

4

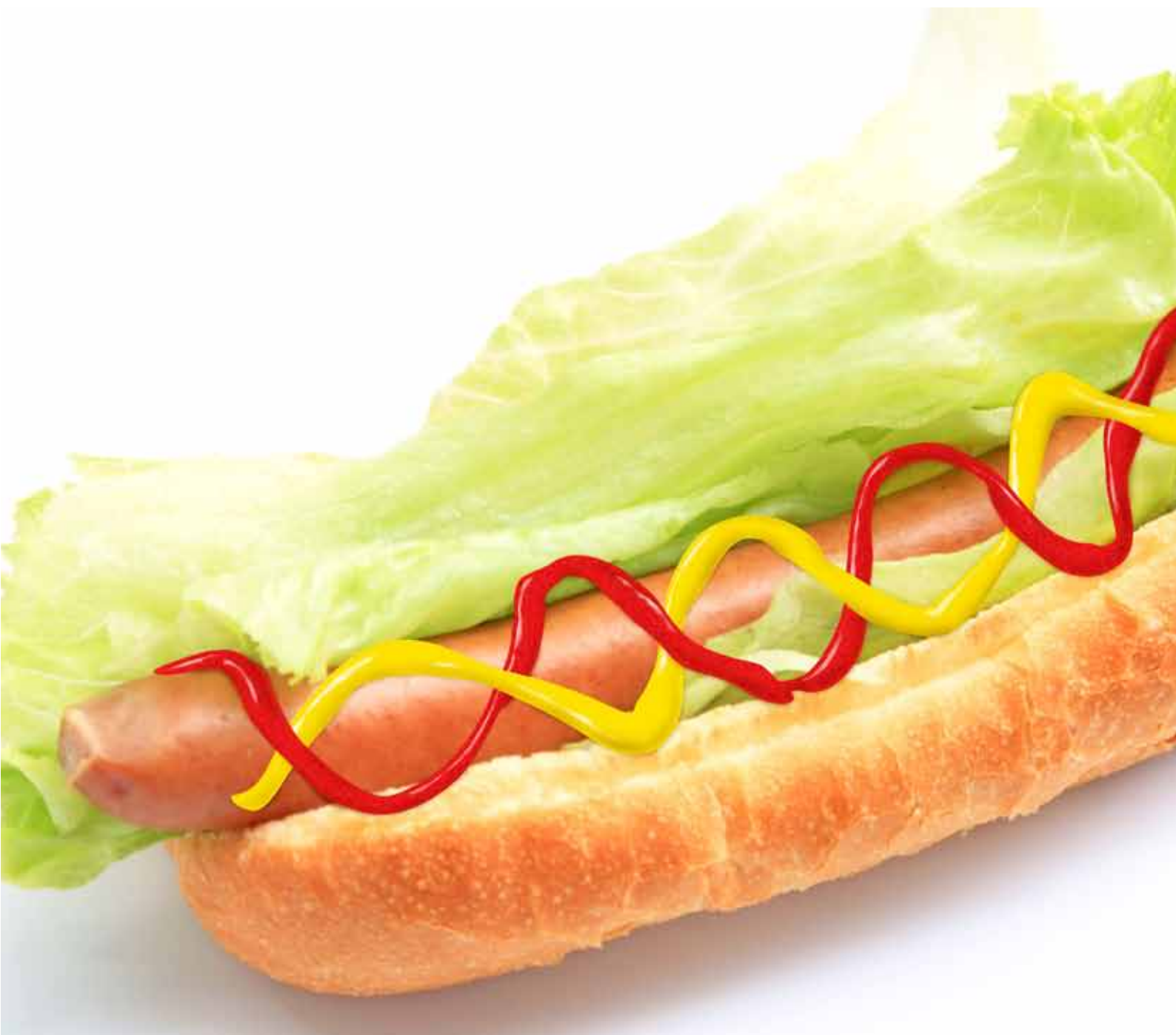
ncDNA

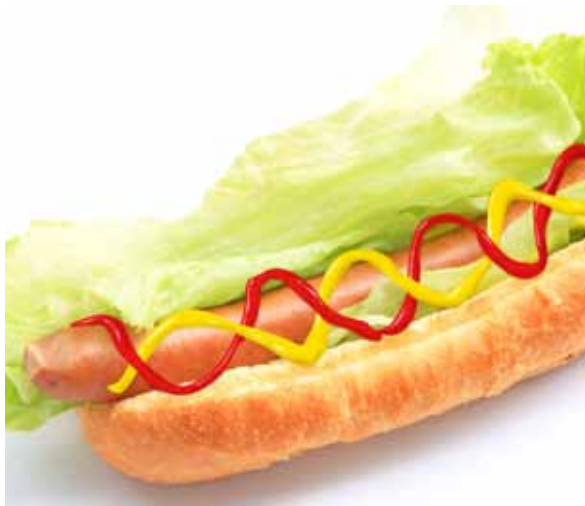
N E W S L E T T E R

「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）

2013
J u n e





contents	
巻頭言	2
研究成果の紹介	
□ rRNA遺伝子リピート領域に潜むハイパーコピークリエーター	4
□ 細胞のエコライフ：核膜孔複合体構成因子 Nup188の細胞分裂期での機能	6
□ 1期生の博士号取得	8
□ ファンconi貧血経路の中心タンパク質FANCD2のヒストンシャベロン活性はDNAクロスリンク修復に必要である	10
□ 遺伝子の並び順の進化と非コードDNA	12
コラム	14
編集後記	19

巻頭言

折り返し地点を迎えた「非コードDNA」

2011年度からの始まった当領域は今年で折り返しの3年目を迎えます。2011年は震災の影響で少し遅れたスタートとなりましたが、これまでのところほぼ計画通りに進行しております。領域ホームページで最新の成果、進捗状況等をご覧になれます（「非コードDNA」で検索下さい）。

本来ゲノム研究という情報学が中心で、主として変異体や近縁種間の配列情報を利用した遺伝子の機能の研究でした。しかし、染色体の維持に働く非コードDNA領域は、そのような変異体を持つ「形質」とは瞬時に結びつかない場合が多く、従来の研究方法では解明が難しいと考えられていました。そこで我々は実験系で揺さぶりをかけ、隠れた形質をあぶり出し、情報学と融合させることで関係する配列を同定し非コードDNAの機能解明を達成したいと考えています。現在、領域で購入しました次世代型シーケンサーもフル稼働中で、有用な配列情報が徐々に得られてきています。それらの結果を再び実験系に還元し「作って調べる」あるいは「壊して調べる」手法で非コード領域の機能に迫りたいと考えています。

お金と非コードDNAはいくらあっても困らない！？

話は変わりますが、お金と非コードDNA領域には意外な共通点？があります。それは共に「いくらあっても困らない」ということです。非コード領域について言えば酵母のように少ない生き物もいれば、ヒトのようにゲノムのほとんどが非コード領域という生き物もいます。さらに上には上がいて、ユリ科の植物はヒトの数十倍の非コード領域を持っています。それでも遺伝子の数は生物間であまり変わりません。これはいくらお金があっても生活に必要なお金はあまり変わらないのに似ています（我が人生においてお金が余っている状態を経験したことがないのであくまで想像ですが）。しかし必要最小限のお金があればそれでいいのかというと、そういう訳でもなく、ある程度の余裕（余剰金）がないと困るものご存知の通りです。余剰金は予定外の出費や「もしも」の時のための蓄え、

あるいは将来設計に必要なお金です。非コードDNA領域にもこのような余剰金的な意味合いもあるのかもしれませんが。非コード領域による放射線障害の軽減などはこの類いの役割と考えられます。

染色体はフラクタルな収納王？

非コードDNA領域の存在意義は当研究領域がこれから明らかにしていきたいと考えています。ただ想像するに余剰金と決定的に違うことは、収納の点です。お金は全財産を常に持って歩いている人はおそらくほとんどおらず（私は学生時代はそうでしたが。。。）、通常は銀行などに預けています。そのため余剰金が多いお金持ちでも、財布が重くて歩けないとか、隠し場所に困るとか物理的な不都合はありません。これに対して非コードDNA領域はそうはいかず、いつも染色体の一部として持ち歩く必要があります。これは結構コストがかかります。たとえばDNA複製や修復の量は非コードDNAが増えた分だけ確実に増えます。その他にも、イントロンが大きくなると、その分転写量が増え、加えてスプライシングも大掛かりになります。一番心配なのは染色体の分配です。これは染色体が大きくなるとかなり困るはず。しかし、実際には通常よりもかなり染色体が長くなってしまっても、うまくことごとく短く折り畳んで分配しています。我々の研究グループの結果で恐縮ですが、酵母の一番長い染色体（2.5 Mb）をさらに2倍の長さに改変したことがあります。それでも分配は正常に起こっていました。非コードDNAの性質として、おそらくは長さの変動に対応できるフラクタルな収納構造、つまり部分と全体が同じになるような繰り返し折り畳み構造、をとっている可能性があります。狭い我が家は見習いたいです。

やはり重要な非コードDNA領域

そのような高度収納技術や膨大な持ち歩きコストを負担しても、染色体が非コードDNA領域を保持しているということは「予定外の出費や将来設計のため」だけではな

く、それ以上に常にその存在を必要とする理由があると予想できます。染色体を遺伝子の「乗り物」と捉えたと、その大部分を占める非コードDNA領域はまさにその本体であり構造的にも機能的にも重要で、遺伝子にとって負担というよりむしろ、その保持のために必須な役割を果たしていると考えられます。

ランダムな配列に見える非コードDNAが如何に遺伝子の発現を妨げず、染色体の複製、組換え、凝縮、分配、といった機能を保持しているのでしょうか。そのメカニズムの解明に残りの3年でなんとしても迫りたいです。



