しました。このネットワークは、国内だけでなく、アジア・オセアニアの国々にまでも広がりを見せています。



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

一方、現時点で特定の個人の身体の状態を調べる方法には、健康診断などでおなじみの血液検査があります。このプロジェクトでは、わずか血液1滴の試料を用いて多種類の検査を一度に安価に実施できるようにすることを目指しており、そのためのプラスチック製の新しい検査チップを創り出そうとしています。一口にプラスチック製の新しい検査チップの開発といっても、その実現のためには、微細なプラスチック成型技術、血液細胞などの不要な吸着を抑えるための親水化処理技術、微量なタンパク質を高感度で検出するための技術など、各種の最先端技術の積み重ねが要求されます。そのために、千葉県内外に立地されているたくさんの企業の方々や、早稲田大学や千葉大学の研究者の方々の力を借りています。

このような産学官連携は、単に一つの検査チップを作り出すという技術的な課題の達成のためだけでなく、研究成果を実際に世の中に送り出すためにも必須です。この枠組みの中で、私たちかずさDNA研究所の関係者は、企業の方々や臨床医の方々を通じて多くの患者さんや関連する人々がバイオ研究に求めているものを学んでいます。また、プロジェクトに参加している企業の方々

は、臨床医の方々から医療に必要なとされる製品とは何かを学びますし、さらに私たちからは、企業や臨床の現場の方々に、先端ゲノム技術では何が可能かを提示しています。

このようなグループ間の相互関連により、プロジェクト構成員の研究開発への動機が相乗的に高まりますが、それを持続的に活性化するためには、積極的にプロジェクトを駆動する「橋渡し役」の存在が欠かせません。そこに、私たちかずさDNA研究所の関係者は、基礎研究以外の分野での大きな存在価値を見出しています。このプロジェクトを通じて、かずさDNA研究所が基礎研究と実用化研究の橋渡しをするための高い研究開発能力と、それを推進していく強い意思をもっていることを実証していく決意です。

他のテーマも含めて、このプロジェクトのより詳細な内容にご興味がありましたら、ぜひインターネットで以下のサイトをご覧ください(<http://www.kazusa.or.jp/toshiarea/>)。県内外の多くの皆様にこのプロジェクトについて関心をもっていただければ幸いです。



DNA物語 (13)

前回までに、ワトソンとクリックによるDNAの二重らせん構造の解明後、生物学の分野でもっとも重要な課題であった「遺伝暗号の問題」として、メッセンジャーRNAの塩基配列がタンパク質のアミノ酸配列へと翻訳される過程がどのようにして解明されてきた

かについての概略を述べました。しかし、第10回の物語(2010年12月号)で触れましたように、遺伝暗号の翻訳の過程にはもう一つの重要な役割を担う分子があります。すなわち、メッセンジャーRNAの塩基配列を読み取ってタンパク質のアミノ酸配列に翻訳する過程を仲立ちするという重要な役割を担っている転移RNA(運搬RNAとも呼ばれ、tRNAと略称されます)がそれです。

tRNAは「アミノ酸をタンパク質の合成の場に転移させる役割」を担う分子という意味で名付けられた低分子のRNA分子であり、その存在はクリックによって予想されたものでした。tRNAはメッセンジャーRNAの塩基配列の中に埋め込まれた遺伝暗号を正しく認識し、それぞれの遺伝暗号に対応するアミノ酸を運んで結合させるという役割を担っています。それでは、この二つの機能はtRNAの構造の中のどの部分にどのように存在しているのでしょうか？そのことを明らかにするためになされたのがtRNAの構造解析（塩基配列の決定と構造上の特徴の解析）です。その最初の例が、1964年に発表されたアメリカの生化学者であるロバート・ホーリー（Robert W. Holley）と共同研究者らによる、酵母から精製したアミノ酸のアラニンを運ぶtRNAの塩基配列の決定です。

ホーリーらの論文はDNAやRNAの塩基のならびを解明して発表した最初の学術論文です。ただし、決定した配列の長さはわずか77塩基（現在の登録データでは76塩基；右図を参照）でしかありませんでした。その後のDNAの塩基配列決定法の進歩により、現在ではDNAやRNAの塩基配列の決定ははるかに容易で高速ですが、当時ホーリーらの用いた方法では、RNAを主として二種類のRNase（RNA分解酵素）と呼ばれる酵素で分解した後、その分解産物をクロマトグラフィーと呼ばれる方法で精製し、精製した分解産物に含まれる塩基を個別に同定するという方法をくり返すというものであり、膨大な時間と労力のかかる方法だったのです。この方法の詳細な説明は省きますが、ホーリーらを用いたRNaseの一つは、日本の生化学者がタカジアスターゼという消化酵素から分離したRNase T1と名付けられた酵素でした。

