

染色体構造の解明を目指して



若者

高田 英昭*

Toward the elucidation of the chromosome structure

Key Words : Chromosome, Chromatin, Mitosis

はじめに

皆さんは“染色体”という言葉を知ったことがあるだろうか？染色体は、遺伝子情報であるDNAが凝縮してできる細胞内構造体である。このため、染色体に異常が生じると重篤な疾患が引き起こされる。中学校や高校の理科の実験で、細胞を酢酸カーミンや酢酸オルセインで染色し、赤紫色に染色された染色体を観察したことを覚えている人も多いのではないだろうか。顕微鏡をのぞくと、きれいなX字型の染色体が観察されたはずである。私はこの時の鮮やかな染色体の構造が忘れられず、今では自ら染色体を研究の対象にして、どのようにして染色体構造が構築されるのかを解き明かすために日々奮闘している。ここでは、なぜ染色体を研究するようになったのかを振り返りながら、染色体の歴史や今後の研究

の展望について述べたい。

1. 染色体との出会い

私が“染色体”という言葉を知ったのは中学校の理科の授業の時であったように記憶している。エンドウ豆を用いた実験で有名なメンデルの遺伝の法則について、先生が黒板に大きな“X”の形の染色体の絵を描いて、遺伝子が染色体に載っているということを説明してくれた。その後、細胞分裂の話があり、分裂前の細胞の丸い核の中で複製された遺伝子情報が、分裂する時に2つの細胞に分配されていく様子を染色体の絵を描きながら教えてくれた。ただ、ここに一つ大きな問題があった。それは、核の中にも染色体のような構造が描かれていたことである。そのため、当時の私は、染色体とは常に細

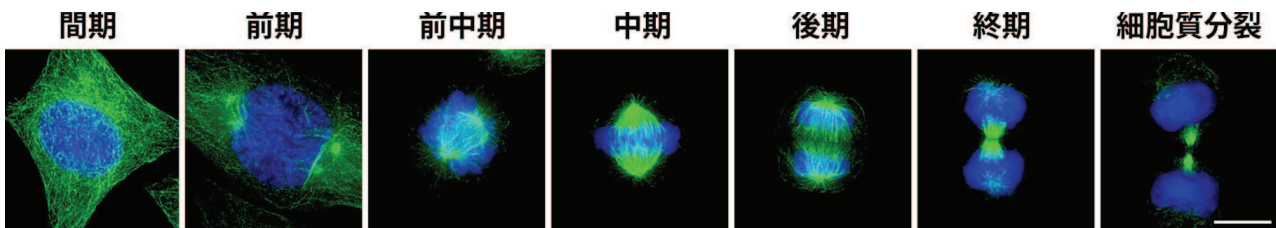


図1. DNAの細胞周期を通じた動態。間期ではDNA(青)は核内に納められていて、微小管(緑)が細胞質で繊維状の構造を形成している。分裂期(前期～終期)では、DNAは染色体、微小管は紡錘体を形成し、2つの細胞にDNAが分配される。細胞は、細胞質分裂を経て再び間期の状態になる。スケールバーは10 μm を示す。



*Hideaki TAKATA

1979年6月生

大阪大学 大学院工学研究科 応用生物学専攻 (2007年)

現在、大阪大学大学院工学研究科グローバル若手研究者フロンティア研究拠点 助教 博士(工学) 分子細胞生物学・遺伝子工学

TEL : 06-6879-4215

FAX : 06-6879-7442

E-mail : takata@bio.eng.osaka-u.ac.jp

胞の中に存在している遺伝子情報を持つ構造体、というように理解していた。それが間違いであることに気がついたのは高校生になってからのことである。生物の実験で、植物細胞を染色したものを顕微鏡で観察した時、染色体は分裂中の細胞にしか観察されないことに驚いた。分裂をしていない細胞では、染色体1本1本を区別することができず、細胞の中では1個の大きな丸い核として観察される(図1、間期)。

ところが、分裂中の細胞では、核が消失し、代わりにその生物に決まっている数の染色体が出現する (図1、前期～後期)。この劇的な染色体の構造変化を目の当たりにして興奮したが、その後しばらくは、私の頭の中から染色体は忘れ去られていた。