領域代表
小林 武彦
国立遺伝学研究所

2013年4月 三嶋大社にて

研究成果の紹介

rRNA 遺伝子リピート領域に潜む
ハイパーコピークリエーター

井手 聖

国立遺伝学研究所
細胞遺伝研究部門
(現所属：仏 CNRS 人類遺
伝学研究所)Rtt109 prevents hyper-amplification of ribosomal
RNA genes through histone modification in
budding yeast.
Ide S, Saka K, Kobayashi T.
PLoS Genet., 9: e1003410 (2013)

ヒトゲノム上には、無意味のように見える繰り返し配列がコードされている。リボソーム RNA 遺伝子 (rRNA 遺伝子) もその一つで、100 コピー以上が連結して並んでいる。rRNA 遺伝子は、タンパク翻訳装置リボソームの部品を生産する大切な役目を担うが、不思議なことに 100 コピー以上あるリピートの内、その半分では転写が行われていない。実際、リピートの大部分を失った場合でも、細胞は生存できる。この低コピー細胞では一遺伝子当たりの転写の頻度を上昇することで、同量の rRNA が供給される。つまり、生産物の供給という観点からいえば、そのほとんどは、無くても困らない無駄なコピーなのである。

私は、そのコピー数の存在意義を探るため、出芽酵母の低コピー株での表現型、紫外線などの DNA 損傷に対する感受性であることを見だし、それについて調べてきた。出芽酵母では、遺伝学的トリックを用いて、rRNA 遺伝子を含むリピート（以下 rDNA）のコピー数を変え、それ以外を遺伝的に全く同一のバックグラウンドを持つ変異株を作製できる。但し、それはコピーが少ないものに限られていた。仮にコピーを過剰に増やすことができれば、細胞は DNA ダメージに対してより耐性になるのではないかと考えていた。実際、絶えず炎天下に晒されている植物では、rDNA のコピーを爆発的に増やしたものが存在する。

ちょうどその頃小林研では、技官の坂季美子さんを中心に、出芽酵母の遺伝子欠損株のライブラリーを用いて、rDNA のコピー数が変わった変異株のゲノムワイドな探索を始めていた。約 4800 ほどの遺伝子欠損株から染色体を抽出し、パルスフィールド電気泳動とサザンハイブリダイゼーションで rDNA がコードされている第 12 番染色体の大きさを測定する。幸運なことに、解析を始めて初日、第 7 番目の株が 顕著に伸長している第 12 番染色体を持っていた。それが *Rtt109* 遺伝子欠損株であった。この欠損株に遺伝子を戻すと、しばらくは、コピーが維持され、何度もプレートで継代してはじめて、元のコピー数に戻った。そのコピー数は野生株 (150 コピー) の約 3 倍の株の約 450 コピーになっていた（しかも、増えたコピーは全て転写が行われていない）。

これにより、この遺伝子の出し入れ操作で、コピーを過剰に増やした変異細胞を作製することが可能となった。しかしながら、案の定人生はそれほど甘くなく、過剰にコピーが増えた細胞も DNA ダメージに耐性にも、感受性にもならず、期待を裏切る結果であった。失意に暮れた私の手元に残されたものは、*Rtt109* 遺伝子を欠損することによって、コピーが無駄に増える謎であった。

Rtt109 遺伝子は、そもそもレトロトランスポソンの抑制に関わる遺伝子として取られたものである。その後、それがヒストン H3 の 56 番目のリシン残基 (H3K56) をアセチル化するヒストンアセチラーゼ (HAT) であることがわかり、DNA 複製分野で一躍脚光を浴びた。S 期において、新規に合成されたヒストン (H3-H4) 2 四量体は Rtt109 とヒストンシャペロンである Asf1 によりヒストン H3K56 をアセチル化される。その後、アセチル化されたものが、複製後の DNA、つまり姉妹染色体分体に結合しヌクレオソームを形成する (図 1)。そして G 2 期に入ると、二つのヒストンアセチラーゼ、Hst3 と Hst4 によってそのアセチル化マークは外される。この一連の DNA 複製に伴うアセチル化と脱アセチル化のサイクルは DNA 複製障害を受けた時に、ゲノムを安定化する役割を果たすと考えられている。

そこで、まず最初に コピーが過剰に増える表現型が、本当にヒストン H3K56 がアセチル化されなくなったためかを確認するために、H3K56 をアルギニンに置き換え、アセチル化できなくなる K56R 変異株を作製し、rDNA の長さを調べた。その結果、予想通り、*rtt109* 変異株と同様に置換株の rDNA のコピーも過剰に増えていた。興味深いことに、ついでに作製した恒常的なヒストンアセチル化状態を模倣した株、(H3K56Q 置換株) でもコピーが増えていた。実際、HDAC である Hst3、Hst4 を二重欠損させて、恒常的にアセチル化された状態にしたところ、コピーが増えることが確認できた。このことから DNA 複製に伴うアセチル化と脱アセチル化のサイクル、とりわけ複製フォーク付近の複製前の DNA のヒストンと複製後のヒストンのアセチル化状態の違い

によってコピーを過剰に増幅する仕組みが抑制されていることが示唆される。

rDNA 領域を進行する複製フォークには一つの特徴がある。rRNA 遺伝子の転写終結部位の下流に Replication fork block site (RFB、図 2) があり、転写と反対方向に進む複製フォークの進行がそこでブロックされる。このブロックの役目を担うタンパクが Fob1 であり、配列特異的に RFB に結合し、複製装置のヘリケース MCM の進行を阻害していると思われる。重要なことは、時としてこのフォークブロックに伴い、姉妹染色体分体の一方に切断が起こり、姉妹染色体間での相同組換えが誘導される。この組換えのパターンによってコピー数が変動を受ける。例えば、不等価組換え (Unequal recombination) の場合は、コピーが増加し (図 2 A)、一方染色体内組換え (Intra-chromosomal recombination) の場合、一部のコピーが染色体外環状因子なり、抜け落ちたりする。何らかのアクシデントでコピーの大部分を失った場合、細胞は、この Fob1 を中心とした相同組換え、とりわけ不等価組換えタイプを利用して、失ったコピーを相補する。(図 2 A)。*rtt109* 欠損株で見られる過剰増幅も、大部分は Fob1 に依存していた。*Fob1* 遺伝子を欠損させると、増幅した細胞の頻度が激減する。逆に、Fob1 を人為的に誘導後、タイムコースで追跡すると一回の細胞分裂で最大 100 コピーほど増えていた。通常の不等価組換えによる増幅システムでは一回の分裂当たり、1 コピーしか増えないことを考えると、超高速な増幅が起きていることになる。

このような速い増幅方法として考えられるものとしては、ローリングサークル型の複製がある。ローリングサークル型の複製はミトコンドリア DNA のような環状 DNA で起こる。一つの環状分子で二本鎖切断後、別の分子と組換え反応を開始し、分子間で二重鎖を作る。その組換え反応が複製開始のきっかけとなって環状 DNA を鋳型として、連続的な複製が起こる (いわゆる、Break Induced Replication, BIR)。rDNA の場合、環状 DNA と

して染色体外環状因子 (Extra chromosomal ribosomal circle ; ERC) が存在する。Fob1 の二本差鎖切断後にできる DNA 末端が、ERC と組換えを起こし、複製反応が開始されれば、典型的なローリングサークル型の複製のでき上がりである (図 2C)。案の定、変異株では、原子間力顕微鏡によってローリング型の複製の中間体構造が観察された。また ERC 様のプラスミドを人為的に導入し、過剰増幅を引き起こすと、そのプラスミドが連続して並んだものが染色体上の rDNA 領域に組み込まれていた。つまり、プラスミドを鋳型として、それが何度も複製された後、挿入されたことを示唆する。

H3K56 のアセチル化は、DNA 複製の際、複製されたものを未複製のものとは区別するマーカーであるといえる。このマークのおかげで、本来、フォークの修復の過程での複製プロセスにも、一度複製した DNA を鋳型として、使うことは許されていないのかもしれない。そのため、一旦そのマーカーがなくなると、修復過程において同じ鋳型を複製することが許容される。結果、リピートである rDNA 領域では、複製された DNA が何度も何度も鋳型として使われるローリングサークル型の複製が起こってしまったものと思われる。

最後に、この研究は、三年ほど前、私が留学する直前までに行っていた研究である。留学直前、他のグループがこのネタをスクープしようとしていることを知った時のあの絶望感は、今だに忘れられない。我々の仕事の方が多くの情報を含んでいること (モデルを支持するデータがあること、ゲノムワイドの解析の結果など)、そして何よりボスである小林先生のモチベーションの高さがあって、なんとか論文になった。技官の坂さんには、ローリングサークルを示唆する確認の実験等、リバイスのための多くの実験をやって頂いた。この場を借りて感謝の意を表したいと思います。

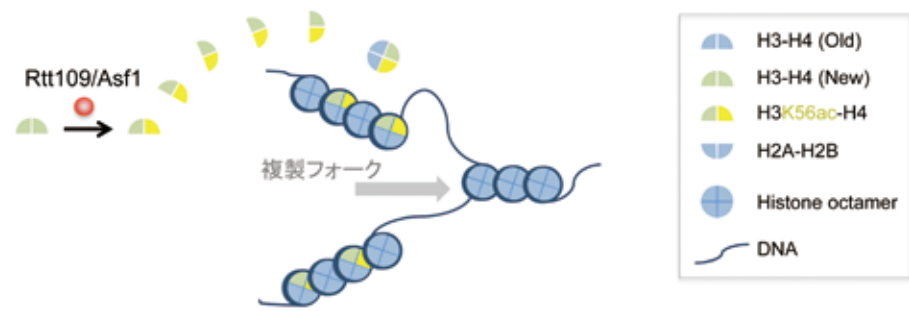


図 1：複製フォーク周辺のヒストン H3K56 のアセチル化と脱アセチル化の修飾パターン

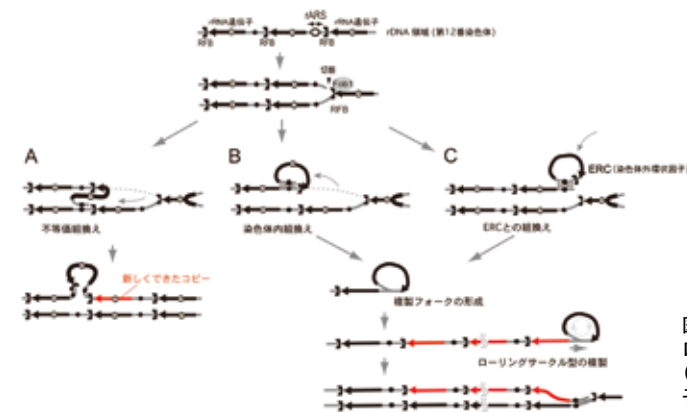


図 2：不等価組換え主導の rDNA コピーの増幅 (A) とローリングサークル型複製による増幅 (B: 本文では説明を割愛したタイプ、C: 染色体外環状因子 ERC との組換えにより引き起こされるタイプ)

