

DNA とは何か？

**DNA は生命の設計図**

設計図 DNA RNA タンパク質 酵素 運び屋

DNAはA,T,G,Cの4種類の「塩基」という物質が連なっていて、その配列が設計図の情報になります

この情報の流れを **セントラルドグマ**と呼ぶ

DNA → 転写 → RNA → 翻訳 → タンパク質

DNAは完全にコピーされ、細胞が増加する

DNAは核の中で「染色体」というDNA-タンパク質の複合体として存在しています

細胞周期: 間期 (DNA複製) → 有糸分裂期 (細胞分裂)

細胞 → 核 → 染色体 → DNA複製 → 姉妹細胞のペア → 細胞分裂

“がん” とは何か？

**がん細胞は秩序を無視して増え続ける**

正常な細胞: まだ増えて大丈夫だよ → もう増えるのやめよう

がん細胞: 他の細胞なんて関係ないね! → 我増える、故に我あり...

**なぜがん細胞が生じるのか？**

設計図(DNA)が書き換えられてしまう

なぜ設計図(DNA)が書き換えられてしまうのか？

- 複数の理由がある 例えば...
- DNA複製のミス
- 傷の修復ミス
- テロメアの機能破綻

設計図(DNA)がおかしくなると、作られるタンパク質もおかしくなってしまいます

右のパネルへGO!

テロメアとは何か？

**テロメアは染色体DNAの端を守る！**

DNAの傷は細胞周期を停止する

時間が稼いでいる間に傷を修復する

細胞周期: STOP → GO

傷が治ったら細胞周期を再開する

傷がある時には、細胞周期を停止して傷を修復しないと、設計図の一部が失われてしまいます

テロメアは複製のたびに短くなる

TELO (TTAGGG) → DNA複製 → テロメア機能破綻 → 傷として認識 → 細胞が増えなくなる → 老化の原因の一つ

“テロメア”とは、特殊なDNA配列(ヒトではTTAGGGの繰り返し)と、そこに結合するタンパク質の複合体です。

テロメア結合タンパク質 (テロメア結合タンパク質) → DNAの自然末端 (TTAGGGTTAGGG)

DNAの自然末端も同じ反応を引き起こしてしまう → “テロメア”が保護している!!

テロメア研究への功績に対して2009年にノーベル賞が贈られました (JW Szostak, CW Greider, EH Blackburn)

テロメア異常とがん

**融合した染色体は、様々な染色体異常を引き起こすと、考えられていますが、研究には色々な課題も...**

機能破綻したテロメアが2つあると...

異なる染色体の融合 → 同じ染色体両端の融合(環状染色体) → 複製後の染色体融合(姉妹染色体融合)

傷を治す要領で融合してしまう!

細胞分裂の際、融合した染色体はうまく分配できない!!

これが染色体の異常、ひいてはがん化を引き起こす

染色体融合の影響を調べなければ、人為的に無理やり染色体融合を細胞に引き起こさせて、その細胞集団の運命を色々と調べます

染色体融合といっても、様々な種類がある

融合の種類の制御は難しい...

課題1: 1つのがん細胞では多くても1~2個の融合しか同時には生じない。しかし実験で引き起こす染色体融合は複数で、数や種類の制御は難しい

課題2: この細胞集団のうち50%の細胞が染色体融合を持っている。でもどの細胞かは、見た目からは分からない...

生きた細胞で、染色体融合の影響を正確に調べるのは非常に困難

特定の染色体融合の影響を生きた細胞で観察したい!

研究内容 特定の染色体融合を持った細胞を光らせて、その細胞を識別して解析する!

オワンクラゲから得られた Green Fluorescent Protein (GFP) というタンパク質を利用

GFPを作る情報: DNA → RNA → タンパク質

**STEP1** 細胞を遺伝子改変! ハサミタンパク質で切る!

**STEP2** DNA複製

**STEP3** 細胞が緑に光る!

複製が終わると2つになる

たまに間違えて姉妹間で傷が治される

この配列は矢印の方向が同じなら、DNA上の情報をつなぐことができます

この場所は(DNA)をCas9というハサミタンパク質で無理やり切る

融合した細胞でだけ作られるのがポイント

蛍光タンパク質研究への功績に対して2008年にノーベル賞が贈られました (O Shimomura, M Chalfie, RY Tsien)

たった一つの姉妹染色体融合が“微小核”という異常を生じることが分かった!

動画のデータ: 1st mitosis (00:00, 14:36, 15:12, 18:24, 33:00)

微小核の生じる確率 ( $q_n$ ) のモデル化

$q_n \sim \text{Bernoulli}(q_n)$

$q_n = \text{inv\_logit}(\text{scf} \cdot \text{SCF}_n + b)$

融合がないとき → 融合があるとき

微小核の生じる確率が增加

40%程度の系統で微小核が生じた

細胞の分裂を系統樹として表現

+ 微小核, ○ GFPが消光

異なる種類の染色体融合をもつ細胞を色分け

マウスの中で染色体融合をもった細胞の運命を解析

共同研究: 加賀谷勝史 博士 (京都大学白眉センター)