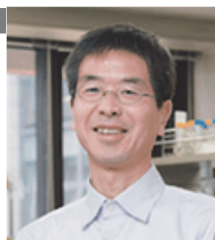


生きる力

— 染色体研究から教わったこと —

松本 智裕 (生命科学研究科附属放射線生物研究センター 教授)



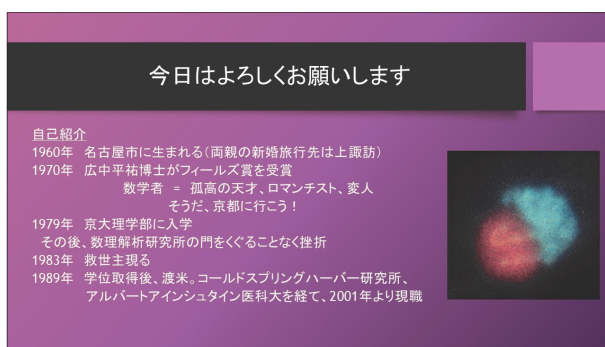
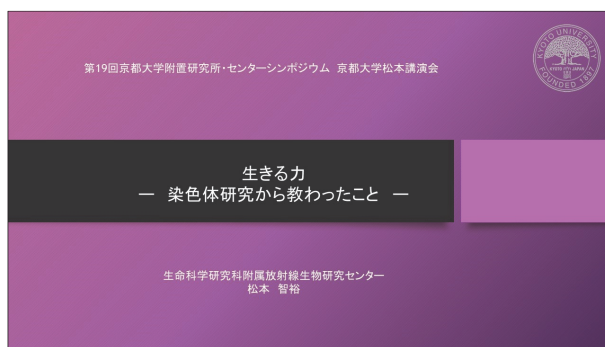
ご紹介、ありがとうございました。パネルにありますように、私は染色体研究を主に、およそ 40 年間やってまいりました。その 40 年間で、これはいい研究をして論文発表をしたなっているのは、論文の数でいうと 3 つぐらいしかないんですね。それで、その研究の折々に、テーマの周辺で見たり考えたりしたことのほうが、今も心に強く残っている。それを、今日、僕は、染色体研究から教わったこととっているんですけど、自分の研究と、教わった周辺のこと、どちらも話ししながら、最後に生きる力について考えることができれば幸いです。

それで、簡単な自己紹介をさせていただきます。両親は、新婚旅行で上諏訪に来たというお話を聞いたことがあります。僕自身は名古屋市で生まれております。一番研究者になるきっかけを作ってくれたのは、たぶん 1970 年に、数学のノーベル賞といわれているフィールズ賞という賞を、広中平祐先生が取られた。その当時、たぶん僕は小学校の 5 年か 6 年だと思っ

んですけど、数学者を調べてみると、明らかな孤高の天才です。意外にロマンチストが多いんです。でも変人も多い。これも含めて、数学者というものに強い憧れを持ってしまいました。

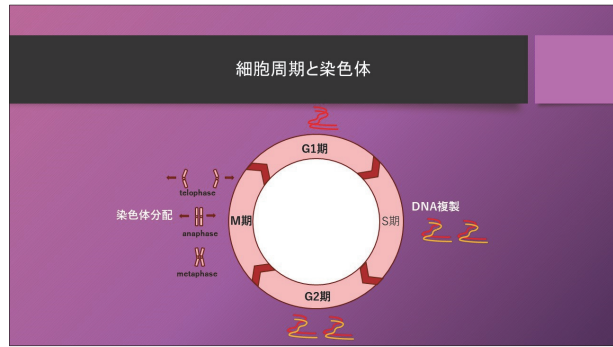
広中先生は京大理学部出身なんですね。そう、京都に行こうという、観光に行くような気持ちで京大に行くことを、このころから強く思ったわけです。それで運よく理学部に入学することができたんですが、周りの同級生を見ると、明らかに僕よりも数学の能力にたけた人が、10 本の指では足りないぐらいいる。これに気付いたときに、これでは数学者にはなれないだろうということで、挫折をしたんですね。この広中先生というのは、1975、6 年から京大の中でも附置研の数理解析研究所という現代数学の殿堂のようなところがあるんですが、ここの教授もされていたんですが、ここには入ることはできなく、今でも怖くて入れない建物なんですが、そういうことで数学者を諦めたわけです。

