

6

ncDNA

N E W S L E T T E R

「ゲノムを支える非コード DNA 領域の機能」
文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究（研究領域提案型）

2014
J u n e





contents

巻頭言	2
公募研究の紹介	
□ 紡錘体微小管と非コードDNA領域の相互作用による染色体の空間的制御	4
□ 疾患と相関する進化的に保存された機能性非コード領域の情報工学的網羅探索法の開発	5
□ ヒトゲノムにおけるAlu配列の遺伝性疾患、遺伝的多様性に与える影響に	6
□ 非コードDNAによる染色体複製制御機構の解明	7
□ セントロメア再編の分子メカニズム	8
□ ゲノムワイド解析による複製開始複合体形成制御とクロマチン制御連携の解明	9
□ DNA合成に干渉する非コード配列での複製フォーク適応機構の研究	10
□ 研究課題「セントロメアサイズを規定する分子機構の解析」	11
□ DNA複製防止機構からのエスケープとゲノム再編	12
□ バクテリアの核様体形成を促進するrDNA領域の分子機能	13
□ 細胞周期を通じた染色体構造変換における非コードDNA領域の役割	14
□ 「イントロン構造を介した遺伝子発現特異性の制御	15
□ 全ゲノムシークエンスによる	
□ 肝臓関連新規機能性非コード領域の探索と機能解析	16
□ 染色体の核内高次構築を支配する非コード領域とそれを制御するタンパク質の解析	17
□ 非コードDNAの相同染色体の認識と対合における役割	18
学会見聞録	19-20
コラム	21-22
編集後記	23

第二期公募班を迎えて

今年度より第二期の公募班が加わりました。驚いたことに第一期から半数以上の方が入れ替わっております。私なりに分析しますと、前半の2年間で当班の「やりたいこと」が外から見えるようになり、より近い研究をされている方が応募されたためと考えています。新班員の加入により当班の目的であります「非コード領域の新機能解明」に向けての研究が、益々加速するものと期待しております。各公募班の研究計画につきましては本号に特集してありますのでどうぞご覧下さい。

京大霊長研古賀さんが計画班に加わりました

新公募班員に加えて、後半戦の起爆剤として京大霊長研・古賀章彦先生が計画班（中山班）に分担者として加わりました。古賀さんはトランスポゾンや反復配列の進化がご専門で、当班では霊長類の反復配列の機能についての共同研究をします。興味深いことにある種の霊長類の視細胞では、非コードDNA配列が異常に増幅しており、そこが特殊なクロマチン構造を形成し、なんとレンズの役割を担っています。その仕組みを当領域内の共同研究で解析します。大変ユニークな、そしてまさに非コードDNA領域の新機能に迫る研究です。今後の進展にご注目ください。

ホップ、スタップ、ジャンプ!

私はブログもツイッターもやっていないので情報発信はもっぱらこの「巻頭言」です。それで昨今のスタップ騒動について思うことを書かせて頂きます。もう散々「けしからん」的な意見は出尽くしていると思われまので、ここでは敢えて、ひどい騒動ながらも多少なりとも「プラス」になったことはなかったのか考えてみました。まず1つ目として、一般の方々の関心が今までにないくらい生命科学に向きました。これまで生命科学に全く関心がなかったであろう人から「小林さん、スタップ細胞って本当にあるの?」と聞かれたりもしました。これはすごいことです。加えてマスコミ関係の方々も同様です。科学担当記者といっても文系出身者が多く、生命科学を勉強したことがない方も少なからずおられます。今回の騒動で失礼ない方で恐

縮ですがかなり「レベルが上がった」と思います。記者会見の質問などを聞いていても、さながら研究発表会のように難しい専門用語が飛び交っています。今後もこの調子で生命科学の研究成果をたくさん記事にして頂いて、研究者と社会を結びつける架け橋になって頂けるとありがたいですね。

2つ目は、これも重要なことです。今回は残念なことに「大発見」とはなりませんでした。が、「世の関心を集める研究」というか、一般の方々の興味や期待がどこにあるのかがよくわかりました。やはり「再生医療」は大人気ですね。もちろん世間の関心ばかりに振り回されて研究してはいけないのですが、知っておくことは重要です。

最後に3つ目として、今回の騒動は生命科学の研究者社会に対する大きな不信感を抱かせる結果となりましたが、同時に変ないい方ですが研究者に対する期待感も芽生えさせたのではないかと感じています。つまり「本物」を是非見たいと思っている方も多いのではないのでしょうか。それは細胞の初期化研究に限らず、「え、そんなことがあるの」的な生命科学の真の発見を皆さん待ち望んでいるように思います。ホップ、スタップ (STAP)、ジャンプ!でこの「騒動」を逆に踏み台にして、本物の発見に繋げましょう。我々は非コードDNAの分野でがんばりたいと思います。

職業人としての自覚、誇り

この「騒動」の陰には、解決しないといけないくつもの大きな問題が隠れています。特に申し上げたいのは研究倫理教育の欠落です。私は5年程前から日本分子生物学会で若手教育問題担当の委員をやっております。元々ねつ造問題がきっかけとなりできた委員会で、「こんな加工はねつ造になります」とか、「実験ノートはしっかり取りましよう」とか、「研究室、外での健全な人間関係（ボス、同僚、共同研究者）の構築方法」や、その他もろもろ研究者にとって最低限必要と思われる「作法」を毎回専門家の先

生を招いて教育シンポジウムを企画して参りました。ただ委員会のメンバーともよく議論するのですが、この倫理教育的なことは結構難しいですね。子供の時から教え込んだとしても、判らない人は判らないし、なにも教えなくても判る人は判る。結論として教育の対象としては向かないということです。当たり前と言えば当たり前ですが倫理学は教えられても倫理的、道徳的な人間を作ることは簡単ではないということです。ではなにもしないでほっといて、何かやらかしたら蔽罰を処する「恐怖政治」的な対応だけでいいのかというと、それは自由な発想と高い創造性に支えられる科学者の気質には全くそぐわないですね。やはり最低でも「知らない」では済まされないことについては何らかの「教育」で伝授すべきです。

私は研究者の場合倫理とか道德教育というよりは「職業人としての自覚」を持つことが重要ではないかと考えています。上から与える「教育」に対して「自覚」は自ら目覚めさせることです。そもそも我々はなんでサイエンスをやるのか。それはヒトのもつ好奇心からで、これはある意味本能的なものです。でっかくなりすぎた大脳の副産物といってもいいかもしれません。この好奇心が非常に強いヒトで論理的な思考ができるヒトが科学者になるわけです。ただそれだけでは不十分で、「職業」として成り立たせるためには、成果なり、方法をうまく世間に伝えていかないといけません。もっといえば

この「伝える」という行為で科学者は給与をもらっているわけです。

新しい現象や法則を見つけることはワクワクして非常に楽しい作業です。でもそれだけでお金をもらうことはできないでしょう。やはり成果を発表し世の中に還元することで初めて「職業」として成り立ちます。成果の中には医療や食料生産にとって重要な発見もあるかも知れません。またすぐに役に立たないが教科書に載るような新しい知識もあるでしょう。最終的に人類の知の財産につながればいいのです。この職業意識をしっかりと植え付けることが必要だと考えます。

不正をなくすために研究を監視、調査する機関の設置が必要だという声も有ります。ただ、それだけでは不正は減らないでしょう。益々手口が巧妙になるだけです。その前にやる必要があると思います。それは研究者の立ち位置をしっかりと認識することです。そもそもなぜ研究をするのか?そもそもなぜ研究で給与がもらえるのか?といった「職業人としての自覚」をしっかりと持つことです。そのためには研究室の壁をとっばらい、さらには分野の壁もとっばらい、自分も、周りも良く見渡せる透明で希望にあふれた研究者社会の構築が必要だと思います。

領域代表
小林 武彦
国立遺伝学研究所



伊豆韮山城跡から富士山を望む

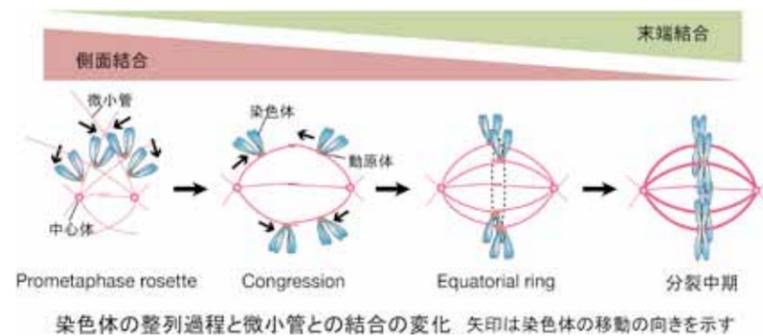
紡錘体微小管と非コード DNA 領域の相互作用による染色体の空間的制御

染色体はゲノムを包含する情報媒体であると共に細胞内の巨大な構造物であり、遺伝情報の伝達は染色体の空間的制御によって成立しています。この制御には、ゲノムの大部分を占める非コード DNA 領域が主要な役割を果たしています。本研究では、紡錘体微小管との相互作用という観点から、セントロメアを中心とした非コード DNA 領域による染色体の動態制御機構を明らかにすることを目的とします。H24～H25年度の当領域での研究から、分裂期初期にセントロメア領域が微小管の側面に結合して（側面結合）中心体方向へ移動し、紡錘体表面に集められることが、その後の微小管末端への結合（末端結合）による染色体分配に重要であることが明らかになってきました。また微小管はセントロメア領域だけでなく染色体腕部にも結合し、染色体動