研究成果の紹介

細胞のエコライフ：
核膜孔複合体構成因子
Nup188 の細胞分裂期での
機能

田中 耕三

東北大学加齢医学研究所
分子腫瘍学研究分野

細胞はその設計図レベル（ゲノム）では冗長性を特徴とし、多くの類似した DNA 配列を持っています。これらは環境への対応や適応といった生命の柔軟性を担保しており、その実体の解明はまさに本領域「非コード DNA」の研究テーマです。一方製品レベル（タンパク質）になると、細胞は効率性を重んじ、必要なタンパク質が必要なだけ存在するよう調節しています。その効率化の端的な例として、タンパク質のリユース、あるいは「使い回し」があげられます。私たちが研究している分裂期には、細胞は染色体の分配を正確かつ迅速に遂行することに集中しており、間期で盛んに行われている転写などの活動は大きく抑制されています。分裂期にはたらくタンパク質の中には、この時期にのみ発現するものもありますが、間期には別のはたらきをしているタンパク質が使い回されている例がしばしば見受けられます¹⁾。例えば DNA 複製のライセンス化因子である Cdt1 は、なぜか分裂期にはキネトコアに局在し、キネトコアと微細管の結合の安定化にはたらいています²⁾。今回私たちは、核膜孔複合体の構成因子である Nup188 が、中心体に局在して分裂期における染色体の整列に関与していることを報告しました³⁾。

核膜孔複合体は 30 種類程度のタンパク質から成る巨大な筒状の複合体で、核膜に埋め込まれて核—細胞質間輸送を担っています（図 1）。高等真核生物の分裂期は、核膜が崩壊することによって本格的にスタートしますので、核膜孔複合体は分裂期には必要ないものの典型、いわば風呂おけのふたのようなものと言えます。その一方で、染色体が分配されて核膜が再形成される際にはたちまち必要となるため、いちい

ち分解してしまうのは得策ではありません。そこで細胞は、Nup188 以外にも核膜孔複合体の構成因子をちゃっかり染色体分配に利用しています⁴⁾。最もよく知られているのが、核膜孔複合体の中で最大のサブコンプレックスである Nup107-160 複合体です。Nup107-160 複合体は 9 種類のタンパク質から構成され、分裂期にはこれがそっくりキネトコアに局在してキネトコアと微細管の結合にはたらいています。一方核膜孔複合体の他の構成因子である Rae1 や Nup88 は、紡錘体に局在して紡錘体形成に関与しています。

私たちはこれら以外の核膜孔複合体構成因子も染色体分配に関与している可能性を調べ、Nup188 をノックダウンすると染色体の整列異常が起こることを見いだしました。Nup188 は主に α -ヘリックスから成る 1749 アミノ酸のタンパク質ですが、詳しい構造はわかっていません。分裂期に Nup188 は中心体と一部紡錘体に局在し（図 2）、この局在には C 端側の領域が関与していました。これに対して染色体整列には、C 端側の領域に加えて中央部の領域も関与していることがわかりました。Nup188 ノックダウン細胞における染色体整列異常の成因を調べたところ、キネトコアに結合する微細管の束である K-fiber がきちんと形成されていませんでした。興味深いことに、Nup188 は中心体に微細管を収束させるはたらきをもつ NuMA と結合し、その中心体への局在に関与しており、このことが Nup188 の染色体整列に関する機能と関係している可能性が考えられました。

核膜孔複合体の複数の構成因子は、がんと関係しています⁵⁾。

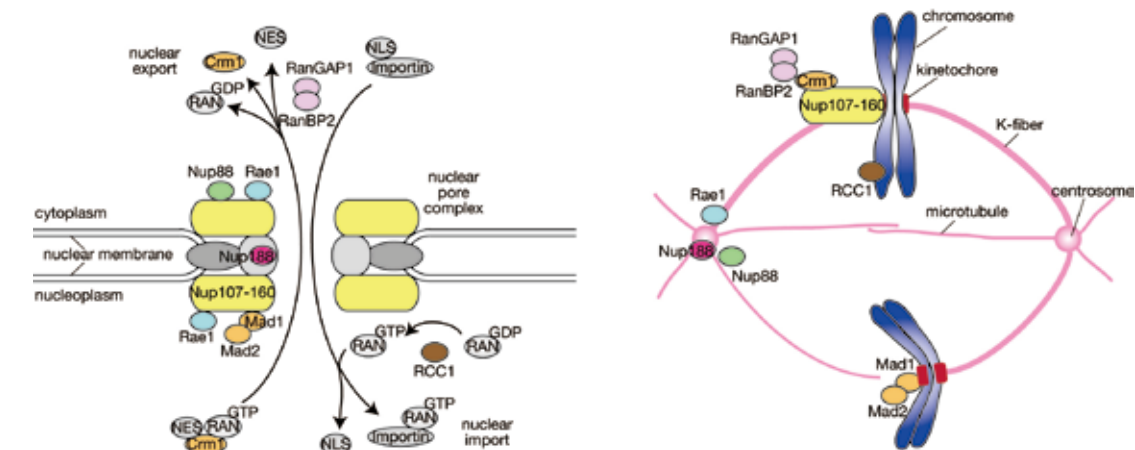


図 1 核膜孔関連分子の核膜孔（左）および紡錘体（右）における機能（NLS：核移行シグナル NES：核外移行シグナル）

例えば Nup88 は、種々のがんで発現量が増加していることが知られています。また Nup98, Nup214, Tpr では、主に白血病で染色体転座により他のタンパク質との融合タンパク質が形成され、がん化に関連していると考えられます。これらの融合タンパク質が存在する例では核—細胞質間輸送の異常は見られず、がん化には核—細胞質間輸送以外の機能が関連している可能性があります。Nup188 についても、その遺伝子座を含むゲノム領域（9q34）が成人 B 細胞性急性リンパ性白血病で高頻度に欠損しており、がん化との関連が疑われています⁶⁾。

核膜孔と染色体分配の関係は核膜孔複合体構成因子だけにとどまりません（図 1）⁷⁾。核—細胞質間輸送は、GTPase である Ran が GTP と結合してこれを加水分解するサイクルによって制御されています。核内では RCC1(RanGEF) により RanGDP が RanGTP に変換され、細胞質では RanGAP1 のはたらきにより RanGTP が RanGDP に変換されるため、RanGTP の濃度は核内で高くなっています。インポーチンやエクスポートなどのタンパク質は、RanGTP との結合・解離を通じて核—細胞質間輸送を行っています。RCC1 は染色体上に広く分布するため、分裂期に核膜が崩壊すると、今度は染色体を中心とした RanGTP の濃度勾配が形成されます。これにより TPX2 や NuMA などの分子が、染色体の周辺でインポーチンから解離して活性化され、紡錘体形成を促進します。これに対し RanGAP1 は RanBP2 や Crm1（エクスポート 1）と共にキネトコアに局在し、キネトコア—微細管結合に重要な役割を果たしています。一方これまでの話と

は逆に、紡錘体チェックポイント分子としてキネトコアに局在する Mad1, Mad2 は、間期には核膜孔に存在します。核膜孔に存在する Mad1 について、最近出芽酵母で興味深い知見が発表されました⁸⁾。出芽酵母では分裂期でも核膜が存在します。この論文では、Mad1 がキネトコアと核膜孔を行き来し、核膜孔を構成する Nup53 と結合して核内輸送を調節していることが示されました。これによりフォスファターゼである Glc7 の核内輸送が抑制されるため、正しいキネトコア—微細管結合の成立に重要なキナーゼである Ipl1（Aurora B ホモログ）のはたらきが増強されるものと思われます。このように、分裂期に核膜が崩壊しない生物でも核膜孔が染色体分配に関与しているということは、核膜孔に関連するタンパク質の染色体分配に対する機能が単なる「使い回し」ではなく、両者に密接な可能性があることを示唆しています。私たちは、Nup188 が同じく分裂期に中心体に存在する Rae1 や Nup88 と異なり、間期においても中心体に存在することを見いだしました（図 2）。Nup188 の間期における中心体での機能は不明ですが、このことから核膜孔複合体構成因子の複数の機能についてどちらが本業か決めつけるのはまだまだ早そうです。

- 1) Tanaka K. *Cell Mol Life Sci* 70: 559-579 (2013)
- 2) Varma D, et al. *Nat Cell Biol* 14: 593-603 (2012)
- 3) Itoh G, et al. *Cancer Sci* (2013)
- 4) Chatel G, et al. *Cell Signal* 23: 1555-1562 (2011)
- 5) Xu S, et al. *Semin Cell Dev Biol* 20: 620-630 (2009)
- 6) Nowak NJ, et al. *Cancer Genet Cytogenet* 199: 15-20 (2010)
- 7) Guttinger S, et al. *Nat Rev Mol Cell Biol* 10: 178-191 (2009)
- 8) Cairo LV, et al. *Mol Cell* 49: 109-120 (2013)