ただ、単位は取って卒業しないと親に申し訳ないんで、単位を一番取りやすいのは授業に出る。試験を受けるのではなくて、実験なんです。生物学の実験をいくつかやったときに、1983 年ごろなんですけど、たまたまこの右手にある写真を、自分で撮ったんです。これは酵母の染色体なんですけど、これはすごく美しいものやなと。何かまだ、染色体、DNA っていうのが分かってない時代だったので、よし、これを研究しようということで、今そこの最後の 2 行に書いてあるような道



を通りまして、現在に至っているということです。

早速、染色体ってどんなものかということ。午前中にもいくつかこれに関連したお話があったんですが、細胞が1つから2つに増えるときに、1周回るプログラムがあるんですね。これを細胞周期と呼んでいます。例えば人間の細胞だとおよそ24時間。先ほどお見せした酵母だと、2時間半ぐらいで1つの円を回転します。赤いG1期と書いてあるところは、



細胞が1つの時期のスタートポイントだと思ってください。そこには、染色体が、後ほどお話ししますがDNAの二重鎖でできているので、今、2本の線が書いてあるんですが、あれは1つの染色体なんですね。細胞が増えるときには染色体も2倍にしないといけない。その作業をするのが、次のS期というDNA複製のところ。その次に、G2期。ここは主に外側の細胞の大きさが成長する部分なんです。それを経て、いよいよ2つの細胞に、複製した2つの染色体も分けなといけない。それが染色体分配ということで、これが終わると2つの細胞ができて、またG1期に入っていくということなんですね。

早速、この細胞周期の中で、染色体がどんなふうに見えるかを、ご覧になっていただきたいと思います。

これはハエの初期胚です。この中で白くちょっとぼやけて見えるのが染色体なんですけれども、それぞれ全部、白い玉が染色体の塊です。今、分配が終わりました。一生懸命複製しています。また分配が終わった。



実は、これは卵の中で起こって、特に昆虫の卵で起こることなんですけれども、卵というのは、この細胞周期がぐるぐるゆっくり回っているのではなくて、S期とM期を行ったり来たりして、最初の13回ぐらいで一生懸命核をたくさん作って、その後に、核の周りに細胞膜ができて、いろいろな組織に分化していく、こういう特色があります。

次はもう少しゆっくりとした動画なんです。今度は、特に染色体の分配のこのあたりを、ご覧にいただきたいと思います。

これは、イモリの肺の上皮細胞です。この後、ぐにょぐにょと動くイモムシ状のものが見えると思うんですけど、これは、ここで染色体の複製が終わっていますので、1本のイモムシに見えるんですが、実際は2つの染色体を束ねたものです。もうじきこれで、右と左とに染色体が分配されていくと思います。こんな感じになるわけですね。



染色体って何なの？ っていうところを、簡単に説明したいと思うんですけども、今ムービーで見られたのは、おおむねこのような姿だったんですが、それが細胞の核の中に入っているわけです。これをずっとほぐして、ばらしていくと、最後に出てくるのは裸の DNA です。ここに遺伝子という、生物の設計図ともいえるものが書き込まれていて、今日の午前

中の講演にも出てきた 4 種類のヒストンタンパク質があって、H2A、H2B、H3、H4 という 4 種類がそれぞれ 2 つずつ寄り添って 1 つの玉を作るんです。それがここに書いてあるもので、これがずっとビーズ上に並ぶ。さらにそれがコイル状になったり、複雑に折り畳まれて、最後にこういうふうになっていくわけです。

だから、ある意味、染色体の主成分として、まず DNA と、その次に来るのがヒストンであると思っています。

それで、染色体上には何があるの？ っていうと、この図に出ている、これは遺伝子 A、B、C と日本語では考えていただいたいんですが、その長い DNA の糸上の所々に、生物学的に意味のある情報が載っているわけです。その情報は何かというと、まず、何を作るべきか。それは一体いつ作るべきか。どこに。どこ