態に寄与することが知られています。本研究ではこれらをつまみ、1) 側面結合の分子機構、2) 染色体が紡錘体上を移動する分子機構、3) 側面結合から末端結合への変換の過程とその機構、4) 側面結合・染色体腕部への結合が染色体分配の正確性に果たす役割の解明、を目指します。これらの解析のために、これまでの染色体全体のライブ観察に加えて特定の染色体の動きを追跡する系を導入し、また電子顕微鏡により染色体と微小管の結合状態を検証します。本研究を通じて染色体の空間的制御という非コード DNA 領域の機能の重要な側面を明らかにしたいと思ひます。この機能の異常は染色体不安定性を通じてがん化と関連していると予想されるため、本研究の成果はがんの発生メカニズムの解明につながるのではないかと考えられます。



田中 耕三
東北大学 加齢医学研究所



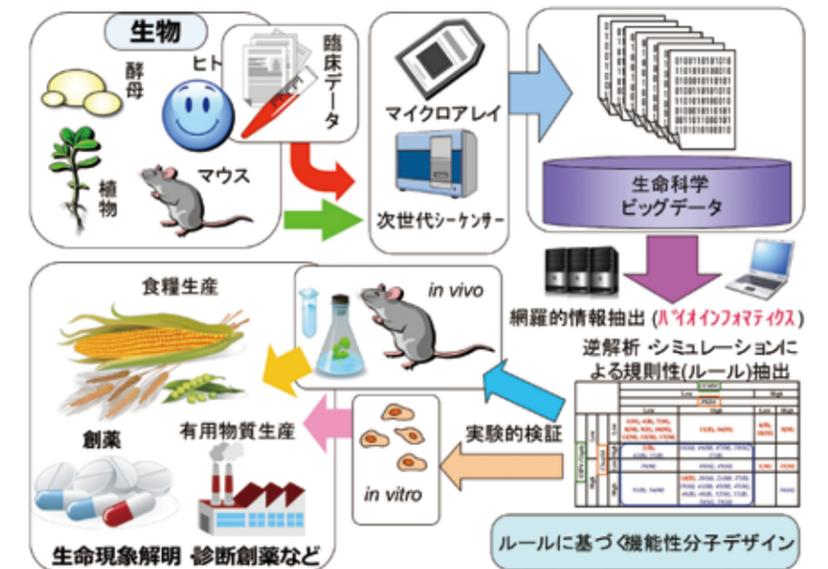
疾患と相関する進化的に保存された機能性非コード領域の情報工学的網羅探索法の開発



高橋 広夫
千葉大学 大学院園芸学研究所 応用生命化学領域

様々な生物に対するゲノムプロジェクト、マイクロアレイ技術の発達や次世代シーケンサーの登場で、従来法では解析困難な生命科学ビッグデータが蓄積しつつあります。また、真核生物ではタンパク質をコードしない非コード DNA が大半を占め、ヒトゲノムの 98% が非コード領域であることが明らかになりました。このような非コード領域には、多くの機能性領域「インターメア」が未発見のまま残されています。インターメアは、遺伝子発現制御、翻訳制御など、細胞の恒常性を維持する機能を担っていると考えられています。本研究では、「進化に保存的な配列は、何らかの機能を有する」という仮説を設定し、この仮説に基づき、進化保存性をもつ非コード配列 (Conserved non-coding sequences: CNS) を網羅的に、同定する手法の開発を行

います。このような手法は、従来では、ゲノムが明らかになった限定された種に対しては、解析が行われてきました。しかし、本提案では、ゲノムが明らかになっていない種のデータも活用するため、①次世代シーケンサー等由来の部分的で不完全であるが、膨大な配列ビッグデータ (TSA/EST/GSS など) の横断解析を行う、② Taxonomy (分類学) データベースを活用することで、従来法では、同定できなかったより多くの様々なタイプのインターメア (機能性非コード配列) を網羅同定する情報工学的手法の開発を行うことで当該領域に貢献します。また、連携研究者と共同で、同定したインターメアの機能性の実験的な検証、および、疾患と相関するインターメアの探索も行います。



ヒトゲノムにおける Alu 配列の遺伝性疾患、 遺伝的多様性に与える影響に関する研究

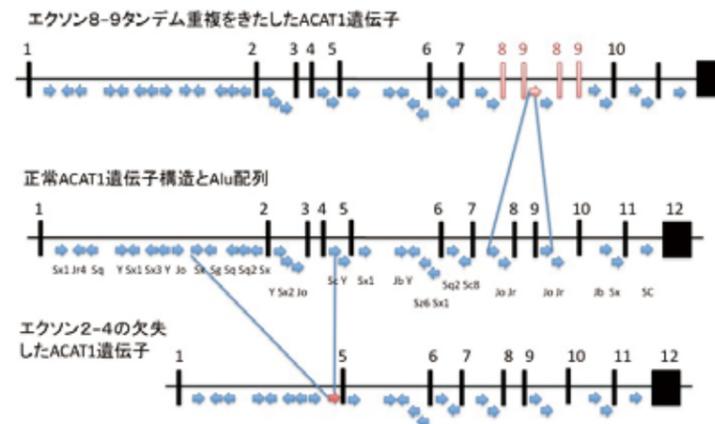
岐阜大学附属病院で小児科の患者さんを診療しておりますが、遺伝疾患の基礎となるゲノム情報には常に興味を持っております。専門領域は小児科の中でも先天代謝異常症、臨床遺伝、アレルギー、免疫異常などです。Alu 配列はヒトゲノム中の 100 万コピー以上もあるとされ、全ゲノムの約 10% を占めます。Alu 配列は霊長類の進化とともに出現し、これまで意味のない配列と思われてきましたが、最近ではいくつかの機能的な重要性が指摘されてきています。①ゲノム領域への挿入による遺伝子の不活化 ②組み換えによる DNA 断片の重複、欠失誘導 (ヒトの遺伝子変異の数% を占めます) ③近傍の遺伝子への調節因子の供給 ④転写後のレベルでの遺伝子発現への影響として alternative splicing、RNA editing、蛋白転写への効果 などですが、実際報告例としては少なく、報告の積み重ねが必要であります。上記のうち特に②④に注目して研究しています。②については、エクソンのコピー数を決定できる MLPA 法により複数の先

天代謝異常症責任遺伝子の MLPA 法を確立し、実際に T2 欠損症と HMGCL 欠損症で、Alu 配列が関係する欠失、重複を同定しています。Alu 配列のなかのどの領域が組換え点として用いられる傾向があるのかについて解析していきたいと考えています。また④については、Alu 配列が近傍エクソンの認識に影響するのではないかという仮説をたて、T2 遺伝子において suboptimal な splice acceptor 部位の上流に Alu 配列が挿入されると、下流のエクソンのスキップを誘導する事を実験的に明らかにしてきました、さらに mini-gene splicing experiments を用いて解析をすすめ、どのような条件のときに Alu 配列はスプライシングに影響するのか? そのような条件にあう Alu 配列は実際ヒトゲノムでどの程度あって、実際に Alu 配列が alternative splicing にどのように影響を与えているのかについてもバイオインフォマティクスの面から解析したいと考えています。



深尾 敏幸

岐阜大学 大学院医学系研究科
小児病態学



非コード DNA による染色体複製制御機構の解明



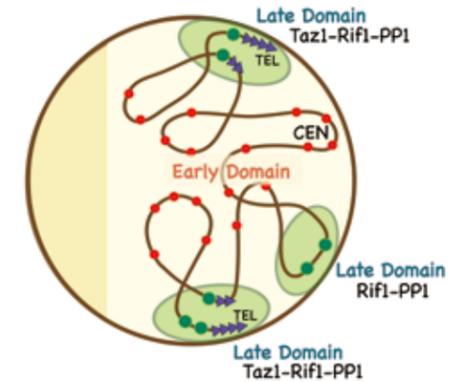
升方 久夫

大阪大学 理学研究科

ゲノム情報を倍加する DNA 複製反応は生物の生存に必須の重要な反応です。複製反応の開始部位を決める情報は染色体上の非コード領域に存在します。複製開始点は、酵母染色体には数百個、哺乳類では数万個も存在しますが、ゲノム DNA を倍加するという第一義的な目的のためには、個々の複製開始点は必須ではありません。にもかかわらず、特定の場所から複製を開始し、しかもそれぞれが S 期の決まった時期に複製開始するように制御されているしくみや意義はほとんど不明です。これらのしくみにはクロマチン構造が関与すると考えられてきましたが、具体的にどのような因子や構造が複製反応を制御するのかが明らかではありませんでした。私たちは、分裂酵母

を用いた解析から、複製タイミングを制御する配列が複製開始点近傍の非コード DNA 領域に存在するを見だし、そのしくみを明らかにしてきました。後期複製開始点の近傍にテロメア配列が存在し、テロメアタンパク質 Taz1/hTRF1 が結合することによって複製タイミングが後期に制御されることが明らかになりました。本研究では、テロメア配列と Taz1 依存的な制御がどのように複製開始反応に作用するのかという分子メカニズムを明らかにするとともに、染色体複製を制御する多重的なしくみの全容を明らかにすることを目指します。また、あらゆる生物種において複製タイミングを厳密に制御するしくみが存在する意義についても明らかにしたいと考えています。