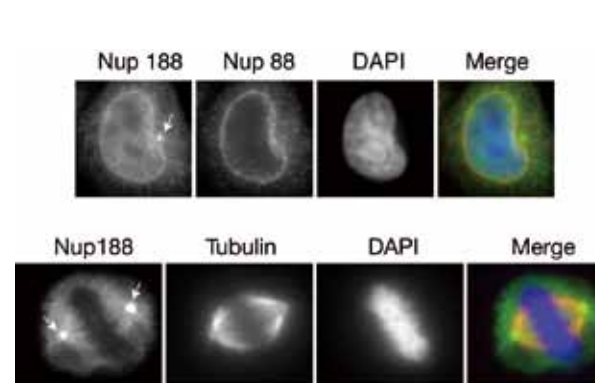
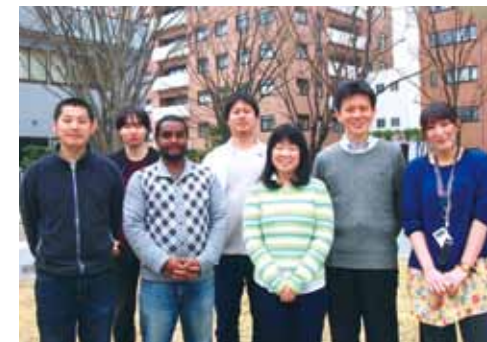


図 2 Nup188 の局在 上：間期 下：分裂期（矢印：中心体）



Lab photo
研究室のメンバー 加齢研正門にて

研究成果の紹介

1 期生の博士号取得

山田 貴富
東京大学大学院総合文化研究科

太田研究室が埼玉県和光市の理化学研究所から東京都目黒区の東大総合文化研究科に移転したのは2007年12月、東大・太田研としては1期生となる2名の大学院生が入学したのは翌2008年4月のことでした。2013年3月、彼らは5年間の大学院生活を終えてめでたく博士号を取得しました。ここで紹介させて頂く話は、その一人、山田真太郎君が修士課程入学時から博士課程3年生の冬までがんばってきた仕事についてです。

太田研のメインテーマの一つに減数分裂期に起こる相同組換え（以下、減数分裂期組換え）の開始機構の解明があります。改めて説明する必要もないかもしれませんが、減数分裂期組換えは、「ホットスポット」と呼ばれる特定の個所において、Spo11と呼ばれるタンパク質がDNA二重鎖を切断（DSB; DNA double strand break）することから始まります。真核生物の染色体DNAはクロマチン構造をとっていますので、Spo11のホットスポットへのアクセスやDSB形成がクロマチン構造の影響を強く受けることはおそらく間違いないでしょう。また、細胞が自らのDNAを切断するという非常に危険な反応を伴う以上、細胞は何らかのFail-Safeシステムを持っているはずで、それにはクロマチンも関与しているであろう、ということも想定されました。そこで、私たちはホットスポット周辺のクロマチンが減数分裂期DSB形成にどのような働きをするか、という点に注目しています。

関連する研究が始まったのは1990年代はじめです。例えば1994年には、太田教授や米国NIHのLichtenにより、出芽酵母や分裂酵母のいくつかのホットスポット周辺においてクロマチン構造が開いた状態になっていることが報告されました。また、私自身も、博士課程の学生時に染色体関連反応に大きな影響を及ぼすヒストン修飾について研究し、分裂酵母の有名なホットス

ポットade6-M26ではヒストンH3とH4のアセチル化状態が昂進していることを2004年に報告しました。いくつかのモデルホットスポットに注目したこれらの研究から、Spo11が仕事をしやすいようにホットスポット周辺のクロマチンが開いた状態になる、というモデルが考えられていました。それから数年後には、出芽酵母と分裂酵母の全てのホットスポットを正確に同定した論文が報告されましたので、上記のモデルの普遍性や妥当性をゲノムワイドに検証するのが次の課題となるのは容易に想像できました。真太郎君が太田研にジョインした2008年は丁度そのような時期でした。

彼が最初にやり始めた実験の一つは、分裂酵母のade6-M26ホットスポットでのヒストン修飾を詳細に検討することでした。アセチル化されている残基の特異性やアセチル化以外の修飾の有無などをクロマチン免疫沈降で調べようというわけです。染色体業界ではかなりポピュラーとなっているクロマチン免疫沈降ですが、修士課程から新たに参加した学生さんにとってはそれなりに難しい実験ではないでしょうか。ところが、真太郎君はほとんど苦勞することなく実験を成功させたように記憶しています。結果、ヒストンH3のリジン9が特異的にアセチル化されている（H3K9ac）ことと、アセチル化ヒストンとともに開いたクロマチンに特徴的なヒストンH3のリジン4のトリメチル化（H3K4me3）がホットスポットではどういうわけか、低くなっていることがわかりました。

そのあとは、自然な流れでChIP-chip法を用いて全染色体でホットスポットのヒストン修飾を検討することになりました（同じ研究室の久郷和人博士から基礎的な手ほどきを受けました）。いうまでもなく、ゲノムワイド解析では実験結果の処理がかなり大きなウェイトを占めますが、ここはまさに真太郎君の独壇場でした。

（図の説明）
論文筆頭著者の
山田真太郎君

Acetylated Histone H3K9 is associated with meiotic recombination hotspots, and plays a role in recombination redundantly with other factors including the H3K4 methylase Set1 in fission yeast.
Yamada S, Ohta K, Yamada T.
Nucleic Acid Res., 41: 3504-3519 (2013)



研究室に入る前から広く深く身に付けていた統計的手法を駆使して次々と修飾パターンを明らかにしていきました。わかった分裂酵母ホットスポットの一般的な特徴をまとめると、(1)ヌクレオソームの量が低い。(2)H3K9acレベルが高い。(3)H3K4me3レベルは高くない。ということになります。これまでに私たちが報告してきたことをサポートする結果と予想外の新しい結果が同時に得られたわけで、一研究者としてはその後の進展が楽しみになり、また一教員としては指導している学生さんの活躍ぶりに感心していました。

ただし、喜んでいる場合でもなく周りの研究ももちろん進展していました。2009年にはほとんどの出芽酵母ホットスポットがH3K4me3で修飾されているという論文が発表され、同じ年に真太郎君の参加したEMBO減数分裂ミーティングでは、マウスとヒトのホットスポット決定因子としてH3K4をメチル化するPrdm9が報告されていました。さらに2011年になると、マウスのホットスポットでH3K4me3が濃縮されていることも報告されましたし、分裂酵母のホットスポットでヌクレオソーム量が低いという論文が出されました。

私たちのものも含め、こうした研究は「ホットスポットのクロマチンの特徴」の解明であって「それらの組換えにおける役割」を具体的に示唆するものではありません。研究の質を上げるには、修飾の意義を明らかにすることがどうしても必要でした。そこで、ヒストンH3K9をアセチル化できないアラニンに変えた変異体の作製（分裂酵母にはヒストンH3遺伝子が3コピーある関係で、株の作製にかなり時間がかかりました。これには技術員の高屋恵美さんに非常にお世話になりました。）と解析に着手しました。複数個所での組換え率測定とDSBの検出、ゲノムワイ

ドでのRec12（Spo11の分裂酵母ホモログ）の局在、と色々調べたのです。いずれの場合も、広範に異常は見られたのですが、その程度は部分的でした。「もう少し表現型が強くてほしいかった。でも、H3K9acだけで全て決まるというのも不自然かもしれない。」等の感想を話し合いながら、「分裂酵母のホットスポットではH3K9がアセチル化されており、H3K9acと他の因子がRec12によるDSB形成を促進する。」ということをメインに主張して、Nucleic Acids Research誌に投稿したのは2012年9月でした。その後、1ヶ月間の査読と約2ヶ月間の改訂作業をへて、2013年1月、論文受理の知らせが届きました。

この仕事で、最も気になっているのはH3K9の変異体で部分的にしか異常が見られなかったことだし、これは次の課題でもあります。最も考えられる可能性としては、H3K9acと同様の役割を果たす経路が他にあるために、H3K9acの単独変異（繰り返しますが、株を作る上では3重変異です）だけでは顕著な異常を呈さない、というものです。他のモデルも考えられますし、「その修飾がホットスポットに単にあるだけで生物学的意義はない」という可能性ももちろんあります。本当のところはどうか、まだまだ膨大な量の実験と検証が必要です。

分野全体の位置付けを考えると、依然として未解決の謎は多く残っていますし、今回の論文は小さな一歩なのでしょう。ただ、研究室の立ち上げの時期から色々なことで試行錯誤を重ねつつも、着実にデータを積み重ねていった山田真太郎君が理学博士となったことは、彼自身にとって、研究室にとっては大きな一歩かもしれません。それが近い将来に確信となるよう、今後の真太郎君の活躍と研究室の進展を願っています。