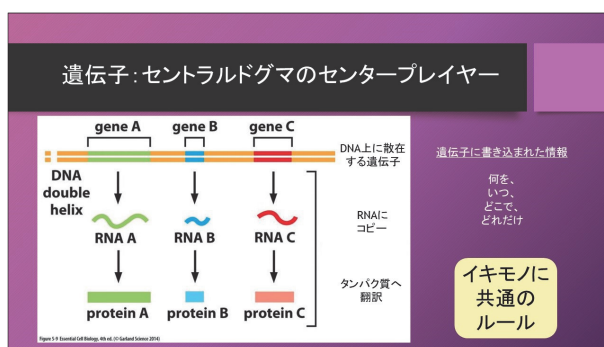
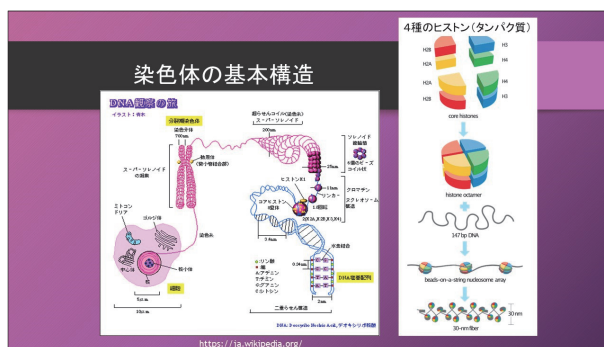
にっていうのは、例えば我々であれば、脳で必要なものなのか、胃で必要なものなのか、あるいは筋肉で必要なものなのか、そういうことも遺伝子上に情報として書かれている。あとは量的な問題です。どれぐらいの量が必要か。

こういう情報が全部書き込まれたものが遺伝子であって、遺伝子は DNA 上に書かれた生物学的な情報なんですけど、細胞の中で必要に応じて、それは RNA という物質に転写されます。コピーを取られると思ってもらったらいいんですけど、実際には、この RNA 上の情報を基にタンパク質が作られる。

この DNA からタンパク質を作るための情報の流れというのは、セントラルドグマと呼ばれているんですけども、これは生き物に共通のルールなんですね。僕がこれを知ったのは、染色体研究のほんの入り口、大学院入試の受験勉強をしているところだったんですけども、そうか、生き物ってこんなに共通なルールで生きているんやなと、このとき初めて知ったんですね。以前は、昆虫とかはむしろ避けて通る存在であつたし、野に咲く花に、美しいとか、そういう気持ちもなかったんですけど、このセントラルドグマを知った後は、少し仲間意識ができたというか、あまり嫌なものに思わなくなって、むしろお近寄りになりたい存在になったというのが、最初に学んだことだと思います。

それで、染色体のムービーをご覧になったときに、恐らく染色体は動くんやなと思われたと思うんですけど、それは何でかっていうことを簡単にお話ししたいと思います。

それは、染色体は自分 1 人では動くことができなくて、主力の縁の下力持ちは、紡錘糸という糸状の物体です。これは、時に伸びることもあるし、縮むこともある、伸縮自在の繊維だと思



ってください。染色体、今ここにこう書いてあるんですが、この中の一部の部分を動原体と呼ぶんですが、この動原体の部分に紡錘糸をキャッチする能力があるんですね。キャッチすると同時に、ここを、動原体がソリのように動いて動かすことができます。今は、ここからこんなふうに動いているんですね。

そのときに、同時に紡錘糸の先端も短くなってきて、最終的に動原体のこのへんに到達します。そうすると、今までは、動原体と紡錘糸は平行関係にあったんですけど、この紡錘糸の末端が動原体に到着すると、これがこう変わるんですね。垂直関係になる。こうなったときに、この後に紡錘糸が、これは複製されている染色体なので2本あるんで、動原体も2つあるんですが、もう片側の動原体に紡錘糸が接続して、そうすると、この後、左側の紡錘糸は短くなって、右側の紡錘糸も短くなります。そうすると、この染色体は左右に運搬されて、それで染色体の分配が完了する。そういう簡単なメカニズムなんですね。なので、染色体の運動には紡錘糸が必要で、さらに動原体という部位が非常に重要であることになります。