Non-coding DNA directs replication timing and nuclear localization



セントロメア再編の分子メカニズム

セントロメアは染色体脆弱部位の1つである。セントロメアは正確な染色体分配に必須である。しかし、ヒトを含む多くの真核生物のセントロメアはDNAリピート配列により構成される。そのため、相対なリピート配列間で組換えが起きるとセントロメアの欠失、同腕染色体、ロバートソン転座などの染色体再編が生じる恐れがある。このような異常染色体はターナー症候群などの遺伝病や細胞死など重篤な問題を引き起こす。そのため、セントロメアでの組換えは厳密に制御されなければならない。われわれは、これまでにセントロメア再編について幾つかの興味深い知見を得た。1つは、比較的単純なDNA構造を持つ分裂酵母のセントロメアにおいても、リピート配列を介した染色体再編によって同腕染色体やロバートソン転座が生じることを発見した。これにより、酵母遺伝学を用いたセントロメア再編の詳細な研究の道が拓かれ

た。また驚いたことに、相同組換え因子Rad51を破壊すると野生株の約100倍の高頻度で同腕染色体形成が起きるが分かった。これらのことから、野生株ではRad51を使った“良い”相同組換えが起こることによってセントロメアが維持されるが、Rad51を使わない“悪い”相同組換えが起こると同腕染色体が形成されると考えられる。しかし、その実態は未だ解明されていない。本研究ではセントロメア再編を引き起こす“悪い”相同組換えに必要な因子 Factors Of Centromere rearrangement (FOC) を同定し、その役割と機能を明らかにする。また、精製 FOC タンパク質を用いてセントロメア再編を試験管内で再構成することを目的とする。本研究で得られる知見は、セントロメアに限らずゲノムに散在するリピート配列間で起きる染色体再編の普遍的なメカニズムの理解に資すると考えられる。



中川 拓郎
大阪大学 大学院理学研究科



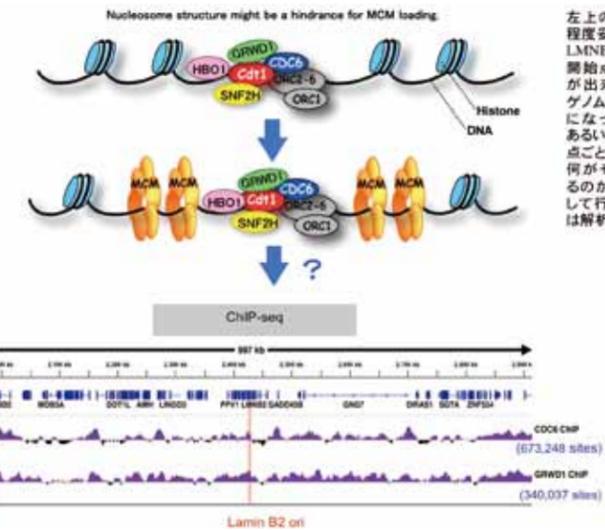
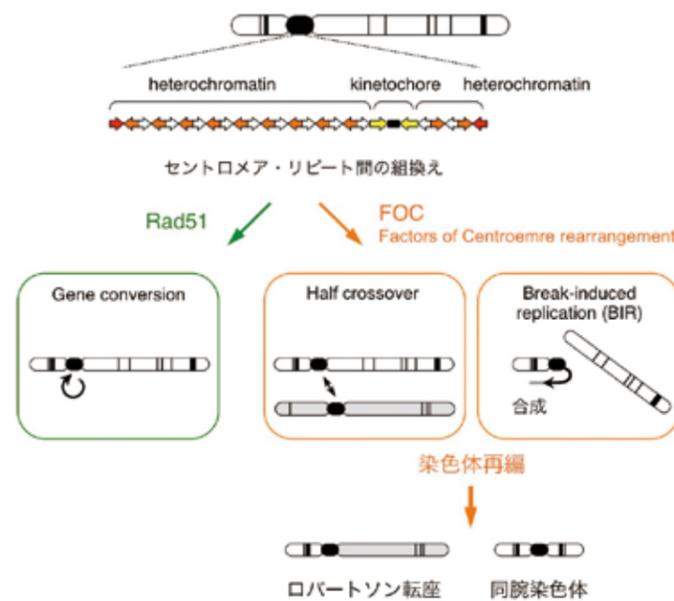
藤田 雅俊
九州大学 大学院薬学研究院 医薬細胞生化学

ゲノムワイド解析による複製開始複合体形成制御とクロマチン制御連携の解明

ヒト細胞において、複製開始複合体 (pre-RC) 形成部位の制御機構や、それらとクロマチン制御の連携機構は、ほとんど不明なまま残っています。そこで本研究では、① pre-RC 因子 ORC1、CDC6、Cdt1 及び MCM7、② 我々が同定したそれらと関連しているクロマチン制御因子、すなわち転写への関与も知られている SNF2H および新規ヒストンシャペロン GRWD1、③ ヒストンやその修飾、そして④ クロマチン構造、などの時空間的・機能的連携 (例えば pre-RC 形成部位の決定やそれへのクロマチン構造の影響等) を、非コード領域を含めゲノムワイドに解析することを目的としています。その方法として、ChIP (クロマチン免疫沈降) や FAIRE (Formaldehyde-Assisted Isolation of Regulatory Element) 法によるオープン構造クロマチン領域の単離、などの方法で単離したゲノム配列を次世代シーク

エンサーで読み取り解析するという手法 (以下 Seq と略する) をとります。また、これらの一部はすでに解析されデータが公開登録されているものもあるので、そのようなものは登録データを使用する予定です。加えて、SNF2H、GRWD1 を siRNA で抑制し、pre-RC 形成や周辺クロマチンへの影響も調べます。以上の結果について、パイオインフォーマティクスの手法を適用することにより、ヒト細胞における pre-RC 形成制御とクロマチン制御の有機的連携に関するより普遍的なモデルを得ることを目標としています。このような基礎研究は、がん細胞増殖制御を目指した低分子化合物の探索にもつながり得ると考えています。実際に我々の研究グループでは、pre-RC 制御研究をベースに抗がん剤開発も試みています。

Gross chromosomal rearrangement (GCR) in the centromere

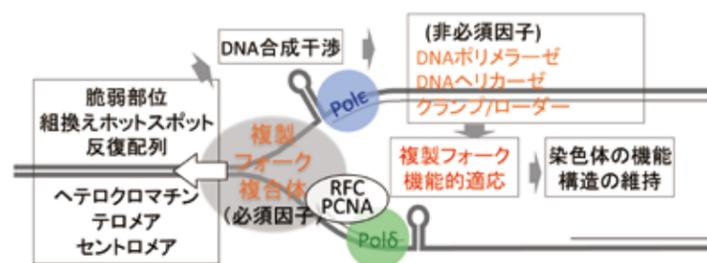


左上のモデルがある程度妥当であることは、LMNB2やMCM4複製開始点では示すことが出来たが、これがゲノムワイドでどのようになっているのか?、あるいはもし複製開始点ごとに異なる場合は何がそれを決めているのか?、などを解析して行きたい(左下図は解析結果の一部)。

DNA 合成に干渉する非コード配列での複製フォーク適応機構の研究

非コード領域には、脆弱部位、組換えホットスポット、ヘテロクロマチン、テロメア、セントロメア等、通常の配列と違う特性を持つ領域があり、これらはしばしば DNA 複製の進行に干渉する。染色体が安定に維持されるには、非コード配列での DNA 合成モードの適応機構が必要と考える。したがって、進行中の複製フォークにおいても、常時、特異配列に起因する鋳型 DNA 情報を複製フォークの機能に反映する新規の機構の存在を予想できる。真核生物の複製フォークには、非必須な付加的複製因子が存在し、複製フォークの機能を切換え、DNA 合成モードを適応させる役割を担うと考えられ

る。我々の研究グループでは、ヒトの DNA ポリメラーゼ、クランプ、ローダー系を中心にして、複製と染色体接着の共役、S 期 DNA 損傷チェックポイント応答などの複製フォークの機能適応のしくみについて研究を行っている。本研究領域では、ヒト細胞のヒト由来の脆弱配列や反復配列等の非コード配列から DNA 合成に干渉する配列を抽出し、この配列での上記のヒト複製関連因子の挙動を解析する、それを基にして、非コード領域の DNA 合成干渉配列での複製フォークの機能的適応のしくみを提示し、染色体の恒常性を維持する機構との関係を明らかにすることをめざしている。



DNA 合成に干渉する非コード配列と複製フォークの機能的適応



釣本 敏樹

九州大学理学研究院 生物科学部門

セントロメアサイズを規定する分子機構の解析

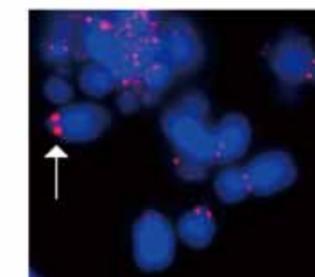
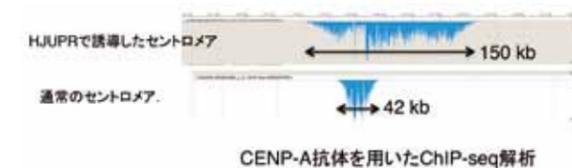