2. 染色体研究のきっかけ

私は、現在、大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻で助教の職に就き、染色体構造の研究と学生の指導に当たっている。学生時代に在籍していたのも本専攻である (当時は応用生物学専攻という名称だった)。なぜ、生命先端工学専攻で学ぼうと思ったのかというと、2000年前後は、クローン羊ドリーの誕生やヒトゲノムの解読のニュースが世間を賑わせており、バイオテクノロジーに興味を持っていたからである。遺伝子工学で自在に生物を操作して社会に役立つものを創りたい、という希望を抱いていた。そんな時、染色体と再会する機会が不意に訪れた。それは、学生実験で行った染色体 FISH (fluorescence *in situ* hybridization) である。FISH とは、蛍光を発する物質を用いてテロメアやセントロメアといった染色体の特定領域や遺伝子そのものを検出する手法である。自分たちが作製した試料の観察は失敗に終わったが、見本として見せてもらったカラフルに染め分けられた染色体を見て、どのようにして染色体ができるのかを知りたいと思った。ヒトの場合、細胞分裂が起こるほんの数分間に、長さが数マイクロメートルの染色体が46本形成される。染色体1本には、遺伝子情報である長さ数センチメートルのDNAが折り畳まれているので、染色体では実に約1万倍ものDNAの凝縮が行われているのである。しかも、どの染色体もX字型の形態を示しており、その極めて小さい構造体の中には、セントロメアやテロメアといった秩序だった構造が構築される。この、生物が持つ“精密加工を極めた職人技”とも言える染色体構築のノウハウを知ることができれば、全く新しいナノマシーンが作製できたり、染色体レベルでの遺伝子操作が容易になり遺伝子工学を大きく変えることができたりするのではないかという染色体の可能性に魅せられたことが、現在もなお染色体構造の解明に向けて研究を行っている大きなモチベーションである。

3. 染色体の歴史

さて、染色体は一度見ると忘れられないほどの特徴的な細胞内構造体であるが、その研究の歴史について簡単に紹介したい。染色体 (chromosome) という言葉は、1888年にWaldeyerが初めて用いている。ギリシャ語で“chromosome”は“color body”を意味しており、その名が示す通り染色体は細胞内で非常によく染色される。そのため、遺伝子がDNAに記録されていることが発見される前から、100年以上にわたり生物学者たちの興味を集めてきた。染色体の概念は19世紀の初頭に誕生した。1842年にNägeliが初めて植物で染色体を観察した後、1875年にStrasburger、1879年にはFlemmingによって報告されている。Flemmingは核内で強く染まる構造をクロマチン (chromatin) と名付け、細胞が分裂する過程でクロマチンが棒状の構造体となり、2つの細胞に分配される様子を明確に示している。その後の染色体の初期の研究は、染色体と遺伝の関係や染色体の化学的性質についてのものが大半であり、染色体の構造研究が始まったのは、1953年にWatsonとClickがDNAの2重らせん構造を報告したよりもさらに後のことである。

細胞分裂時に、複製されたDNAは凝縮して染色体となる。この理由は、DNAをコンパクトに凝縮させることで、DNAが絡み合ったり、移動中の物理的な衝撃で切れてしまったりすることを防ぐためと考えられている。ヒトの場合、DNAは約1万倍も凝縮して染色体になるが、どのようにして染色体が形成されるのだろうか？1974年にKornbergが、DNAはヒストンと呼ばれる塩基性タンパク質に巻きつき、ヌクレオソームと呼ばれる直径11nmの繊維状の構造を形成するというモデルを提唱した。このモデルは、同年、Olins夫妻が電子顕微鏡を用いて、ヌクレオソームが数珠状につながった、いわゆる“beads-on-string”を観察した結果とも一致しており、現在、ヌクレオソームはクロマチンを構成するDNAの最も基本的な構造と考えられている。1997年にはRichmondらによって、ヌクレオソームのX線結晶構造解析が発表され、ヌクレオソームはヒストンH2A、H2B、H3、H4がそれぞれ2分子ずつ集まったヒストン八量体の周りに、146塩基対からなるDNAが1.75周巻きついていることが明らかとなった。このように、ヌクレオソームについては、そ

の構造が明らかになっているが、この先どのようにしてDNAが染色体へ折り畳まれるのかについては、明らかになっていない。

1976年に、FinchとKlugは、ヌクレオソーム繊維がリンカーヒストンH1を伴い、らせん状に折り畳まれて直径約30 nmのクロマチン繊維になるというモデルを提唱した。この30 nmのクロマチン繊維は、さらにらせん状に折り畳まれて100～130 nm、200～250 nmというようにだんだんと太い繊維をつくっていき、最終的に染色体が形成されると考えられている。これは「hierarchical helical foldingモデル」と呼ばれており、実際に染色体を電子顕微鏡で観察すると、30 nmや100 nmのクロマチン繊維が観察される(図2、右)。一方で、染色体中には規則的な構造が存在しないというモデルもある。染色体の凍結切片を作製し、クライオ電子顕微鏡を用いて観察を行った場合、染色体内には30 nmのクロマチン繊維は観察されない。このため、このモデルでは、11 nmのヌクレオソーム繊維が不規則に折り畳まれることで染色体が形成されると考えている。