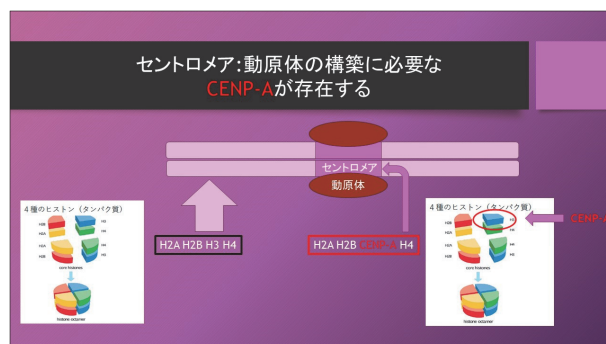
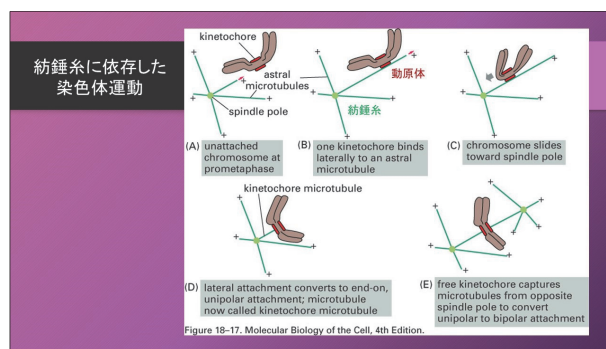
それで、この動原体というのは、これが染色体だと思ってもらったらいいいんですけど、その中でも特にセントロメアというところに構築されます。先ほど、染色体の主成分はDNAとヒストンタンパク質で、そのヒストンタンパク質は、H2A、H2B、H3、H4だというお話をしたんですが、それは、動原体が出来上がるセントロメア以外のお話なんですね。セントロメア

では、1つだけ非常に特別なことが起こっていて、このヒストンH3の代わりに、一部のH3が、CENP-Aという、構造的には比較的H3に似ているんですけども、それに変わっています。

実験的に、このCENP-Aをなくした細胞を作ると、そこには動原体ができない。ですから、このCENP-Aは、動原体を作る足場を作るために非常に重要なヒストンであるといえます。

ここまで、簡単にお話をまとめます。DNAと4種のヒストンが染色体の主成分で、染色体運動には、紡錘糸が必要であった。その紡錘糸と染色体との仲介をするのが動原体なんですね。じゃあ動原体はどこにできるの？ っていうと、セントロメアというDNAが染色体DNAの一部を指します。そのセントロメアのヒストンの素材を見てやると、一部のヒストンH3の代わりにCENP-Aが存在する。

この後のお話は、CENP-Aが非常に注目されていることになります。



ここまでのまとめ

- DNAと4種のヒストン(H2A, H2B, H3, H4)は染色体の主成分
- 紡錘糸に依存する染色体運動は分配に必須
- 動原体は、染色体と紡錘糸との仲介役
- 動原体はセントロメア上に構築される
- セントロメアには、一部のヒストンH3の代わりに、CENP-Aが存在する

それで、セントロメアには、つまり動原体を築く染色体の一部なんですけども、ここには3つ、非常に大事な原則があります。僕はこれを制限則と呼んでいるんですけども、1つは、各染色体に1カ所しかありません。それから動きません。例えば、今日ここにあったセントロメアが、明日はもっとこっちにあるということはありません。少なくとも我々が研究している50年ぐらい動いていない。あるいは、ヒトの昔の染色体像と、今のものと比べても全く変わっていない。それぐらいのレンジで少なくとも動いていません。