深川 竜郎

国立遺伝学研究所 分子遺伝研究部門

生物の生命維持には、細胞分裂の過程を通じて染色体が安定に保持・増殖されなければなりません。染色体の複製・分配のような基本的な生体反応に狂いが生じると染色体の異数化と言った細胞に対する悪影響が生じます (染色体不安定化)。染色体不安定化は、「がん」を始めとする各種遺伝性疾患を引き起こす主要因となっており、染色体分配が正確に遂行されるために必要な分子機構を解明することは、生物学における本質的かつ重要な課題の一つです。正常に染色体分配が遂行されるために重要な働きを担うゲノム領域は「セントロメア」と呼ばれています。セントロメアは、典型的な非コード DNA 領域であり、細胞分裂時に両極から伸びた紡錘体微管が結合する動原体は、セントロメア上に形成されます。我々は、これまでに、高等動物の染色体分配機構に必要な動原体構造の機能・構造や、セントロメア領域の形成機構についての研究を精力的に行なってきました。特に、最近、

ニワトリ DT40 細胞を対象とした染色体工学的手法を用いて、本来のセントロメア領域を人為的に取り除き、任意の場所に新規人工セントロメア (人工ネオセントロメア) を作成することに成功しています。(ネオ) セントロメア領域は、各染色体に一カ所形成されますが、セントロメア領域の DNA サイズは染色体ごとにほぼ一定であることがわかりました。これは、セントロメアのサイズを一定に保つ分子機構があることを示唆しています。ところが最近、申請者が作成した人工ネオセントロメアを保有する細胞のなかには、予想外にもセントロメアのサイズが通常の 3-5 倍程度に巨大化しているものが見いだされました (未発表データ)。本新学術領域研究では、我々が独自に開発した実験系およびセントロメアのサイズが大きくなった細胞を駆使して、「セントロメア領域のサイズを規定する分子機構」の解明を目指します。



HJURP 誘導で巨大化したセントロメアの CENP-T 抗体による染色像。他のセントロメアの CENP-T 強度は、ほぼ一定だが、HJURP 誘導セントロメアでは強いシグナルをしめす。

DNA 再複製防止機構からのエスケープとゲノム再編

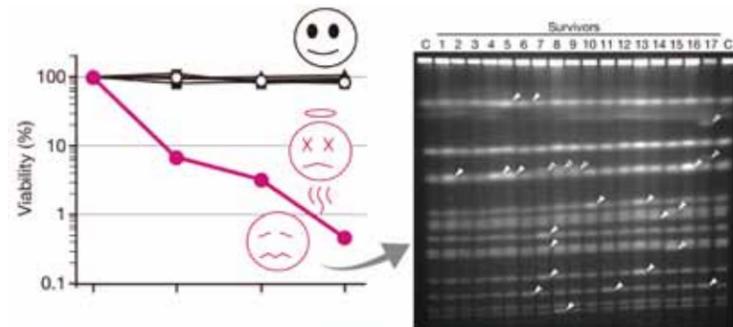
細胞が増殖するとき、各細胞分裂周期においてそのゲノム DNA は正確に複製・分配され、世代を超えて安定に維持されなくてはなりません。しかし同時に、重複・転座といった染色体 DNA の大幅な変化が、進化において大きな役割を果たすことも示唆されています。したがって、生物は短期的には世代を超えて染色体を安定に維持していくことを保証する機構を備えると同時に、超長期的には、染色体改編のポテンシャルも併せ持つと考えられます。真核生物の染色体 DNA 複製は、各染色体上に多数存在する特定の領域 (= 複製起点) から開始します。したがって、そのゲノムを安定に維持するために、細胞は一回の細胞周期につき複製起点の活性化を一度だけに限定する巧妙な制御機構 (= Once per Cell Cycle 制御) を備えます。われわれはこれまでに

その制御機構の理解を進め、その破綻がゲノムの不安定化に直接つながることを示してきました。その過程において、通常は複製開始が起こらない細胞周期の G1 期であっても Once per Cell Cycle 制御からのエスケープが超低頻度で起こり、ゲノム改編の原動力となっている可能性を見出しました。そこで、

- 1) このような染色体改編の原動力となるような非コード領域・配列を突き止め、その特徴を抽出することで、ゲノムの安定維持・改編に関わるメカニズムを理解し、さらに、
- 2) そのような領域かが実際に過去のゲノムの改編に関わってきたかどうかを検証し、
- 3) 染色体の構築原理や維持・変動機構との関係を理解することを旨として、研究を行っています。



田中 誠司
国立遺伝学研究所
微生物遺伝研究部門



G1期にDNA複製をフライングスタートさせると、再複製のため多くの細胞は死んでしまう(左グラフ:赤色の線)。生き残る細胞も少し存在するが、ほとんどの細胞は異常な染色体構成を示す(右図:パルスフィールドゲル電気泳動)。異数性や転座を持つ染色体を矢印で示す。このような染色体異常は通常状態でもごく低頻度で起きていると考えられる。

細菌の核様体形成を促進する rDNA 領域の分子機能

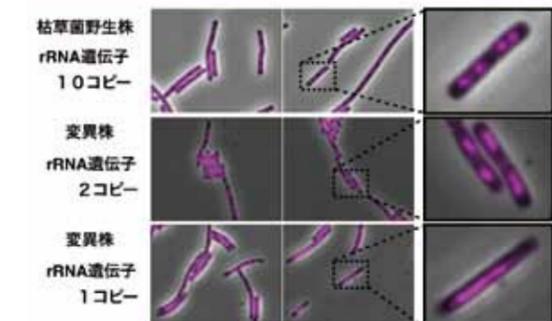


仁木 宏典
国立遺伝学研究所
原核生物遺伝研究室

細菌の染色体 DNA は細胞内で折り畳まれ、核様体という構造を取る。折り畳みの基本原理は 1) DNA の超らせん化と 2) コンデンシンによる凝縮化である。DNA のらせん化は、トポイソメラーゼによる反応が解明されているのに対して、コンデンシンの機能については不明な点が多い。原核生物のコンデンシンは構造的に真核生物と共通していることから、その機能も類似しているであろう。細菌の核様体の構造形成を通じて、コンデンシンの分子機能を明らかにすることが本研究の主目的である。枯草菌ではコンデンシンが rDNA 遺伝子領域に結合することが報告されている。また枯草菌の rDNA 領域が核様体形成に関与

すること (Yano et al, 2013)、さらに RNA ポリメラーゼの変異が MukB コンデンシンの欠損による核様体の異常を抑制することを明らかにした。rDNA 遺伝子は、染色体複製起点の近傍に複数存在しており、rDNA 遺伝子領域が核様体形成に深く関与していると考えられる。すなわち、rDNA 遺伝子領域を土台にしてコンデンシン複合体が細菌染色体 DNA の凝縮を行なうというモデルである。本研究では、MukB コンデンシンの欠損を抑制する RNA ポリメラーゼの変異体の細胞遺伝学的な解析に加えて、原核生物のコンデンシン複合体が rDNA での転写活性に依存して会合するか否かを調べるため試験管内再構成系の利用を計画している。

細菌の核様体の正常な形成には複数個のリボソーム遺伝子が必要

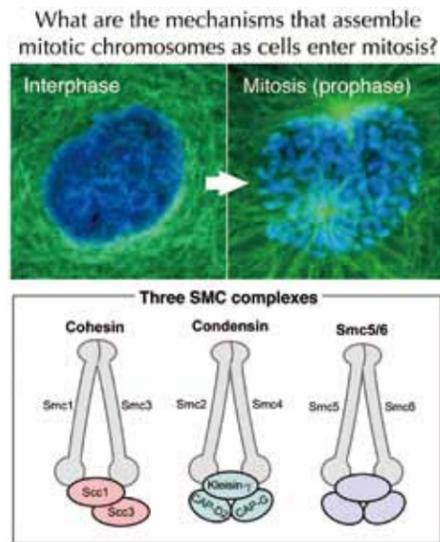


(Yano et al. 2013)

細胞周期を通じた染色体構造変換における非コードDNA領域の役割

安定したゲノムの継承は、すべての生物にとって最も基本的な営みです。複製されたら直ちに、DNAは2つの塊に分けられる原核生物の場合とは対照的に、真核生物では、複製した姉妹DNAどうしは、M期で分離されるまで、結合したままペアで存在することが知られています。つまり、真核生物は、M期において、姉妹染色分体という別々のエンティティを形成してそれを2つに分けるというストラテジーをとります。この姉妹染色分体は、どのようなメカニズムによって構築されるのでしょうか。その背景には、クロマチン線維を織りたむ「凝縮」という現象と、「コヒージョン」と呼ばれる姉妹DNAどうしの結合を解除するという現象があり、それらが同時に進行して姉妹染色分体が構築されることが分かっています。SMC (Structural Maintenance of Chromosomes) というタンパク質群は、種を超えて保存されたATPaseで、コヒージ