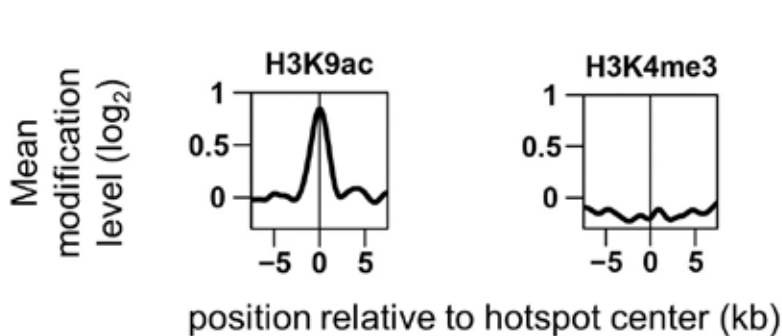


図1 ホットスポット周辺でのヒストンH3のリジン9アセチル化レベル（H3K9ac）とリジン4トリメチル化レベル（H3K4me3）（作図：山田真太郎）

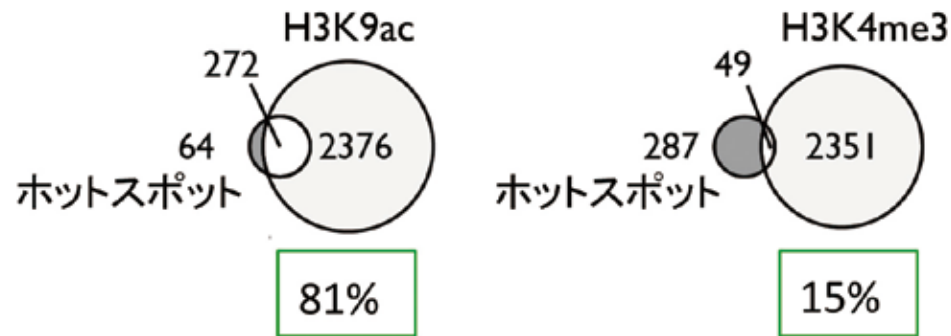


図2 ホットスポット（336カ所）とH3K9ac部位（2648カ所）またH3K4me3部位（2400カ所）の相関。全ホットスポット中で修飾の見られる割合を％で示した。（作図：山田真太郎）

研究成果の紹介

ファンconi貧血経路の中心タンパク質 FANCD2 のヒストンシャペロン活性は DNA クロスリンク修復に必要である



石合 正道

京都大学放射線生物研究センター
晩発効果研究部門
DNA 損傷シグナル研究分野

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
DNA 損傷シグナル研究分野

私達は新学術領域研究プロジェクトの一環として、早稲田大学・胡桃坂研究室とファンconi貧血（Fanconi anemia: FA）タンパク質の研究を行っており、最近その成果の一部を論文発表しましたので、ご報告します（Sato K., Ishiai M., et al. EMBO J., 31, 3524-3536, 2012）。

FA はゲノム不安定性症候群に分類される稀なヒトの遺伝性疾患であり、DNA クロスリンク（ICL）修復に欠損のある疾患として知られる。FA 患者は、骨格形成異常、進行性骨髄不全、高発がん性などを特徴とする。FA 患者細胞は染色体の異常を示し、放射線、紫外線などに弱い感受性を示すが、最大の特徴は、臨床で抗がん剤として使用されるマイトマイシン C（MMC）やシスプラチンなどの ICL 薬剤への高感受性である。

FA は最新の FANCD2=ERCC4/XPF まで、現在 16 個の原因遺伝子（FANCA, FANCB・・・）が知られており、生体内で FA 経路と呼ばれる単一の DNA 損傷応答・DNA 修復経路を構成する（図 1）。FA 経路の中心分子は FANCD2 と FANCI であり、両者は複合体を形成する（I-D 複合体）。FA 経路が活性化されると、I-D 複合体は、FA コア複合体（8 個の FA 遺伝子産物からなるユビキチン E3 リガーゼ）によりモノユビキチン化される。FANCD2 のモノユビキチン化は FANCD2 のクロマチン局在と核内損傷局所への集積（フォーカス形成）に必要なシグナルで、機能的には相同組換え（HR）と損傷乗越え複製（TLS）機構による DNA 損傷応答、DNA 修復に必須である。従来の研究から、FANCD2 の DNA 修復機能はクロマチン上で発揮されることがこれまで知られているが、FANCD2 タンパク質の DNA 修復機能の分子実体は実際のところまだ良くわかっていないのが実状である。

今回、我々は FANCD2 がヒストンシャペロン活性を持つことを見いだした。研究の発端は、共同研究者の早稲田大学の胡桃坂研究室からもたらされた。彼らはヒト HeLa 細胞からヒストン H3/H4 結合分子をプロテオーム解析で探索し、その候補分子として FANCD2 を同定した。我々は逆に FANCD2 複合体にヒストンが含まれるデータを以前得ていた（ただ私達はクロマチン画分を材料に解析しており、クロマチンに最も多量に存在するヒストンはコンタミの可能性が否定できないため、その結果をあまり本気にしていなかった）。実際にヒト FANCD2 タンパク質を精製し、ヒストン H3/H4 ピーズを用いて結合を検出すると、ヒストンとの結合が確認された。

FANCD2 のヒストン結合の汎用性を調べるため、トリ FANCD2 を 293T 細胞で発現させ、細胞抽出液を用いてヒストン H3/H4 との結合を調べると、結合が確認された。欠失変異体を用いた解析により、その活性は FANCD2 の C 末端領域（1268-1389 アミノ酸部位）に担われることを見いだした。また、精製した FANCD2 タンパク質は、*in vitro* でクロマチンの最小単位であるヌクレオソームを形成する活性をもち、その活性は上のヒストン結合活性とよく一致した。欠失変異体では FANCD2 タンパク質の構造に影響し機能欠損がおこっている可能性が排除できないため、ヒストン結合領域内の種間の保存性を考慮し、アラニン置換点突然変異体を作成した。その中で R1336A/K1346A 変異体はヒストン結合とヌクレオソーム形成活性が著減しており、FANCD2 の C 末端領域にヒストンシャペロン活性が担われるという上の結論を支持する。FANCD2 のヒストンシャペロン活性の著減する変異体は *fancd2* 欠損 DT40 細胞のシスプラチン高感受性を相補することができず、FANCD2 のヒストンシャペ

ロン活性と FANCD2 の DNA 修復活性はよく一致し、細胞内で FANCD2 の DNA 修復機能に重要であると結論される。

FANCD2 がヒストンシャペロン活性を持つならば、生細胞内でのヒストンの動態に FANCD2 が関与することが期待される。このため、ヒト HeLa 細胞に GFP-ヒストン H3 を発現させた細胞を構築し、大阪大学の木村宏研究室との共同研究で、フォトブリーチ法でヒストン分子の動態を検討した。siRNA による FANCD2 ノックダウン細胞と対照細胞を比較すると、ICL 損傷を与える MMC 非存在下では顕著な差はみられないが、FANCD2 ノックダウン細胞では MMC 処理後のヒストン H3 分子の挙動が著減するのが観察された。つまり、生細胞内での DNA 損傷依存的なヒストンの動態に FANCD2 が関与することが示された。

マウス FANCD2-FANCI 複合体で決定された立体構造モデルに FANCD2 のヒストン結合領域を当てはめると、FANCD2 の最も外側に位置する（図 2）。また、あるヒト FA 患者由来の FANCD2 変異体（ヒト R302W、対応するトリ R305W 変異体）は、ヒストン結合とヌクレオソームアセンブリー活性が低下し、*fancd2* ノックアウト細胞のシスプラチン相補性が弱いことが判明した。すなわち、ヒストンシャペロン活性が FANCD2 の DNA 修復機能に重要であり、かつ FA の病態に寄与していると考えられた。なお、このアミノ酸残基は図 2 のヒストン結合領域近傍に位置する。また、FANCD2 タンパク質と強固な二量体を形成する FANCI タンパク質自身は活性を示さないが、FANCI は FANCD2 のヒスト

ンシャペロン／ヌクレオソーム・アセンブリー活性を促進させる効果を示した。

以上の結果は、FANCD2-FANCI が DNA 修復におけるクロマチン動態を直接制御することを強く示唆している。クロマチン上でモノユビキチン化 FANCD2 は FAN1 ヌクレアーゼ、および SLX4/FANCP をリクルートすることが知られている。SLX4 には SLX1, ERCC1-XPF/ERCC4/FANCD2, Mus81-Eme1 などのヌクレアーゼが結合している。ICL 修復では、ICL の切り出し（incision）、裏返し（unhooking）、2 本鎖 DNA 末端からの 1 本鎖 DNA の削り込み（resection）など異なる DNA 形状に対する複数のヌクレアーゼが必要である。ヌクレアーゼの反応には方向性があり、FANCD2 のヒストンシャペロン活性は、ヌクレアーゼを正しいストランドで働かせる役割に寄与する可能性がある。また、FANCD2 の下流には HR が働く。このため、RAD51 HR 装置が働くために DNA 損傷領域からヒストンを外す（eviction）、交換する（exchange）可能性も想定される。

今後クロマチン動態制御の結果としてどのような分子機構が発動・制御されるのか、その実体を明らかにしていきたい。

なお本研究は胡桃坂研究室の佐藤浩一大学院生（当時、現在助手）、胡桃坂仁志教授らの活躍と、数多い共同研究者の方々の貢献により成り立ったものです。胡桃坂先生、佐藤先生と共同研究者の皆さまに感謝いたします。

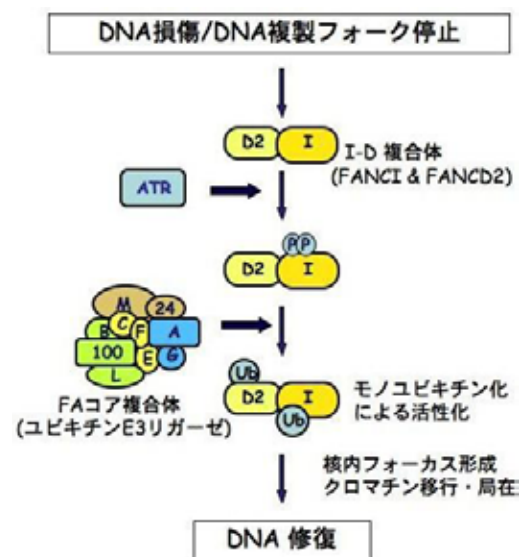


図 1 FA 経路

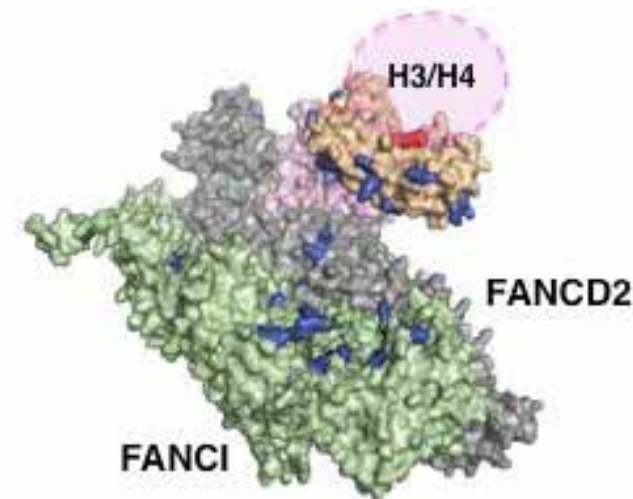


図 2 FANCD2 のヒストン結合領域

研究成果の紹介

遺伝子の並び順の進化と非コード DNA

杉野 隆一

総合研究大学院大学 先端科学研究科
印南研究室
(現所属：ウィスコンシン大学マディソン校)