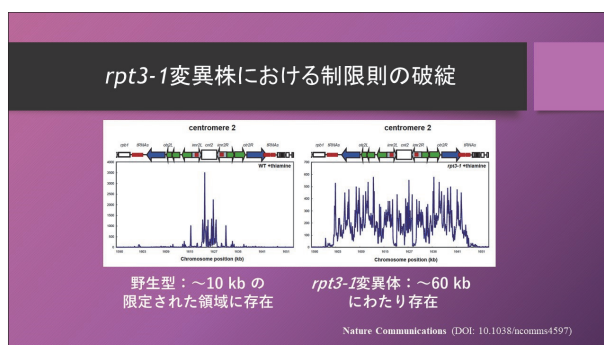
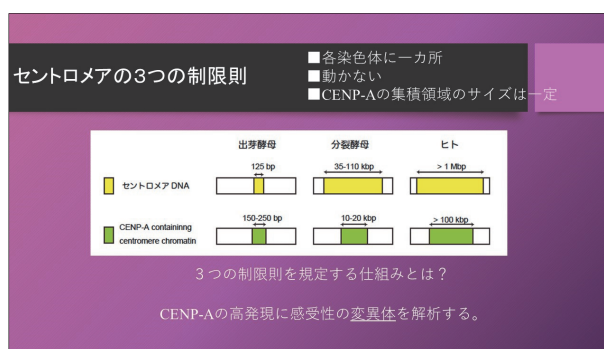
それともう1つは、このセントロメアと呼ばれている領域の長さです。これは生物種ごとに決まっています。例えば、我々が主に研究している分裂酵母だと、大体10キロから20キロベースです。人だともう少し大きいんですが、この程度のところにしか、先ほども申しましたCENP-AというH3の代わりのヒストンが入ることがない。

どうしてこんな厳密なルールが守られているのか、という疑問が我々の研究の出発点だったわけです。これを解明しようと。いろいろなアプローチがあると思うんですけども、我々が取ったアプローチは非常に簡単で、もしこの3つの原則を守れないようなことが起こると、恐らく酵母は死んでしまうだろうと。そんな単純なアプローチをしてみました。

やったことは、これは元気な健康な酵母です。ここに化学物質を処理してやると、分裂酵母は5000個ぐらいの遺伝子を持っていると思われるんですが、この化学物質の処理によって、その中の2つか3つぐらいの遺伝子に少し傷を付けることができます。傷を付けるというのは、その遺伝子の機能を少し下げることができると思ってください。

そういうものを、2万から10万ぐらい集めるわけです。今、ここにはAからZしか書いていないんですけども、実はもっと多いんです。それぞれの集めてきた10万、20万の、いわゆるどっかの遺伝子に傷を持っている酵母、そのそれぞれでCENP-Aの増やすような操作。これは実験的にちょっと薬を入れてやると、それで遺伝子の活性が上がる仕組みが今はあるので、非常に簡単にできます。そうすると、大半の株は、セントロメアの制限則を守るような遺伝子に傷が付いていないので、ほとんどがCENP-Aの量を増やしてやっても平気で生きていくんですけど、時々こういうふうに生きることができなくなる酵母、つまり、この酵母は、セントロメアの制限則を維持するために必要な機能が落ちてしまった。そういうふうに考えることができるわけです。

こういう研究を重ねていくと、面白いことを見つかることができ、この横軸は染色体の位置を表します。このあたりがセントロメ



アなんです。こっちは、健康な酵母の、この縦軸は何を見ているかっていうと CENP-A の量を見えています。そうすると、10 キロから 20 キロベースの範囲に CENP-A がちゃんと集中している。

こちらのパネルは何を表しているかというと、先ほどの変異株を使ったアプローチで、我々が見つけた、CENP-A の量を増やしてやると生きていけなくなる酵母で、全く同じ DNA の位置、セントロメアの位置で CENP-A の量を分析してやると、こんなに異常なことが起こる。こういうことを見つけたわけです。

この株は、実際には Rpt3 という遺伝子に傷を持っていて、非常に長いストーリーを短くお話ししますと、恐らくここに Rpt3 というのがあって、これは、全体ではタンパク質を分解する酵素が広く知られているんですが、実はこの上の部分だけでも 1 つ、染色体上のあるものを取り除いて別のものを入れる機能が、これだけであることが知られています。