このようにしてtRNAの塩基配列が解明された結果、いくつかの驚くべきことがわかりました。すなわち、(1) tRNAにはメッセンジャーRNAやリボソームRNAなど他のRNAには見いだされていなかった塩基があること、(2) アミノ酸を結合する末端はCCAという塩基配列になっており、一番末端のAにアミノ酸が結合するようになっていること、(3) 遺伝暗号（コドン）と相補的になっている「アンチコドン」と名付けられた配列があること、(4) 構造の平面図には「クローバーの葉」のように三個のループがあること、(5) tRNAには(1) であげた塩基以外にも、多くの「修飾された塩基」（メチル基等の簡単な構造が結合したものから、かなり複雑な化合物が結合したもの）があること、などです。たった一種類のtRNAの構造を解析して得た結果から予想したこれらのtRNAの特徴は、その後相次いで構造が解明されたいろいろな生物種に由来するほとんどのtRNAの構造によく当てはまる特徴であることがわかり、ホーリーらの推測の正しさが証明されたのです。

上記のtRNAの構造的特徴のうち、第一の点については、ウラシルに類似する以下の3種類の塩基が同定されました。すなわち、リボチミジン（通常チミンはDNAに含まれる塩基であり、したがってデオキシリボース糖と結合しますが、これはチミンがRNAのリボース糖に結合したもの）、シュードウリジン（リボース糖とウラシルの結合部位が異なるもの）およびジヒドロウリジンの3種です【ウラシルがリボース糖に結合したものをウリジンと呼びます】。最後のジヒドロウリジンは、すべてのDNAおよびRNAの塩基と糖の結合物のもつ260ナノメートル（1メートルの10億分の一）付近の紫外線を吸収しません。1970年代になってDNAの塩基配列決定法が確立した後、tRNAの遺伝子の塩基配列を調べてみると、これら3種の塩基は遺伝子レベルではすべてT（すなわちRNAではU）であることがわかっています。

以上tRNAの構造解析について、やや専門的に深入りして説明いたしました。その理由は、こうして判明したtRNAのもつ独特な修飾塩基が、メッセンジャーRNAのもつ遺伝情報の翻訳にどのような役割を果たしているのかが未だにはっきりとはわかっていないことにあります。生物はなぜ遺伝情報の翻訳に際してこのような特殊な塩基を必要とするのでしょうか？謎はまだ解かれてはいません。

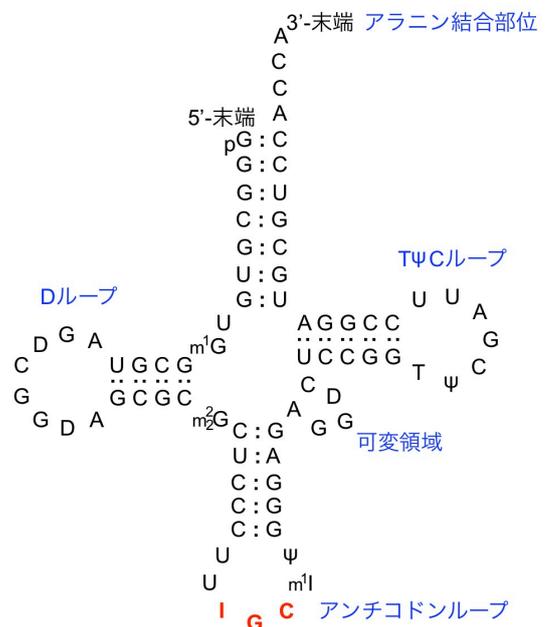


図1：tRNAの二次（平面）構造

酵母のアラニンを運ぶtRNAの塩基配列から推測した二次元平面上の構造（いわゆる「クローバーの葉」構造）。ホーリーらは、分子内での安定な構造を考え、通常のA-UとG-Cの塩基対合のほか、G-Uという塩基対合の存在も仮定しました。さらにtRNAは、通常のACGUの4種のRNA塩基のほか、ジヒドロウリジン（D）、リボチミジン（T）、シュードウリジン（ψ）、イノシン（I）を含み、また多数の修飾された塩基をもつことがわかりました。**赤字の3塩基（IGC）**がメッセンジャーRNA上のアラニンの遺伝暗号（GC・）に対応するアンチコドンです（・はどの塩基でもよいことを示します）。