Natural selection on gene order in the genome reorganization process after whole-genome duplication of yeast.
Sugino PR, Innan H.
Mol Biol Evol., 29: 71-79 (2012)



生物の遺伝情報は細胞核内の染色体と呼ばれる高分子に含まれており、その総体はゲノムと呼ばれる。遺 伝情報の単位としては、『遺伝子』という言葉がよく用いられる。その情報は、アミノ酸配列だけでなく、それがいつどこでどれだけの量を生産するのをも含んでいる。 遺伝子の数は生物ごとに大きく異なり、真正細菌では～ 4000 個、ハエで 14000 個、ヒトで 30000 個ほどにもなる。

本稿では、この遺伝子の並び順がどのように進化をしてきたのか、という問いに答える為に行った我々の研究を紹介する。遺伝子のゲノム上での並び順はランダムではない。その極端な例は、オペロンである。オペロンとは真正細菌と線虫の一部のゲノムで確認される転写機構であり、一度に複数の縦続きの遺伝子を転写するメカニズムである。そのためオペロン内の遺伝子は同時期に同量、発現することになる。必然的に、ひとつの オペロン中の遺伝子群は、機能的に深い関係にある。たとえば、大腸菌で発見されたラクトースオペロンは 3 つの遺伝子からなる。これらの遺伝子は、同時期に同量発現することにより、より効率的に機能を果たせる。真核生物においても、オペロンではないが、同時期に発現する遺伝子がゲノム上の特定の場所に固まって存在することがあることが知られている (Hurst 2004)。

本研究ではパン酵母 *Saccharomyces cerevisiae* をモデルに用いた。パン酵母を用いる大きなメリットは、およそ 1 億 5 0 0 0 万年前にゲノム倍加を経験したという事実である (図 1; Wolfe and Shield (1997))。ゲノム倍加とは、文字通りゲノムが 2 倍になる現象で、ゲノム倍加直後は遺伝子の数が 2 倍になる。パン酵母の場合元々およそ 5000 あった遺伝子が 2 倍の 10000 になったと考えられる。酵母のケースでは、その後大規模なゲノム再編成を起こしながら遺伝子の数が減っていき、現在では 5600 個ほどの遺伝子となっている。この過程で遺伝子の並び順は大きく変わった。遺伝子の並び順は小さなタイムスケールではほとんど変化しないため、これは貴重なデータである。

本研究では、パン酵母の隣同士の遺伝子ペアに着目して調べた。まず、パン酵母の隣同士の遺伝子ペアがどのように進化してきたのかをみていこう。パン酵母では過去のゲノム倍加およびその後の遺伝子欠失により多くの遺伝子が新しい遺伝子を隣に持つようになった (図 1)。パン酵母のゲノム進化では、1～2 遺伝子単位の欠失がメインのパターンだと考えられている (Byrnes et al. 2006)。ここではゲノム倍加以前から隣同士のペアが保存されているペアを conserved ペア、ゲノム倍加後に新しく生じたペアを new ペアと呼ぶことにする。ゲノム倍加を経ていないゲノムとパン酵母のゲノムを比較することによりどの遺伝子ペアが比較的新しくうまれたペアなのかを同定することができる。 これら二つのグループを比較することにより、ゲノムの進化がどのような自然選択によっておこってきたのかを調べることができる。パン酵母のゲノムでは conserved ペアが 2657 対、new ペアは 1595 対生まれている。隣同士の遺伝子ペアの進化の特徴を抜き出すため、もう一つカテゴリーを導入する。それは遺伝子の転写の向きである。二つの遺伝子がお互いに外側に転写するペア (head-to-head) を divergent、同じ方向に転写するペア (head-to-tail) を tandem、逆方向に転写するペア (tail- to-tail) を convergent と呼ぶ。これらのカテゴリー間では共発現パターンが異なることが知られている。特筆すべきは、divergent は共発現に有利なペアだと考えられることである。divergent では遺伝子間領域に 2 つの上流制御領域が存在することになっている。そのため、二つの遺伝子を同時に制御できるのであれば、共発現が有利な遺伝子にとって好ましい状況だと考えられる。実際に酵母近縁種の進化をみたときに、共発現が高い遺伝子ペアは長い間保存されていることが知られている (Kensche et al. 2007)。

表 1 に、それぞれのカテゴリーの特徴をまとめた。期待通り divergent は特徴的な進化を遂げている。ゲノム再編成がランダムであったなら、新しいペアのうち divergent と convergent の割合は同程度になるはずである。実際に conserved の方は大きな違いは見られなかった (28.3% vs 27.4%) が、new に着目し

たときにその比率は大きな違いがあった (22.0% vs 27.3%、 $P < 0.0001$)。このことは、新しくうまれたペアで divergent の数が抑えられていることを示唆する。また、遺伝子間領域の長さに着目したとき、divergent は他と比べても増加幅が大きかった。tandem および convergent ペアでは conserved と new を比べたときに 100bp ほど遺伝子間領域が長くなっている。一方 divergent ペアではその増え幅は 300bp であり、これは他のふたつと比べても格段に大きい ($P < 0.0001$)。さらに共発現パターンに着目したとき、divergent では遺伝子の共発現が抑えられていた。

この結果は分子生物学的にはどのように説明されるのだろうか？パン酵母の豊富な実験データによりその考察が可能になる。NFR(nucleosome free region)に着目した。ヌクレオソームは、ヒストンに DNA が巻き付いた形の複合体であり染色体の構造上の安定性に貢献している。NFR とは DNA 配列のうちヒストンに巻き付いていない領域のことであり、遺伝子の転写はこの領域に RNA ポリメラーゼ II が取り付くことによりはじまる。また divergent ペアではひとつの NFR が両方向の遺伝子を転写することも実験により証明されている (Xu et al. 2009)。ここで仮説がたてられる。

『new divergent ペアでは隣の遺伝子との干渉は遺伝子発現において不利であるため、お互いに干渉をしないように進化してきた』。

このような遺伝子間の干渉は transcription interference と呼ばれ、転写の効率を下げると考えられている (Shearwin 2005)。もし新しい divergent ペアの transcription interference が有害であるなら、そのようなペアでは複数の NFR をもつてであろう。この仮説を検証するために、遺伝子ペアと NFR の数の関係を調べた (表 2)。この表から遺伝子間領域の長さで共発現パターンに影響を与えているのは NFR であることがわかる。すなわち、

表 1. 出芽酵母の遺伝子ペアにおける共発現性と遺伝子間距離の比較

CDS data	Number of adjacent genes (Proportion)			Intergenic distance (in bp)			Co-expression (r)		
	Conserved	New	Total	Conserved	New	difference	Conserved	New	difference
Divergent	751 (28.3 %)	351 (22.0 %)	25.9%	581.85	967.37	385.52	0.235	0.187	-0.047
Tandem	1179 (44.4 %)	809 (50.7 %)	46.8%	487.20	613.01	125.81	0.162	0.158	-0.003
Convergent	727 (27.4 %)	435 (27.3 %)	27.3%	249.42	333.52	84.10	0.206	0.203	-0.002

表 2. NFR (nucleosome free region) の数と共発現性、遺伝子間距離の関連

		One NFR			Two NFRs		
		Number of genes pair	Coexpression (r)	Intergenic distance (bp)	Number of genes pair	Coexpression (r)	Intergenic distance (bp)
Divergent	Conserved	286	0.280	339.46	69	0.225	637.52
	New	69	0.295	345.04	42	0.186	603.02
Tandem	Conserved	411	0.167	363.42	65	0.125	589.89
	New	279	0.180	346.33	40	0.120	609.43
Convergent	Conserved	446	0.211	216.08	3	-0.126	570.33
	New	232	0.216	262.47	6	0.160	506.5

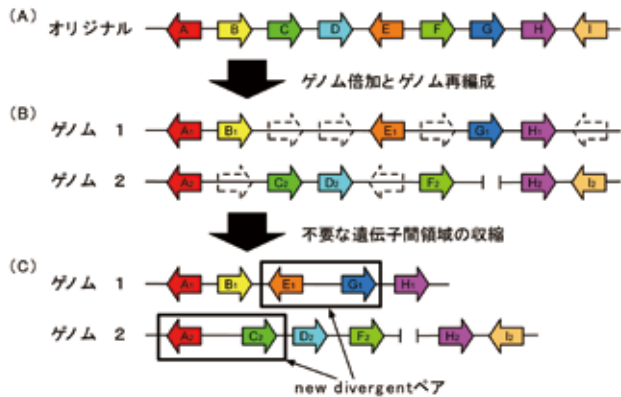


図 1 パン酵母におけるゲノム倍加の進化モデル。各矢印は機能を持った遺伝子を表す。(A) ゲノム倍加前の染色体。(B) ゲノム倍加後のゲノム進化。白抜き矢印は偽遺伝子を表す。重複している遺伝子の大部分は偽遺伝子化を経てゲノム中から取り除かれる。(C) ゲノム倍加から十分な時間が経った後のゲノム。不必要に長い遺伝子間領域は欠失によりゲノム中から取り除かれる。