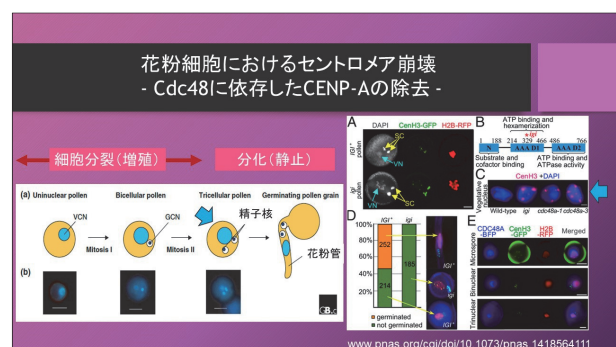
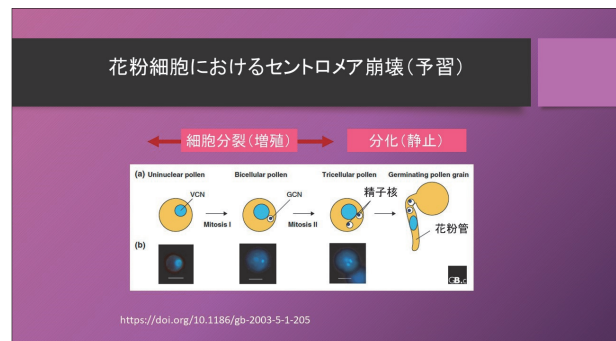
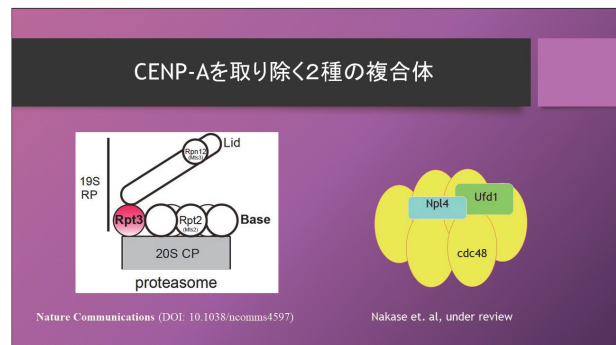
もう 1 つ、先ほどの変異株を用いたアプローチ、全く同じアプローチで別のものも見つけております。それが、この cdc48 というタンパク質が 6 つあって、それに 2 つアクセサリー的なタンパク質が付いた複合体。この機能がおかしくなると、CENP-A の分布がおかしくなる。

ですから、まだ結論は出ていないのですが、この 2 つは、恐らく独立にそれぞれが過剰に入ってしまった CENP-A を取り除いて、セントロメア 3 つの制限則を維持しているんだと考えています。

それで、我々はこういうタンパク質が、あるいはこういうタンパク質の複合体が過剰な CENP-A を除くことを見つけたんですけど、ほかの生物ではどんなふうに使われているのか、調べてみたんです。1 つ目が、花粉細胞のお話になるので、ちょっとだけ予習をさせていただきます。

これが花粉の細胞なんです。このあたりは、まだ細胞分裂をしています。ここに核があるんですけども、この核から精子を作る核が、2 つ 3 つ作られる。だから、ここまでは、細胞は増殖をしようとしている時期です。ただし、その後です。ここから後は、この花粉細胞は、受精すると同時に、花粉管を伸ばして、その花粉管を通して精子をめしべに届けたいといけない。なので、ここでは細胞分裂しないで、一生懸命分化に専念しないといけない、こういうスイッチが起こるわけです。これを 1 つ、覚えておいていただきたいと思います。

それで、これは同じなんですけれども、そのときに、細胞分裂をしている状態と、分化に専念している状態で、この図の青い部分が核なんですけれども、ここを見てやったのがここなんです。これは、健康な細胞の核です。こ



の横の3つは、先ほど我々が見つけた cdc48 の機能が損なわれた花粉細胞の核です。ブルーで見ているのは DNA です。だから核全体に DNA が散在しているんですけども、その中で赤い点は、このパネルでは CenH と書いてあるんですけど、これが CENP-A の分布です。そうすると、野生型の元気な細胞はほとんど CENP-A が見えないんですね。cdc48 の機能が損なわれていると、CENP-A が残ってしまう。