ンや凝縮において決定的な役割を担っていることが知られています。原核生物では、ヒストンがなくヌクレオソーム構造をとらないにもかかわらず、SMCのプロトタイプMukBによる制御を受けけることから、SMCが原始的なクロマチン制御に関与していることが示唆されます。真核生物の場合、SMCは6種類あり、そのうちSMC1/3はコヒーシン複合体、SMC2/4はコンデンシン複合体の構成因子として、それぞれ、コヒージョンと凝縮の制御に関わっています。まだニックネームのないSMC5/6も、やはりクロマチン構造の制御に不可欠なたらきをしているようです。従って、染色体動態研究の一つの重要なアプローチは、SMCの機能を追究することにあると言えます。私たちは「M期を迎えた細胞がいかにして染色体を構築するのか?」という命題に対して、SMC複合体の機能とその制御の方法を解いていくことによって迫ろうと考えています。



広田 亨
がん研究会がん研究所 実験病理部

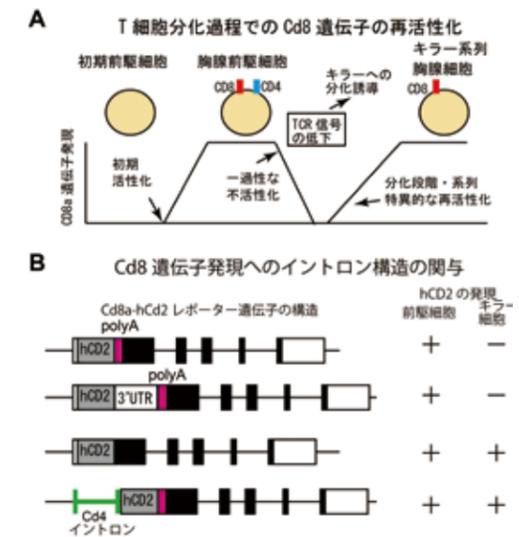
イントロン構造を介した遺伝子発現特異性の制御



谷内 一郎
理化学研究所
統合生命医科学研究センター
免疫転写制御研究グループ

多細胞生物の発生・分化過程において、特定の遺伝子群を時・空間特異的に厳密に発現制御することは必須である。このような遺伝子発現の特異性を規定する機構として、制御領域と呼ばれる非コードDNA領域に内在される特異的なDNA配列が特異的な核タンパクに認識される機構を介した制御機構については多くの知見が蓄積して来た。高等生物ではタンパク質の多様性を産み出す機構としてRNAスプライシングが知られている。RNAスプライシングは一方で外来性遺伝子の発現を増強することが観察されて来たが、RNAスプライシングに関連するイントロン構造が遺伝子発現の特異性の制御に関与する例はこれまで報告がない。ヒトの健康の維持に必須である免疫システ

ムの重要な要素であるTリンパ球は胸腺で分化するが、この際に補助分子であるCD8の動的な発現が重要な役割を果たすことが知られている。特にCd8遺伝子の分化段階かつキラー系列特異的な再活性化がT細胞分化制御に重要であるが、その分子制御機構は未だ良く解っていない。私は遺伝子標的的にCd8遺伝子座の構造を改変する試みから、RNAスプライシングを可能にするイントロン構造の存在がCd8遺伝子の再活性化に必要なことを示す結果を得た。本研究課題では、イントロン構造がどのようにして遺伝子発現の特異性の制御に関与するかに焦点を当てて解析し、これまでに知られていない新規の階層での遺伝子発現制御機構を解明することを目指します。



全ゲノムシーケンスによる 肝臓関連新規機能性非コード領域の探索と機能解析

がんは、発がん過程において多数のゲノム突然変異を蓄積することが知られており、遺伝子変異の解析より多数の癌関連遺伝子が発見されてきた。最近のシーケンス技術の著しい発展を背景として、ゲノムの網羅的変異解析が盛んに行われ、新規癌遺伝子が次々に報告されている。しかしながら、がんゲノムのシーケンス解析では、コストの高さや、特に非コード領域のマッピングの困難さから、遺伝子領域に着目したエクソーム解析が主流となっており、非コード領域の知見は未だ充分ではない。我々は、先行研究として日本人の全ゲノムシーケンスを行い、データ解析パイプラインを構築した。また、肝臓 27 症例の全ゲノムシーケンスを解析し、肝臓に特徴的な塩基置換パターンがあることや、エピゲノム全体に影響を及ぼす事が推測されるクロマチン制御に関わる因子のゲノム異常、

さらにはテロメア伸長に関わる *TERT* 遺伝子に HBV ゲノムが組み込まれていることを明らかにしてきた。一方で、症例間で変異している遺伝子の頻度は低く、遺伝子領域以外の変異も発がん過程に重要であることが示唆された。そこで、非コード領域の変異の分布を解析した結果、変異が集積したプロモーターや lincRNA 領域が存在していた。これらの結果は、非コード領域の変異の重要性を示唆している。しかし、少数のサンプルの解析では、無数の変異の中から機能的意義のある変異を選出することは困難であった。本研究課題では、我々が推進してきた約 300 症例の肝臓の全ゲノムシーケンスデータを用いて、肝臓で高頻度に変異の蓄積しているゲノム領域を解析し、ヒトゲノムに存在しているがん関連の機能性非コード領域の同定と機能の解明を行う。



藤本 明洋
理化学研究所
統合生命医科学研究センター



正井 久雄
公益財団法人東京都医学総合研究所

染色体の核内高次構築を支配する非コード領域とそれを制御するタンパク質の解析

染色体は核内で、機能ドメインに区分され、コンパクトにパッケージ収納されると考えられる。しかし、この染色体の機能ドメイン形成と核内染色体高次構築の制御機構とその核機能制御における役割は大部分不明である。最近の研究から、染色体複製のタイミングを規定する複製タイミングドメインは、細胞ごとに特有のパターンを示すゲノムワイドのエピゲノム情報であり、そのパターンは、染色体の機能ドメインと密接に関連していることが明らかになりつつある。私たちは分裂酵母の遺伝学的解析から複製起点の活性化のパターンを制御する因子を複数同定した。その中のひとつテロメア結合因子 Rif1 は分裂酵母の複製開始部位の選択とタイミングの制御に深く関与することを発見した。ヒト Rif1 ホモログは、テロメア制御には関与しないが、その発現抑制により、複製タイミングドメインがゲノムワイドで大きく変動することを見出した。特に S 期中期の複製タイミングドメインが特異的に消失する。又、Rif1 は M 期後期 / G1 初期にクロマチンの DNaseI 不溶性画分

に結合し、そのパターンは S 期中期の複製 foci と共局在する。さらに、Rif1 はクロマチンループサイズを制御する。上記の結果から、Rif1 は、クロマチンループの形成を介して S 期中期の複製タイミングドメインを規定する可能性を提唱した。Rif1 は未分化 ES 細胞で高いレベルで発現され、分化誘導とともに急激に減少する。またノックアウトマウスは胎生 8-9 日で死亡する。さらに最近、分裂酵母 Rif1 は、非コード領域内の特異的な配列に依存して染色体に結合し、その周りの広い領域の複製開始を抑制する事を見出した。本研究では 1) Rif1 が非コード領域の特異的な配列に依存して結合し、それによりクロマチンループの形成を制御するメカニズム、2) これが複製、組換え、転写等の染色体ダイナミクスを制御するメカニズム、3) Rif1 機能の細胞周期制御、4) Rif1 の未分化能維持における役割、5) 組織・臓器の発生の過程での Rif1 の機能、などの解析を通じて、Rif1 による核内染色体構築とその生物学的意義を解明したい。

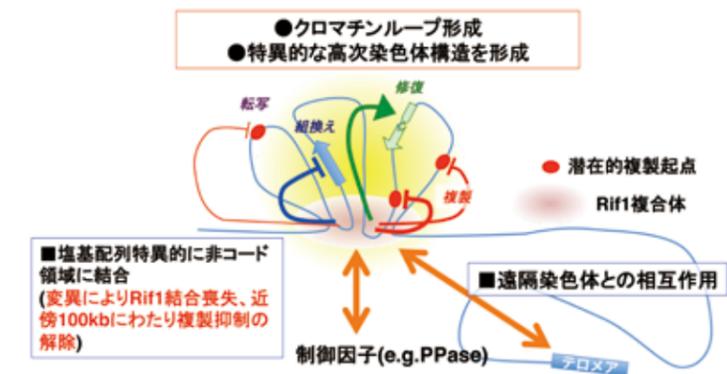
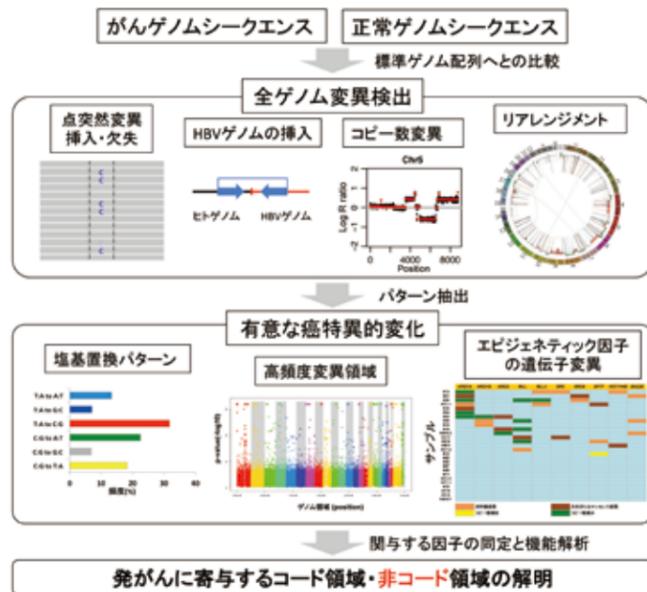