ヒトとチンパンジーの違い

ヒトとチンパンジーの違いとして、全ゲノムDNA内の塩基配列の差異が1.23%であることが2002年に発表されています。しかし、染色体数はヒトが46本でチンパンジーが48本ですし、塩基配列の総数や、予想される遺伝子の数などにも違いがみられます。

遺伝子自体の違いについては、2004年に理化学研究所などが行なった、ヒトの21番染色体とそれに相同なチンパンジーの22番染色体の比較により、両者に存在する231の遺伝子のうちの83%で、タンパク質に翻訳された際にアミノ酸の変化をもたらすような塩基配列の差異がみつかっています。さらに、遺伝子の周囲にある「発現調節領域」の変化が遺伝子の発現の時期や発現する組織に違いをもたらし、表面に現れる形質に影響することがわかってきました。このような領域の違いは、最近の「全ゲノム比較解析」によって見つけることができるようになってきたのです。

米国の研究グループは、有袋類のオポッサムと、イヌ、マウス、アカゲザル、チンパンジーなどでは保存されているものの、ヒトでは失われている23塩基以上の長さの領域を探索した結果、そのような領域を509カ所見いだしました。そのうち154カ所はイントロン内の欠失で、残りは遺伝子と遺伝子の間の領域にありました。欠失の平均の長さは6,126塩基でした。

欠失は男性ホルモンなどのステロイドホルモンの信号伝達に関わる遺伝子や神経機能に関与する遺伝子の近くでみつかっており、欠失の中には、実際に近傍の遺伝子の発現に変化をもたらすものがあることがマウスで確かめられています。このようなある種の「欠失」が特定の形質を失わせたり、逆に脳の一部分の成長をもたらしたのではないかと考えられています。

509カ所のうち88%はネアンデルタール人のゲノムでも欠失がみつかっています。このような違いを検証していくことによって、「ヒトとチンパンジーの違いを生み出すもの」が明らかになることでしょう。

1946年3月の特定の7日間にイングランド、ウェールズ、スコットランドで生まれたすべての赤ちゃんを対象とした追跡調査が開始されました。この「1946年 出生コホート（共通の因子を持った個人の集合）調査」は人々が65歳の誕生日を迎える現在でも継続されており、人間の健康と成長に関わる調査としては最長のものです。この時期に生まれた1万6695人の赤ちゃんの母親は、父親の職業や経済状況などの4ページに渡る質問表に答え、その後も、消息を尋ねるバースデーカードが毎年届けられ、小児期から36、43、53歳時などには健康調査が、8、11、15歳時には学力テストが行われてきました。こうして1万3687人分のデータが継続的に収集されており、そのうち約13%は既に死亡していますが、彼らの子供たち約5000人を含めた調査が現在も行われているそうです。

一連の調査から、赤ちゃん期に体重の重い人は乳がんのリスクが高いこと、下層階級の人には大人になると太りやすいこと、IQの高い女性の閉経は遅いこと、小さいときに1週間以上入院した人は後に行動や教育に問題を抱える可能性が高いことなど、小児期の健康状態、家庭環境、その後の社会的環境が、成人後の健康状態や経済状態に影響することがわかってきました。最近では、ゲノム配列データやDNAによる後天的影響に関する調査も行われており、その結果は8冊の本と600報以上の論文にまとめられています。

同様のコホート研究は1958年、1970年、2000年 出生者を対象にも行なわれており、2011年から新たに9万人の子供を対象としたものを開始するそうです。このような長期的な調査は、政治的な影響を受けることもあり、イギリスでも保守党政権の間は研究資金が制限されていたようです。

日本でも、環境省が2011年から10万人の新生児を対象にした「エコチル調査」を始めます。お母さんのお腹にいる時から13歳に達するまでの調査です。

エコチル調査 → <http://www.env.go.jp/chemi/ceh/>

<今月の花>

イワタイゲキ (トウダイグサ科)

Euphorbia jolkinii

(2010年4月10日撮影)

南房総の海岸には、他では見られない貴重な植物が多い。中でも、この写真のイワタイゲキは非常に大きく立派な株であり、高潮や津波にもめげず、例年4月に花を咲かせている。地味な花でも昆虫にとっては大切な吸蜜源らしく、多くの昆虫が飛んできてせっせと吸蜜に励んでいる。