これをどう解釈するかというと、増殖する際は細胞が分裂している。だから染色体も分配しないといけない。だから CENP-A は必須のものなんですね。だから、この状態。このパネルには出ていないんですけども、この状態で見ると、ちゃんと CENP-A があるんです。ところが、分化のフェーズに入ると、CENP-A を取り除いて、染色体分配しないで分化に専念できるような状態を作り上げている。

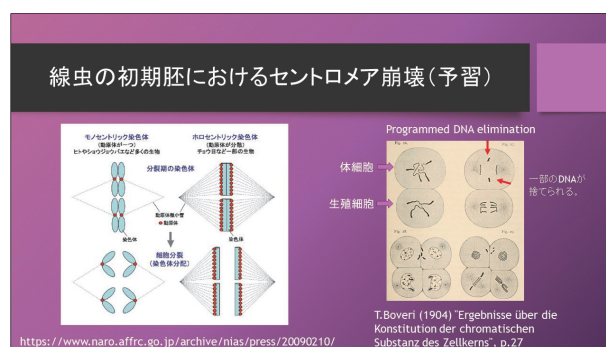
こういうふうに、我々の研究で見つけた cdc48 の複合体は、過剰なものをちょっと取り除く程度だったんですけども、植物の花粉細胞、特にこれはシロイヌナズナの結果なんですけど、この場合、cdc48 を利用して、大規模にほぼ全ての CENP-A をセントロメアから取り除く。それを我々はセントロメア崩壊と呼んでいるわけなんですけども、こういう面白いことが、自分の研究の周囲で見えてきたということです。

もう1つ、セントロメア崩壊の例をお話したいと思います。今まで、セントロメア上に作られる動原体は各染色体に1個だっている話をして、それがこっちなんですね。染色体上にある赤い点が動原体です。ところが、面白い生物がいて、ホロセントリックという、染色体の全長にわたって動原体ができて、だからここに全部 CENP-A も分布しているんです。紡錘糸が至るところに付いて分配される、こういう面白い生物がいます。鳥の一部、それから線虫です。そういう生物に、こういう染色体を見ることができます。

こちらのスケッチは、ボヴェリという今から100年以上前の細胞生物学者。ただし我々の染色体研究の神様のような人で、これは、線虫の中でもウマの小腸に寄生する、かなり見たくない40センチぐらいの長さの線虫なんですけども、その受精卵を彼は研究したんです。

これは、受精卵が1回だけ卵核をしたときの、当時、実は染色体という概念はなかったんですけども、彼のスケッチなんです。そうすると、上の細胞は、真ん中あたりに点々と、何かボロボロとなった染色体が見えて、下の細胞はきれいに対染色体が見えるんです。この後もう少し時間がたつと、右側のパネルのように変化します。上の細胞は、この点々と書かれた部分がこの赤い部分になって、核から捨てられて、最終的には細胞から捨てられる。そういうふうに、ボヴェリの観察が物語っているわけです。

彼は、この細胞の運命を見てやると、染色体の一部が除かれるような細胞は将来、体細胞、体のほとんどの部分、それから、染色体をしっかりと維持したほうは、精子とか卵子を作る生殖系の細胞になることを見つけたわけです。



これを現在の技術で見てやると、こんなふうになって、このパネルは、受精卵のDNAを見たものです。今度は、全く同一のサンプルを、CENP-A はどこにいるの？ っていうのを見てやって、これをグリーンで見ているんですけども、ここと、こことに CENP-A がある。つまり、この DNA とこの DNA にはあるんだけど、真ん中の部分の DNA から CENP-A が完全に欠如しています。先ほどのシロイヌナズナで、これは線虫に見られるセントロメア崩壊というわけです。

結局、ここに CENP-A が存在すると、ここに動原体ができてしまって、染色体分配されてしまって除くことができないので、最初にまずこの CENP-A を取り除いて、染色体の一部が捨てられるようにしている、そういうことになるわけです。