図 Rif1 の作用機序の作業仮説
Rif1 は分裂酵母においては塩基配列特異的に非コード DNA に結合し、その両側の近傍 50kb にわたり複製開始を抑制する。また、腕部に結合する Rif1 は、離れた染色体部位とも相互作用する可能性がある。この抑制は、Rif1 によるクロマチンループ形成を介した核内の染色体高次構築の構築による可能性がある。このような染色体高次構築により組換え、修復、転写なども制御される可能性がある。また最近の報告 (Cell Rep. 2014 Mar 26, Cell Rep. 2014 Mar 18, Genes Dev. 2014 28(4):372-83.) によれば、Rif1 は脱リン酸化酵素と結合することにより Cdc7 キナーゼによるリン酸化反応を抑制する可能性も示された。両者が協同的に作用して複製開始を制御するのかもしれない。

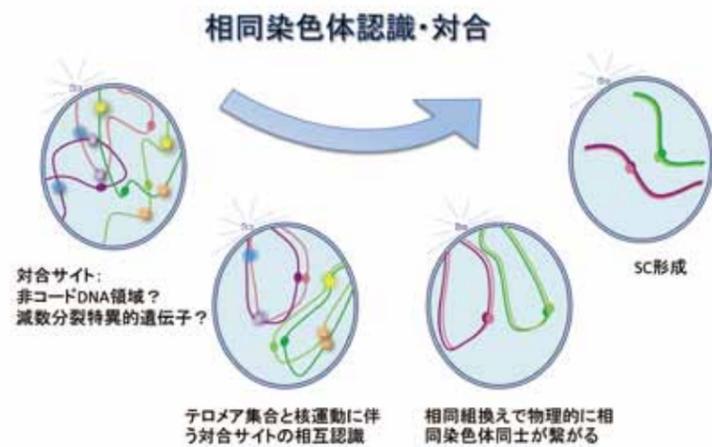
非コードDNAの相同染色体の認識と対合における役割

減数分裂前期における相同染色体の対合・組換えは生命の継承と繁栄、多様性を創出するにもっとも重要なプロセスで、その失敗が染色体分配の異常を引き起こし、子孫の絶滅をもたらす。しかし、相同組換えの分子メカニズムが詳細に解明されている一方、対合のプロセスについてまだほとんど不明で、特に相同染色体同士が如何にして相手を見つけて認識するのかは大きな謎である。多くの生物では明らかに相同組換え(DSB形成)を始まる前に相同染色体同士が綺麗に対になって並べることができることから、DSB非依存的な相同染色体認識・対合のメカニズムの存在が強く示唆されている。我々はこれまでの研究から分裂酵母において本領域研究の提唱するインターメアが相同染色体の対合に非常に重要である

ことを明らかにしてきた。まず、減数分裂前期のテロメア集合が相同染色体を空間的に近づけるに必須であり、テロメアを先頭にする染色体の往復運動は染色体を同じ方向に配向し、近づけさせる。さらに、最近の研究で、分裂酵母第2染色体の非コードDNAであるsme2領域が対合のホットスポットであることを発見した。sme2遺伝子から転写される非コードRNAが減数分裂前期に染色体上に滞留し、RNAドットを形成することによって相同染色体の認識・対合を促進する。本研究はsme2非コードRNAによる対合の分子機構を解明するとともに、さらに多くの対合に寄与する機能的非コードDNA領域「インターメア」を同定し、相同染色体認識のメカニズムを明らかにしたい。



丁 大橋
情報通信研究機構



学会見聞録

「名前も知らなかったドイツの街で得たもの」



西淵 剛平 名古屋市立大学・システム自然科学研究科 博士後期課程3年

2014年3月23-28日までドイツのオーベルストドルフにて行われたKeystone Symposia: Chromatin Mechanisms and Cell Physiologyに参加してきました。また、その会に先立ってゲッティンゲンにあるMax Plank Institute (MPI)を訪れ、海外の最先端の研究所を見学してきましたので、感じたことを書かせていただきましたと思います。

のラボはMass解析のprofessionalで、隣の棟にはNMRが10台程並んでいました。さらに研究所のラボ間や近くの大学との垣根は低く、多くの共同研究が行われているようです。実際にFischle研では人数はそこまで多くないですが、それらをフル活用し、毎年質の高い論文を共著でたくさん出しています。私は学部卒業研究の時から、(最近良くない意味で話題となっている) 理研CDBで研究をはじめ、恵まれた環境で研究をしていましたが、前述した以外にも細かい点を含め、CDB在籍時よりも、研究者がよい研究をするために時間を割けるよう特化した仕組みになっており、そこに羨ましさ、憧れといった感情を抱きました。一方で、一見研究とは関係のないことにお金を使うこと(カフェスペース

が充実していたり、オブジェがあったり、絵画があったり、セミナー室の椅子が高価そうだったり)や、縦社会を無視して何でも合理的にしてしまうことなどは、日本人的な美徳から考えるとどうか感じる人もいられるかもしれません。ただ、純粋に最先端の研究をしたいと思う若者がどちらの環境に惹かれるかは自明のことだと思います。それはおそらくサッカー選手がヨーロッパの主要リーグを目指し、野球選手がメジャーリーグを目指す感覚と同じだと勝手に思っています(もちろん本人の努力次第で海外に出ずとも一流の選手になれるところも)。

そのような、「海外に出て研究したい」という想いを抱きながら、今回のmeetingの開催地であるオーベルスト

日頃から、ヨーロッパの学会に行きたいという希望を中山先生にプッシュし続け、ようやくD3になるうとする時期に念願叶い、ヨーロッパ行きを勝ち取ることができました。Keystoneはアメリカで開催されることが多いですが、今回のmeetingはオーガナイザーがThomas Jenuwein氏であったことなどからドイツのオーベルストドルフで行われることに。ちなみにKeystoneがドイツで開かれるのは初めてのようです。

人生初の長時間フライトを終え、そのままゲッティンゲンという地方都市まで移動しました。ゲッティンゲンは有名な大学や研究所が多く、学術活動が盛んな街だそうです。MPIでは神戸理研(CDB)にいた時にポスドクとして在籍しておられた濱田さんがW. Fischle研にて研究されていたので、今回学会参加前に中山先生のセミナーを兼ねて研究所を案内していただきました。

MPIでは、研究者が研究するために非常に合理的なシステムになっていることを知りました。基本的な試薬は各ラボ共通の担当の人が作製し常備され、見たこともないような大きなバケツに入った試薬や多くの段ボールが倉庫のような場所に積み上げられているのを見ると、多くの物をラボ間でシェアしているのだと思います。また分野は違っても、隣



図1. オーベルストドルフの雪景色



図2. シンポジウムの行われたオーベルストドルフ・ハウス

ドルフに向かいました。オーベルストドルフは多くの日本人には馴染みの無い地名だと思います。日本語でも英語でもネット上で得られる情報は少なく、ウィンタースポーツが盛んな街であること、ドイツの南の国境近くの山間の街であること程度でした。3月末であったことと桜が咲くほど暖かい都市部の気温で油断していましたが、經由地であるミュンヘンから電車で2時間ほど揺られ着いた先は、一面の雪景色。少し早く着いたために周りには meeting 参加者と思われる人は誰もおらず少し不安な中、会場に赴き受付を済ませ、その後雪の中多少遭難しかけながらもホテルに無事チェックインできました。今回の meeting は海外の学会らしく、セッションの合間に長いレクリエーション時間が設けられる一方で、夜遅くまでポスターセッションの時間が続くといったスケジュールでした。主要テーマはエピジェネティックな現象とそれに関連するクロマチンの機能でしたが、近年のエピジェネティクス分野の流行と同様に発表の多くは次世代シーケンサーを使ったエピゲノム解析でした。またワークショップとしてエピジェネティクスに関連した創薬や臨床に向けたテーマでトークが採択されていました。招待後援者の方々は、所謂この分野の大御所の方で構成されており、イントロで話す過去の研究内容はその分野の主要な業績であり、論文で見たことあるものばかりでした。

基本的には最近論文で発表されている内容が多かったですが、まだ publish されていない演題もありました。3C method を考案した Job Dekker 氏は 5C や Hi-C を利用して各 Cell cycle での染色体構造を解析し、Mb に及ぶ Topologically Associating Domains (TADs) が Metaphase chromosome では形成されていないこと、M 期終了後再び元の TADs 構造を形成すること