「大阪から東京へ」

菱田 卓 学習院大学大学院自然科学研究科生命科学専攻

数ヶ月前に中山先生よりコラムの寄稿を頼まれてから、なんとかなるかと思いつつ、とうとう締め切り間際になってしまいました。何を書こうか？と考えてはみたのですが、全く思い浮かびません(汗)。ということで、中山先生に続いて「地元考第二弾！」、現在住んでいる東京と2年前まで住んでいた大阪について書いてみようと思います。大阪大学微生物病研究所(微研)から学習院大学理学部へ移ったのが2年前の3月末で、その年の3月

11日に起こった東日本大震災から2週間後ということもあり、まだ混乱が続いている時期でした。大阪から東京に来て変わったことはいろいろとあります。微研にいた頃には学部とのつながりがほとんど無かったため、こちらに来てからの1年は講義や実習の準備でかなり大変でした。もう一つ大きく変わったことは、通勤スタイルです。大阪では、自宅からのアクセスの関係で通勤には車を利用していました。微研は北摂と呼ばれる新大

阪駅から北へ車で30分程度のところにあり、すぐ横に万博記念公園があります。通勤ルートは緑が多く道路幅も広いので、車を運転するには最適なところですが、毎日同じルートを使って通勤していると、当然のことながら周囲の景色に慣れてしまい意識しなくなります。しかしながら、この長年通い慣れた道の途中に必ず意識して見てしまうものが1つありました。それは万博記念公園内にある太陽の塔です。1970年の日本万国博覧会の際に岡本太郎氏が制作した高さ70mの巨大な建造物（シンボル）で、周囲に高い建物がなく公園の木々に囲まれた中にあるため、まるでウルトラマンに登場する実物大の怪獣のような異様な存在感があり、この非日常的な景色について見入ってしまいます。私は、芸術には疎い人間なのでよくわかりませんが、毎日見ても飽きないというこの感覚が芸術作品の持つ魅力なのかもしれません。天候を気にする必要がないところや時間の融通が利くところなど、自動車通勤に多くのメリットを感じていたのですが、一つだけ、それも深刻な欠点があることに最近ようやく気がつきました。長年に渡りお気楽な通勤を続けた結果、運動不足による足腰の弱体化が知らぬうちに私の体を蝕んでいたようです。その結果、阪大の最後の数年は酷い腰痛に悩まされました。学習院大学は山手線目白駅のすぐ横にあるため、こちらに来てからは電車通勤をしています。一日の乗降客数日本一（おそらく世界一）を誇る新宿駅を経由するルートは、電車通勤の素人にとってはかなり大変です。それでも、こちらに来てから腰痛がうそのようになくなったので、これは過酷な電車通勤の恩恵かもしれません。さて、東京に引っ越してきてから2年が経ちました。私は、大学生の時に東京で一人暮らしをしていたのでこれで2回目の東京です。人の多さや新宿の高層ビル群などは昔の記憶とあまり変わりがないのですが、今回住んでみて初めて気がついた所もいくつかあり



ましたので、そのうちの2つについて述べたいと思います。

1) 整備された公園

今回、二度目の東京暮らしで感じたことは東京には広い公園がたくさんあるなあということです。大阪の場合、すぐ近くに能勢や生駒などの山々があるので単純に数の比較はできませんが、東京の公園（特に23区内）の印象は、非常に良く整備されているということです。私の家の近くにも大きな公園があり、サイクリングやジョギングコースの他、芝生広場、小川や遊具などがバランスよく（つまり人工的に）配置され、銀杏や桜の並木道や花壇など、季節毎に景色を楽しむ工夫もされています。大人ならジョギングや芝生の上で読書などをして1日のんびり過ごすことができます。子供たちもサッカーをしたり遊具で遊んだりとなんかにも楽しそうですが、なんかもの足りないというかちょっとした違和感を感じる時があります。何度か訪れているうちに、たぶんそれは“整備されていないものがない”ということだと感じるようになりました。私が子供の頃に遊んだ公園には、怪しげな雑木林やザリガニがいそうな汚い池などがあり、遊具で遊ぶよりもそういったところを“探検”するのが楽しかった思い出があります。また、そのような所は外からは見えないので、ちょっとした秘密基地のようなワクワク感もありました。つまり、整備されていない場所こそが公園を何度来ても飽きない面白い場所にしていたのだと思います（これを非コードと絡めるのはかなり強引なのでやめておきます）。東京の広い公園にも木々が生い茂っているところはあるのですが、死角となるような場所ができないように意図的に配置されているように感じます。整備されていない所や人目につかない所は事故や犯罪の原因となりうることを考えると、これが公園の究極の姿なのかもしれません。そのような視点から東京の公園を眺めると、子供



を安全な遊具や常に目の届く広場で遊ばせながら、大人たちが自由にくつろぐことができる大人が主役の場所のように思えてきます。大人側の私としては別に不満はないのですが、たまには人の手が加えられていない山や川もいいなあと感じることがあります。

2) 太陽の塔に代わるもの

先に述べたように、大阪で一番心に残っている建造物は太陽の塔です。つい見入ってしまう建造物、そんなものが東京にはあるのだろうかと考えてみました。たとえば東京スカイツリーは東京タワーに代わる東京のシンボルになりつつあるようですが、遠くから見るスカイツリーは遠近法的な効果で周辺のビル群に埋もれてしまい心惹かれるということはありません。一方、東京に来て最初に驚いたことは、“富士山が見える”ということでした。学生の時、東京から富士山を見た記憶がないのでなおさらです。私の家は区内のごみごみした中にあるのですが、それでもいくつか富士山をはっきりと見ることのできる場所があります。特に自宅近くにあるホームセンター屋上の駐車場から見える富士山が私のお気に入りです。また、国土交通省は関東地方で富士山の良好な眺望が得られる地点を関東富士見100景として発表しており、東京は16カ所が選定されています。幸

運なことにそのうちの1カ所が自宅のすぐ近所にあります。三島にある遺伝研から見える富士山に比べればかなり小さいですが、それでもビルのはるか向こうに見える富士山には圧倒的な存在感があります。つい最近、富士山がユネスコによる世界遺産へ登録される見通しとなったといううれしいニュースがありました。興味深いのは、富士山を世界自然遺産ではなく世界文化遺産として登録するという点です。これは、古くから信仰や芸術の対象となった文化的な価値が認められたということらしいです。つまり、富士山は太陽の塔のような建造物ではありませんが、芸術作品としての価値が十分にあると考えてよさそうです。これからも、太陽の塔に代わるこの非日常的な景色を楽しみたいと思います。

「現代トイレ考」

加納 純子 大阪大学・蛋白質研究所

「2階の女子トイレ、いいだろう？君たちのために〇百万円かけて改装したんだよ。」これは、私の前所属の研究室が京都大学生命科学研究科に移動した翌日に、当時の研究科長であったY先生からかけられた言葉です。当時、前所属研究室は女性の比率が高かったため、特別な配慮をいただいたようです。研究室のすぐ近くの女子トイレには、他の女子トイレにはない、美しいタイル壁、ピカピカの二つの洗面台、とても大きな鏡、最新型のウォシュレット付き洋式トイレがありました。これまでの私の40年間の人生の中で、男性から女子トイレについて堂々と話されたのは、これが初めて最後です。

日本では、風呂やトイレには神様がいると考えられており（そういえば、数年前に「トイレの神様」という歌が流行りました）、風呂・トイレは昔から日本人の心の大きな部分を占めています。それだけでなく、日本は世界最高峰の風呂・トイレ技術を持っています。昨年映画化されて大ヒットした「テルマエ・ロマエ」では、日本の技術がいかに素晴らしいかが描かれました。日本人の風呂・トイレを愛する心と高い技術力の相乗効果により、近年、日本の個人宅の風呂・トイレはどんどん進化しました。しかし、残念ながら、公共の場のトイレは長い間進化から取り残されてきました。駅のトイレの悲惨さは言うまでもなく、最近までトイレトペーパーすらないトイレが多かったようです。今回は、大学や研究所のトイレについて述べたいと思います。

私が学生の頃は、大学のトイレも、駅のトイレと同様、かなり悲惨でした。私が通っていた東京大学では、女子の比率が低いということで、建物に一つしか女子トイレがない場合が多く、そのほとんどが不人気な和式トイレで小汚い、という状況でした。きっと男子トイレも小汚かったのでしょう。私の指導教官であっ

たY先生が「こんなトイレだと、海外からのお客さんを案内できない」と嘆いておられたのを思い出します。快適なトイレに執着が強い私は、よりよい環境のトイレを求めてキャンパス内を探索し、ある日、総合図書館の2階の女子トイレがベストであることを突き止めました。それ以来、時間に余裕がある時は、自分の研究室から徒歩5分程の総合図書館のトイレに通いました。今、男性の多くの方は、「うわっ、大袈裟な、」と思われるかもしれませんが、私のように「多少時間がかかって快適なトイレに行きたい」女性は決して少なくないというのが事実です。ここまで書いたところで、周りの男性にアンケート調査したところ、100%の男性が「トイレにそれほど思い入れはない」と答えてくれました。女性にとってトイレの快適さは男性の何倍も重要なのです。これこそ「性差」ではないでしょうか。私は「男女共同参画は女子トイレから」と考えています。

20世紀までは悲惨の極みだった大学のトイレも、21世紀になって、建物増築・改築とともにかなり改善されてきました。しかし、比較的古い建物には、時代遅れのトイレがまだたくさん残っています。私は現所属で独立ラボを構える前、就職活動の過程で多くの大学、研究所のトイレを経験しました。面接の前は、男女を問わず、ほとんどの人が面接会場の近くのトイレを使います。用を足すだけでなく、身だしなみのチェックをする人も多いでしょう。私の場合、直前にコン