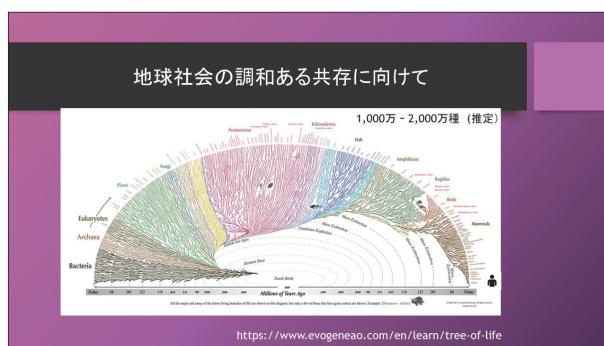
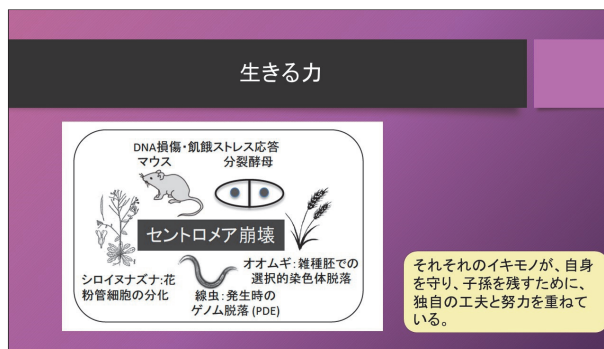
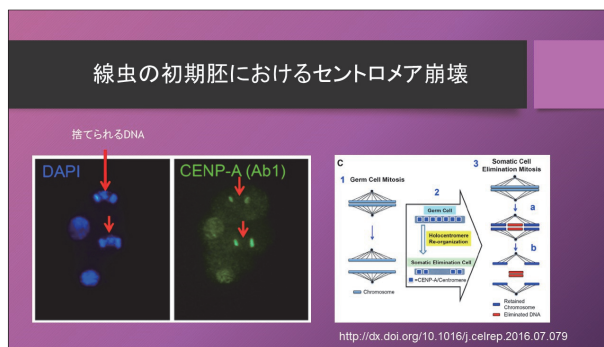
セントロメア崩壊、今日は 2 つだけお話ししたんですけども、結局、セントロメア上に CENP-A が存在するという事は、染色体の分配にとっては非常になくしてはならない事象なんですけれども、あえて CENP-A を取り除いて、別の戦略に使っている、非常に面白いことなんです。

こういうことを考えると、いろいろな生き物が、セントロメア崩壊に限らず自分を守り、子孫を残すためにいろいろな努力をしているんやな、工夫をしているんやなと考えて、それを僕は、生きる力であると考えたいと思っています。

今日のシンポジウムの大きなタイトルが、地球社会の調和ある共存に向けてということなんです。これは推定なんですけれども、地球社会は現在、これぐらいの数の生物種がいると思われています。実際に人間が見つけて名前を付けたのは、たぶんこれの 10 分の 1 程度だと思うんですけども、まだまだ合えていない生物がたくさんいます。

生物の系統樹を描いたわけなんですけれども、人間はこのへんにいるんですね。ほかの生物と違って我々が考えると、この生物は大きな問題を抱えた生物種だと思います。まず、お互い人間同士で傷つけ合ったり、殺し合ったりするという事です。外に目を向けると、この人間の行為によって環境を破壊して、ほかの生物種を絶滅に追い込むようなこともする。こんなことをやっている限りは、なかなか調和ある共存はできないんじゃないかと思います。

今回のお話では、染色体研究を通して生きる力を感じたわけなんですけれども、実は生きる力って、いろいろなところでもっと身近に感じる事ができるんじゃないかと思います。例えば野原を散歩して、野原にある石をどかすと、そこにいろいろな生物がいろいろな工夫をして生きています。あるいは音楽を聞いてもいいと思うし、本を読んでもいいと思うし、たぶんいろいろな



アンテナを張っていれば、生きる力は意外に簡単に感じるできるので、あとは、生きる力を感じた人間同士であれば、お互いに尊重し合って、さらにほかの生物種にもその気持ちを広げれば、調和ある共存の第一歩が踏み出せるのではないかと思います。

ご清聴、どうもありがとうございました。