を示していました。また、未だに様々なヒストン修飾を発見し続けている Tony Kouzarides 氏は未発表の仕事として H3K37 のメチル化と ORC の関係について報告していました。数ある演題の中でも特に興味深かったのは Bas van Steensel 氏が報告した single cell のゲノムのダイナミクスを解析した演題でした。私は、彼が開発した DamID という手法が好きで良くラボセミナーで彼の論文を紹介していました。ちょうど1年前に Cell に掲載された論文では DamID 法を発展させ single cell のゲノムの状態を tracking し、可視化する手法について報告しており、核膜に近接するゲノム領域 (LAD) が細胞分裂前後で異なっていることを明らかにしていました。今回の発表ではその技術をさらに発展させ、single cell レベルで LAD の配列情報を取得することに成功し、その詳細な機構について報告していました。最終日の朝一のセッションでしたがその内容はとても興味深く、一発で目が覚めました。また、ワークショップやショートトークでは若手のポスドク、同年代の学生達が非常にレベルの高いプレゼン（もちろん研究内容も素晴らしいですが）をしているのが印象的でした。特に、David Allis 研出身で最近独立し

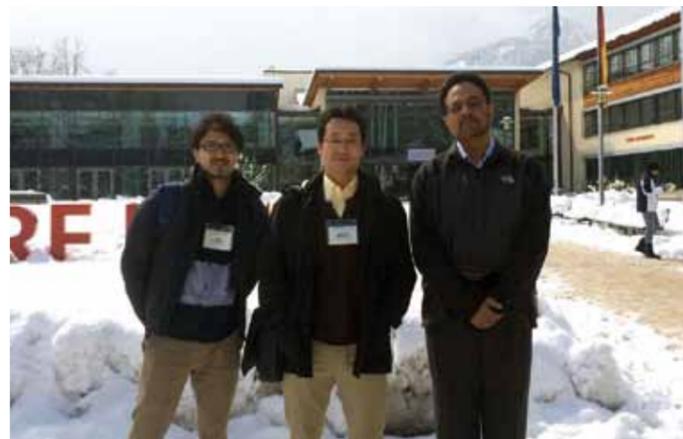


図3. ポスとポスの元ボス (Shiv Grewal 博士)

た Alex Ruthenburg 氏のラボの女子学生が、古典的な生化学的手法を用いて hydroxy-methyl-cytosine (hmC) や formyl-cytosine (fmC) に結合するタンパク質を精製する仕事は、その内容もさることながら、まるで Steve Jobs かと思うほどのプレゼンで、同年代の世界トップクラスを肌で感じる事ができました。

自身のポスター発表では、幸いにも2~3時間ある発表時間中、常時誰かに話を聞いてもらうことができ、マニアックな内容ながら自分の辿々しい英語でもちゃんとデータや意図を理解してもらえることになぜか感動してしまいました。今回の meeting では自分が目指すべきレベルを知ることができ、同時に自分の英語力の無さ、コミュニケーションスキルの乏しさを改めて思い知らされました。これらは、たとえどんなに素晴らしい研究をしても、ラボで実験しているだけでは得られなかったものだと思います（英語ができないのは前から分かっていたが...）。帰国後、連日テレビや新聞を賑わす内容に辟易しながらも、これ以上無いくらい分かりやすく海外の学会参加で感化され、目の前の研究に没頭したのは言うまでもありません。

I から T へ、T から Π (パイ) へ

太田 邦史 東京大学大学院総合文化研究科

自然科学の研究では、一つのことに集中的に取り組み、問題を深掘りしていくことが重要である。とくに昨今は夥しい数の論文や研究成果が溢れており、その広大な情報の海の中で本質的なものを見出ししていくには、一つの専門分野に特化して極めていく必要がある。伝統工芸などの職人では、不器用な人の方が優れた仕事をするという話を聞いたことがある。「器用貧乏」という言葉があるが、何でもこなすような器用な人間は、一つの技法を安定的に運用するのに飽きて、いろいろな新技術に浮気してしまい、結果的に大成しないというわけである。

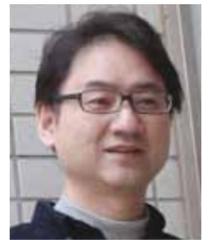
科学研究に関しても、一般的には「生涯のテーマ」を追い求めていく研究者が大成している。DNA 複製を突き詰めたアーサー・コーンバーグ、筋肉の分子機構、とりわけカルシウムによる制御に生涯を捧げた江橋節郎など、このような研究者は枚挙に暇がない。いっぽうで、生涯を通じて複数の研究テーマを渡り歩く研究者も少なからず存在する。有名な例としては、2009年にノーベル生理学・医学賞を受賞したジャック・ショスタックがいる。彼は、本領域の重要な研究対象の一つである「テロメア」の研究を皮切りに、減数分裂組換えの DNA 二本鎖切断モデルの提唱、人工機能核酸 (アプタマー) の進化工学の構築、人工細胞の研究など、実に多岐にわたる研究を行い、しかもいずれの研究もノーベル賞級の仕事になっている。

これら二つのタイプの研究者のどちらがすぐれているかを決めるのは野暮というものである。研究者の個性により、どちらのやり方でも性分にあっていればその方向に進めばいいのだろう。ただ、今後の生物学研究については、やはり異分野融合や領域横断型の研究が主流になると思われ、その意味では単純に一つのことを深掘りすればよい「古き良き時代」は終わりを告げているようにも見える。し

ばらく前によく話題に出たことばに、「I 型人材」「T 型人材」「Π (パイ) 型人材」というものがある。「I 型人材」というのは、上記の一つの分野に特化したエキスパートである。ただし、あまり得意とする分野の広がりが無い。その分野が時代の流れで廃れてしまうと、身動きが取れなくなってしまう。その点、「T 型人材」は一つの分野の専門性を持ちながら幅広い知識を兼ね備えており、全体を俯瞰できるので、もう少し融通が利く。これが「Π 型人材」となると、複数の専門分野に長けており、かつ全体を融合して統合的な見地で物事を解決することができるようになる。企業などでは、このような人材の育成が昨今叫ばれている。

T 型人材や Π 型人材をどのように育成するかは、なかなか難しいテーマである。おそらくあまり頭が固くならない若い時期に、一つの専門だけでなく、幅広い知識を学んだり、さまざまな分野の人間と交流しているいろいろな経験を積み、全人的教育を受けるのがよいのだろう。これはいわゆるリベラル・アーツ教育というもので、米国の大学などでは主流の高等教育思想である。私が属する東京大学教養学部は、そのような理念で矢内原忠雄が戦後設立した学部である。ちなみに東大教養学部は 1~4 年生まで所属する独立した学部で、古の「自由 7 科」のような「教養学部」としての矜持をもつ。一時期、全国の大学で教養課程を廃止し、1 年生から専門学部教育を行うことトレンドが主流となった。そのため、現在でも独立の教養学部を有する大学は、東大や国際基督教大学を含め全国でわずか数校しか残っていない。ところがその結果、専門分野しかわからない人材が増え、企業などで困惑するケースが頻繁に見られるようになったとのことである。

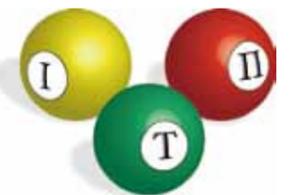
そのような流れの反動か、近年では秋田の国際教養大学など、「教養」重視の大学や学部が新設されることが増えてきた。



これらの大学では、英語教育や海外留学経験を重視するほか、幅広い知識を学部において学ぶ。また、一つまたは二つの専門分野の深掘りも行う。これらの教育理念は企業で高く評価され就職率なども良く、学生の人気もある。

教養学部にはあらゆる分野の教員がいる。物理や数理学の教員と話す、生物学の研究は最近どれも同じように見えて、分子生物学者も昔の博物学者のような「分子生物学」をやっているのではないかと揶揄されることがある。たしかに、記号のような遺伝子・タンパク質名を呪文のように唱える発表は、部外者にとって「分子生物学」のように見えるのだろう。聞くところによると、物理研究者は科学の問題意識として、①現象論、②実体論、③本質論の三つを持っており、特に③の本質論に迫るのが重要とされている。その点、生物の研究は現象論に留まっていたり、実体論といっても「銅鉄研究（銅で成り立つことを鉄でも実証するかのよう研究）」的なものになりがちである。

本領域研究は、「染色体」という幅広い研究対象を多数の専門的切り口から掘り下げるいっぽうで、全体を俯瞰して「本質論」に迫らなければならない。領域研究の良い点は、一人が複数の専門分野の深掘りをしなくても、領域の班員間で問題を共有し、連合することで統合的な解決に迫れる点である。班員が少しずつその他の専門分野についても見識を広めていくことが、残り 2 年を切ったこの領域の成功につながるのではないかと考えている。この 4 月から新たな公募班員も加わった。本領域が Π 型の発展を遂げることを期待したい。



「ラドン温泉のこと」

高田 穰 京都大学放射線生物研究センター 晩発効果研究部門

雑談です。

なぜ「ラジウム温泉」なんていうものがあるのか、それが健康にいいと宣伝されているのか、疑問である。ラジウム温泉は日本のあちこちいっぱいある。たぶん健康にいいと信じられているらしい。ラジウムなんて、放射線を出して、すくぞ怖いものだと思うわれているはずなのに。

ラジウム温泉の起源や歴史を調べたら、この矛盾のよって来たところがわかるかもしれない。このコラムのネタにしようと、調べることになりました。調べると言ってませいぜい Google ですが、私の理解したところを書きますが、一部を除いて、引用は省略します。気楽にかいていきますから、多少の間違いは大目に見ていただきたい。