このように、染色体内のクロマチンの状態については、規則的な構造が「ある」というモデルと「ない」というモデルが存在するが、どちらのモデルでも、最終的にクロマチンはX字型の染色体へと折り畳まれる。この染色体に特徴的な形態の形成には、「染色体スキャフォールド」と呼ばれる染色体腕の中心を走る軸状構造が関与することが分かっている。1977年、Laemmliらは、染色体からヒストンを除き、その残存物を電子顕微鏡で観察した結果、拡散したDNAの根元に染色体スキャフォールドが存在する

ことを示した。また、電気泳動により染色体スキャフォールドの成分を調べた結果、主にコンデンシンやトポイソメラーゼII α と呼ばれるタンパク質によりスキャフォールドが構成されていることが分かった。これらの結果から、コンデンシンやトポイソメラーゼII α が軸となり、クロマチンを束ねることで染色体の形が造られると考えられる。

4. 染色体構造の解明に向けて

染色体の研究の歴史は古いにもかかわらず、その構造解明が遅れている原因は、①染色体凝縮に必要な因子が同定されていない点、②染色体構造を解像可能な観察手法が限られている点にあると考えている。①については、染色体上に存在するタンパク質を同定し、その機能解析を行っても凝縮に必要な因子の同定には至っていないことから、染色体の凝縮は主にタンパク質以外の因子によって生じていると予想される。その候補として2価陽イオンが挙げられる。これまでも、Mg²⁺やCa²⁺などの2価陽イオンの濃度により染色体の凝縮度が大きく変化することが報告されているが、染色体にどのようにしてこれらのイオンが集められるのか、染色体の中でどのような分布を示すのか、どのようにして凝縮を引き起こしているのかといった詳細は明らかとなっていない。そこで、2価陽イオンに着目して染色体を解析することが重要だと考えている。②については、近年、高解像度の観察が可能な新しい顕微鏡(ヘリウムイオン顕微鏡など)が誕生しており、これらの最新の高解像度顕微鏡を用いて染色体を観察することで、今までは誰もとらえたことがなかった、染色体の本来の構造を得ることができると期待している。

5. おわりに

私が染色体の研究を始めてから、いつの間にか10年以上の時間が過ぎてしまった。この間、染色体に関する情報も着実に蓄積されてきており、少しずつではあるが染色体の構造の解に近づいているように思う。将来的には、染色体構造研究により得られた知見を医療・工学などの幅広い分野へ応用していきたい。例えば、染色体を模倣したナノデバイスを開発したり、染色体構造を操作することで有用物質の生産効率を向上させたりすることである。また、

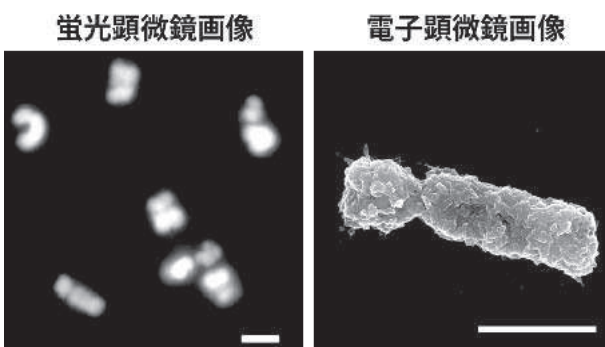


図2. ヒト培養細胞から単離した染色体。左は染色体のDNAを蛍光色素で染色後、蛍光顕微鏡で観察した。右は走査電子顕微鏡で観察した。スケールバーは2 μ mを示す。

染色体の形成を抑制することで細胞増殖を阻害するような抗ガン剤の開発にもつながる。染色体には、我々の生活を豊かにしてくれるこうした様々な可能性が秘められているので、今後も染色体の構造の解明に向けて、知恵と体力を振り絞って全力で挑み続けたい。

謝辞

末筆ながら、本稿執筆の機会を与えていただきました大阪大学工学研究科の福井希一教授、大阪大学生物工学国際交流センターの藤山和仁教授、ならびに「生産と技術」の関係者の方々に心より感謝申し上げます。