タクトレンズを装着する作業をします。しかし、審査側の方から事前にトイレの場所を教えてもらった経験は皆無であり、「いやあ、私は男なので〜、女子トイレの場所は知りませんね、あはは」と言われたこともありました。さらに、鏡も洗面器の排水口栓もない場合があって、コンタクトレンズを付けられないまま面接に臨んでしまったこともあります（審査員の厳しい顔がリアルに見えない分、緊張しないというメリットもあり）。また、清掃が行き届いていないトイレに入って、面接前に気分が滅入ってしまい、落選を予感したことも少なからずありました。審査する側からすると、「トイレのことまで気を配っている余裕がない」ということなのかもしれませんが、「よりよい面接のためにはトイレがとても重要」と私は思います。

トイレは本来の目的を果たすためのだけの空間ではありません。私の場合、どういうわけか、洋式トイレにゆっくり座っていると、実験プランが次々と頭に湧いて出てくるのです。アイデアを忘れてしまうのが嫌で、トイレトペーパーにメモをしたくなる時もあります。私にとって、トイレは仕事場の一部と言ってもいいでしょう。汚いトイレだと、そういうわけにはいきません。最近のデパートの女子トイレは、とてもきれいで広く、眺めも抜群というものが増えてきています。大学、研究所においてもトイレ環境が少しずつでも良くなっていくことを望んでやみません。

山の畑通信 2
「ジャコウアゲハと群淘汰」

中山 潤一 名古屋市立大学システム自然科学研究科

前号のニュースレターでは、名古屋に初めて住む人の目線で、身の周りで気がついたことを紹介させていただきました。幾人の読者からは、賛同のコメントをいただきましたが、中には「名古屋に阿る感想ばかりでつまらん」という名古屋で育ったK先生からの厳しいコメントもありました。住居の移動でも勤務先の異動でも、どちらも元いた場所との違いが鮮明に写り、最初は「マイナス面」ばかり意識される様な気がします。ただし、しばらく住んでいるとだんだん前の場所とは異なる「プラスな一面」も見えてくるように思います。

私が以前いた研究所は、島（といっても人工の埋め立て島）に立地していたせいか、自然を意識する機会が少なかったように思います。特に建物の6階という高さのせいもあって、研究室の中で虫を目にする機会は減多にありませんでした（壁を隔てた別の部屋には、赤い目をしたハエは沢山いました）。現在私が所属する研究科は「山の畑キャンパス」と呼ばれるところにあります。このキャンパスには、以前の研究所とは異なり自然がとても身近にあります。桜をはじめ四季の花々をキャンパス内で見ることが出来ます。手間とお金をかけて植え替えられているような花ではなく、季節になると自然に咲くような類のものが多いです。また、このキャンパスでは昆虫を目にする機会がたくさんあります。もちろん、遺伝子組換え施設としてきちんと管理されているはずの実験室で、小ハエやクモを見つけて閉口することもあります。まあ自然が身近にあり、築40年以上の老朽化した建物のためでしょうから仕方ありません。

昨年の冬から秋にかけて、草地から大学の建物の壁めがけて移動する蝶類の幼虫（いわゆるイモムシ）がかなり頻

繁に観察されました。彼らはどうも同じ種類の幼虫らしく、垂直な壁の適当な場所でサナギになって冬を越していたようです。私の研究室がある建物の入り口付近には、ぱっと数えただけでも20〜30くらいのサナギを見ることが出来ました（写真1）。冬の間彼らの存在をほとんど忘れかけていたのですが、この春になり、それらのサナギが一斉に羽化し出すと、その正体が「ジャコウアゲハ」であることが分かりました（写真2）。

いくら自然に恵まれているとはいえ、なぜここまで群生しているのか、ネットで簡単に調べて見ると、ジャコウアゲハの幼虫は「ウマノスズクサ」と呼ばれる草を主食としているらしく、確かに近くの草地には、ヒョロツとしてスベードのような形の葉を持つ草を見つけることができます（写真3）。そもそもこのウマノスズクサが群生し、適度に草刈りをされる程度で維持されているため、それを主食とするジャコウアゲハもきちんと生育し、それ相応の個体数が維持されているのでしょう。分子生物学という、ある意味実験室にこもりがちなる生物学に携わっていますが、自然と生物のつながりを身近に見て納得することが出来るという意



写真1. 研究科の建物の外壁で越冬したサナギ

味で、このキャンパスの良さに気づかれました。

ところで、このジャコウアゲハでネットを検索していたときに目にしたのが「群淘汰」という言葉です。はて？と読み進んでいくと、そもそもジャコウアゲハはとても繁殖力が強い種で、周囲のウマノスズクサを食べ尽くすと共食いをする、またサナギになる前の幼虫はウマノスズクサの茎を切って他の幼虫が食べられないようにするなどの現象が観察されるそうです。一見するとこれらの現象は、単に個体の利己的な振る舞いのように見えますが、生物群として考えると、増えすぎないよう



写真2. 羽化したジャコウアゲハ

に群の個体数の調節に寄与しているのでは、というような考えもあったそうです。

専門外なのでここからはネット検索での「半端な知識」でしかないのですが、「群選択」あるいは「群淘汰」という考えは、生物の利他的な行動を進化的に説明するために出された説であり、「自然選択は群や群れの間に最も強く働き、利他的な振る舞いをする個体が多い集団は存続しやすい」という概念に基づいて考え出されたものだそうです。利他的な振る舞いとしては、例えばプレーリードックなどのように、集団の中の個体が、自身のリスク認識しながら集団の監視役をすとか、ハチやアリなどの社会性昆虫の階級などが良く知られています。ただし、現在ではこれらの一見利他的に見える振る舞いは、血縁や遺伝子自身の利益という視点から考えると説明が可能なために、群選択という説は下火になってしまっているようです。

私が大学生の時に、リチャード・ドーキンスの「利己的な遺伝子」を読んで、遺伝子の利益を中心として議論する進

化生物学にいたく感心したのを覚えています。キャンパスを優雅に舞うジャコウアゲハを調べるうち、群淘汰、利己的な遺伝子につながるとは思っていませんでした。利己的という観点で、私たちが本領域で取り組む非コードDNAを見てみると、これもまた複雑な問題だと考えさせられます。いわゆるタンパク質をコードしない単純な反復配列が増幅し、トランスポゾンがゲノム上を縦横無尽に飛び回るのには、利己的な側面が多分にあるように思われます。ホストである生物は、こ



写真3. ウマノスズクサとジャコウアゲハの幼虫

の利己的な非コードDNAの振る舞いをただ傍観しているのか？あるいは、そこにはゲノム進化を促進する契約関係のようなものが隠されているのか？

この興味深い問題、そうそう簡単に答えが出るようなものではないですが、今回改めて自分たちの研究のスタート地点を確認させられたような気がします。自然に囲まれたこのキャンパスで思索しつつ、今後の研究で解明していきたいと考えています。

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

2013年	8月	国際シンポジウム「インターメアと進化」 (担当: 印南・梶川・小林)
	8月	第5回領域会議 (担当: 印南)
2014年	1月	国内ワークショップ「インターメアによる染色体制御機構」 (担当: 太田・菱田)
	2月	市民公開講座「ゲノムの調べ」(担当: 小林・須賀・有吉)
	4月	第2期公募班員の決定
	7月	第7回領域会議 (担当: 舩本)
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)
	7月	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)
	3月	第10回領域会議 (担当: 小林)

(実施月は目安)

国内版 3R ワークショップに関するご案内

(仮題: DNA 複製・組換え・修復ワークショップ)

立夏の候、皆様にはいよいよご清栄のこととお慶び申し上げます。今年度秋に開催予定の国内版 3R ワークショップの開催概要についてご案内いたします。何かとご多用とは存じますが、ご予定表に組み込んでおいて頂ければ幸いです。

開催概要	
日 時	2013年11月20日(水)～22日(金) 昼頃まで
会 場	ホテルニュー水戸屋 (http://www.mitoya-group.co.jp/)
住 所	〒982-0241 宮城県仙台市太白区秋保町湯元字薬師 102
T E L	022-398-2301 FAX : 022-398-2242
アクセス	JR 仙台駅より送迎バスの運行を予定しております。

内容としては、DNA 複製・組換え・修復の各分野からの発表に加えて、ゲノム安定性維持に関わる様々な領域からの発表も念頭に置いたプログラムを考えております。大学院生、ポスドク等の若い研究者を含めた皆様方の積極的なご参加を期待します。夏頃に改めて演題登録及び参加申し込みのご案内をお送り致します。また、皆様方の身近で本ワークショップにご興味をもたれそうな研究者がいらっしゃれば、是非ご連絡頂けると助かります。本ワークショップにてお会いできますことを心よりお待ち申し上げます。

平成 25 年度
DNA 複製・組換え・修復
ワークショップ実行委員会
岩崎博史(東京工業大)
和賀 祥(日本女子大)
菱田 卓(学習院大)

編集後記

今回も何とか編集を終えることができました。特に原稿料を出せるわけでもないのに、原稿を寄稿していただいた領域関係者には本当に感謝しています。ところで、最近自分の身の回りでは何かと「数値」に振り回されているような気がします。例えば、インパクトファクター、*h* インデックス、はたまた自分の講義に対する学生の授業アンケートの評点から体脂肪率まで。「あなたの科学的貢献度は～です」、と *h* インデックスの数値をみせられても、なんとなくすっきりしないのは、論文として発表するまでの過去の苦勞の数々が、数字一つで表すことはできないような気がするからかもしれません。数値で表すことの利点はもちろんありますが、数値で表せないものをどう評価するか、今後のサイエンスの課題の一つかもしれません (J.N.)。

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）

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 4 号

2012 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.cdb.riken.jp/cmd/ncDNA.html>