ご存じのとおり、ラジウム 226 は壊変して希ガスであるラドン 222 となる。ラドンの壊変ではアルファ線を放出してポロニウムとなる。引き続き娘核種の崩壊でガンマ線やベータ線も出る。肺内にラドンを吸入したら内部被曝で、線量次第で肺がんの可能性が高まる。実際、米国では、家屋内のラドン濃度は喫煙について 2 番目に重要な肺がんのリスク因子であるとされていて (<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/radon>)、相当しっかりした疫学データがある。日本ではこれがあまり強調されてないという印象を持っているが、これはラジウム温泉の存在に遠慮があるためなのか (考えすぎ?)。アメリカにはラジウム温泉なんてなさそう (調べたら、少なくともかつてはあった)。ヨーロッパにはある。まあ実際のラジウム温泉につかって (あるいは浴室で吸入するラドンから) ける被曝量など微々たるもので、毒にも薬にもならないはずである。

ラジウムはマリーキュリーによって 1998 年に発見された。この年は明治 31 年にあたり、日清戦争後、日露戦争まえである。

その数年前にはレントゲンが X 線を発見している。レントゲンやキュリーらの物理学者は、放射線の取り扱いを知らぬうちに皮膚に放射線障害を負った。初期の放射線応用でいろいろ悲惨な事例が報告されている。一方、1902 年にはもう子宮がん治療に応用されたという。さらに皮膚がんへの治療にも使われている。いまでもラジウム針による局所小線源による放射線治療は行われている。腫瘍に直接放射線をあてれば実際良く効きそう。

医療への応用における放射線の威力はご存じのとおり。社会へのインパクトは巨大なものがあった。しかし、それが欧米社会にひろがって副作用をうむ。この時代、欧米では、「放射線で健康になる」という幻想がうまれたのだ。放射能はどんなものでもパワーアップしてくれる……。商売、商売。山師の発想。ラジウム入り歯磨き粉、ラドン飲料水、ラジウム入り座薬 (精力増強用だったそうで。どう考えても逆効果である)、ラジウムチョコレート、ラジウム入りパン。これらは、カラパイアというサイトに写真入りで紹介されている。Google で簡単に見つかります。正確な被曝線量はわからないけど、これはちょっと問題が大きそう。実際、ある有名人がラジウム飲料水を 1400 本飲んで放射線障害で死んだという話が出ている。米国でラジウム温泉がはやったのも、この時代のこと。少なくとも 1950 年代までそれは続いていたようだ。ともあれ、時計の文字盤にラジウムを含んだ夜光塗料を塗っていた女工さんが、筆先をなめて内部被曝し骨肉腫になった「ラジウムガールズ」事件 (1920 年ごろ) などあって、放射線防護に必要な知見が集積していく。さすがにだんだん「放射線で健康に」というイメージは廃れていったと思われる。さらに、原爆、原子炉事故などの歴史はご存じの通りである。

日本ではどうだったのか。私なぞ、このころの日本社会のことは、小説でしかイメー

ジがわからない。そこで、「夏目漱石」と「ラジウム」で Google してみたら、面白いヒットがあった。眞鍋嘉一郎という人物のことである。

このひとは、漱石の松山中学時代の教え子で、どの学校でもいつも首席の大変な秀才。吐血で死ぬ漱石を看取ったそうだし、浜口雄幸首相狙撃事件でも主治医として活躍されたそうである。1904 年東大医学部卒業のころ、福島県の飯坂温泉で放射能を測定し、日本で初めてラジウムの存在を確認したという。マリーキュリーの発見後ほんの 6 年後のことである。飯坂温泉はいまでもラジウム温泉で有名らしい。福島駅新幹線コンコースで、ラジウム温泉玉子ののっかったラジウムそばが食べられることが日経新聞のサイトに出ていたが、これも眞鍋氏のおかげなのだ (たぶん。違いますか?)。その後、ドイツに留学して物理療法をまなび、東大の物理療法内科 (物内) の初代教授となる。

眞鍋先生は、日本医学放射線学会の初代会長だそうだし、東大の物理療法内科は全国の温泉療法に手を出した大学や研究所 (九大の別府の温泉治療学研究所とか、岡山大の三朝分院とか) などの元締め的存在として、ラジウムやら温泉療法やらで一時代を築いたように思われる。東大附属病院の「東大病院だより」No.55 に眞鍋先生の伝記風の記事がのっているのを見つけたが、これには飯坂温泉でラジウムを見つけた云々の話は載ってないので、そこはひょっとすると伝説なのかもしれない。ドイツ留学中、物理療法の勉強をした話が紹介されている。まだ抗生物質もないこの時代、ラジウム入り歯磨き粉の時代である。

日本のラジウム温泉の起源について、なかなか少しかわったような気になる。その後昭和 23 年に温泉法ができ、放射能泉の定義がされている (もっと前に法律がありそうな気がするが調べ不十分にて不明なり)。



いまは真剣に温泉療法を研究し実践するひと少ない (いないと書きたいが、そうでもないらしい)。しかし、「放射線で健康になる」考えが死に絶えたかという、そうでもない。

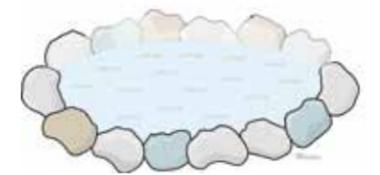
「放射線ホルミシス」という学説がある。1980 年にミズーリ大のラッキー博士が、20 世紀初頭からの「放射線で健康に」という生物効果に関する知見をまとめてこの名前売り出した。まともな教科書にもちょっとだけ載っているし、Pubmed で「Radiation Hormesis」でサーチすると 269 の論文がヒットする (5 月 31 日現在)。科研費データベース (KAKEN) で「放射線ホルミシス」では 20 件がヒットする。

私の個人的な考えでは、特定の状況で放射線照射後、健康によさそうなパラメータが動くことはあるかもしれないが、ホルミシスの主張にみあった本質的な健康促進効果については証拠不十分なのではないか。

しかし、ラジウム温泉の宣伝には、大いにこの説が貢献しているようである。さらに、今回ちょっと調べただけで、ホルミシスを根拠にした効能をうたう健康製品が日本には多数あることを知った。天然ラジウム鉱石販売とか、ラジウム岩盤浴用のカプセルとか、ラドン吸入装置とか。これらは放射線障害防止関係の法令の規制下にあるはずだから、たいした線量を浴

びる心配はないのだろう (要確認)。ついでに、日本の最高権力者のある方が、持病治療のため (?), ラドン吸入器を御愛用 (!) という雑誌記事も目にとまった。本当たしたら、かなりびっくりだ。

ラジウム温泉。科学と非科学の境目に、湯気とラドンが立ちこめて、すっきりとものごとをみることを難しくしているようである。



新学術領域研究「ゲノムを支える非コード DNA 領域の機能」今後の予定

2014 年	7 月	第 7 回領域会議 (担当: 舛本)
	11 月	3R (Replication, Recombination, Repair) 国際シンポジウム (後援)
	12 月	染色体ワークショップ (後援)
		市民公開講座「ゲノムの調べ」(担当: 須賀・有吉・小林)
2015 年	2 月	第 8 回領域会議 (担当: 加納)
	7 月	国際シンポジウム「インターメアによる染色体制御機構」(担当: 中山・高田・加納)
		第 9 回領域会議 (担当: 中山)
2016 年	3 月	終了国内シンポジウム「インターメアによる染色体制御機構」(担当: 小林)
		第 10 回領域会議 (担当: 小林)

(実施月は目安)

編集後記

この 4 月から新しい公募班が加わり本領域も再出発です。領域代表の巻頭言にあるとおり、目標を達成に向けて協力して研究をしてきたいと考えています。ところで、最近名古屋ポストン美術館で開催されていた「ミレー展」に行ってきました。この美術館、私たちの大学の教職員は無料で入れるのでなかなか有り難いところ (他にこれといった福利厚生がないのは微妙なところですが...)。絵画についてコメントするような審美眼は持ち合わせていませんが、ミレーの時代に、絵画の対象が宗教的なものから森や農民に変化したというのはとても興味深く感じられました。それまでパリのサロンでは宗教画が高く評価され、画家として認められるには宗教画を描くのが当然だったのに、市民革命を経てようやく身近な農民や農村が絵画の対象として認められるようになったのだそうです。さて、私たちに身近な研究について考えると、やはり宗教画をもてはやしたパリのサロンのように、特定の研究分野への集中、基礎より応用、といった傾向があるように思われます。基礎研究を中心とする本領域分野がサポートされているのはとても有り難いことですが、短期的な成果のみを求めると、将来大きく発展する可能性を秘めた基礎研究の芽を摘んでしまうかもしれません。未来への「種をまく」ためにどのような研究対象を支援していくべきなのか、皆できちんと考える時期に来ているように思われます。



ncDNA

NEWS LETTER



「ゲノムを支える非コード DNA 領域の機能」

文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型)

新学術領域研究

「ゲノムを支える非コード DNA 領域の機能」ニュースレター 第 6 号

2014 年 6 月 発行

編集人 中山 潤一

発行人 小林 武彦

発行所 名古屋市立大学大学院 システム自然科学研究科

中山研究室

TEL / FAX : 052-872-5866

E-mail : jnakayam@nsc.nagoya-cu.ac.jp

領域ホームページ

<http://www.nsc.nagoya-cu.ac.jp/~jnakayam/ncDNA.html>