

特集

遺伝情報の複製と利用の最前線

遺伝情報の複製と利用の新展開

東京理科大学 理工学部 応用生物科学科 准教授 まえざわ そう 前澤 創

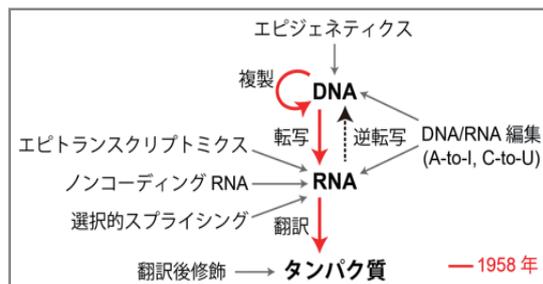
はじめに

生命体が生命活動を営むための遺伝情報は、A, G, C, T という 4 つの文字の並び（塩基配列）としてゲノム DNA に書き込まれている。ゲノム DNA は、ヒストンと呼ばれる球状タンパク質複合体に巻き付いてヌクレオソームを形成し、これが数珠状に連なることでクロマチンを形成して細胞核内に収納されている。細胞が増える時には、ゲノム DNA は前もって正確にコピー（複製）され、新たに作られる細胞に分配される。DNA 複製過程で生じるエラーの蓄積が、がんや神経変性疾患などの病気の発症や、老化の進行につながる。DNA 複製研究は、30 年前の分子生物学の絶頂期より今もなお活発に進められているが、近年の次世代シーケンサー（NGS）を用いたハイスループット解析の発展により、複製開始反応の空間的制御や進行状況を詳細に捉える新たな展開へと向かっている。DNA 複製

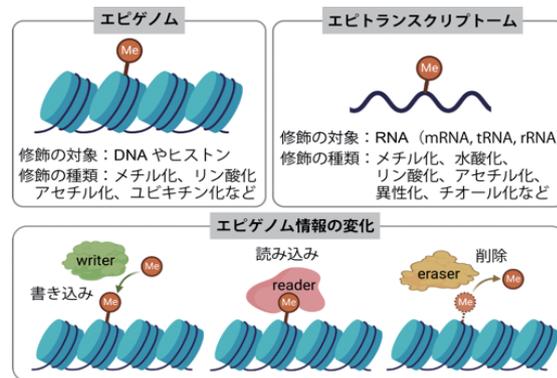
は、遺伝情報を短時間でコピーするために、DNA 上の多くの場所から開始するが、複製開始のタイミングはクロマチン構造や DNA 自身がつくる高次構造体「G4 構造」によって制御されていることが明らかになってきた（正井の稿）。

ゲノム DNA に書き込まれた遺伝情報のうち、必要な情報を RNA に写し取り（転写）、それを核外に運んで様々な分子装置を使ってタンパク質が作られている（翻訳）。この「遺伝情報が DNA から RNA を経てタンパク質へと流れる」という概念が、1958 年にフランス・クリックによって提唱された「分子生物学のセントラルドグマ」である。今日までに様々な例外が発見され、このタンパク質合成にいたる遺伝情報の読み出しと実行の過程には多くの調節機構が存在することが明らかになっている【図 1】。プロモーター（遺伝子発現の ON/OFF を決めるスイッチのような機能）やエンハンサー（遺伝子発現の強弱を調節するボリュームのような

機能)のDNA配列が同定され、それらのDNAに特異的に結合して転写を制御するタンパク質(転写因子)が数多く発見されている。このような基本的な転写調節機構は、あらゆる生物に共通する普遍的な概念として用いられている。



【図1】分子生物学のセントラルドグマと、関連する調節機構



【図2】エピゲノムとエピトランスクリプトーム

遺伝情報を読み出す仕組み

プロモーターやエンハンサーのDNA配列や転写因子等の制御因子による遺伝子発現の制御機構が明らかになりつつある一方で、エピジェネティクスと呼ばれるDNAやヒストンへの化学修飾による、塩基配列の変化を伴わない遺伝子発現制御に関する知見も蓄積してきた。DNAやヒストンが化学修飾されることにより、クロマチン構造や、制御因子群の標的遺伝子への集積に変化が生じることで、遺伝子発現のON/OFFや強弱が調節される。生体の組織・臓器を構成する細胞はいずれも同じゲノムDNAを有しているが、個々の細胞はエピジェネティックな制御機構により遺伝情報の厳密な発現制御を受けている。その結果、細胞ごとに読み出される遺伝子情報の組み合わせが異なることで、多様な細胞機能を生み出す。エピジェネティクスは、個体発生、細胞分化、生殖(前澤の稿)、神経、免疫(伊川の稿)や寿命など複雑な生命現象の解明につながるだけでなく、再生医療の調整や評価、および病気の理解と診断・治療への利用が期待されている。

読み出された遺伝情報の調節

細胞の遺伝子発現は転写調節だけで成り立つわけではなく、転写後制御と呼ばれる、RNAの調節機構が豊富に存在しており、重要な役割を担っている。転写により遺伝情報がRNAに写し出された後、RNAは様々な修飾を受けて成熟し、はじめてその本来の機能を発揮する。RNA修飾の同定法や機能解析の技術向上により、現在までに160種類を超えるRNA修飾様式が様々な生物種から発見されている。このような修飾をエピゲノムと対比して、エピトランスクリプトームと呼ぶ【図2】。エピトランスクリプトームで見ら

れる修飾もエピゲノムのように、栄養状態の変化、病原体感染、精神ストレスなどの環境変化の影響を受ける。個体発生、免疫制御、がん、肥満や精神疾患との関連が報告されており、バイオマーカーや創薬ターゲットとして注目を浴びている。ゲノムDNAに記録された遺伝情報は、転写後修飾の一つであるRNA編集によって「編集」、すなわち異なる遺伝情報に書き換えられる(櫻井の稿)。これまでに、ウイルスや原生動物、植物、動物などでRNA編集が起きていることや、細胞の核内だけでなく、ミトコンドリアや色素体でもRNA編集が生じることが分かっている。ヒトで最も高頻度で起きているRNA編集はアデノシンからイノシンへの編集(A-to-I編集)であり、ゲノムDNAと転写産物の比較解析により、300万カ所のA-to-I編集が見出されている。現在までに、複数の疾患関連遺伝子が、A-to-I編集されていることが示されており、RNA編集の異常と疾患との関連も徐々に解明されつつある。

おわりに

遺伝子の機能や発現制御機構の解明が進み、遺伝情報を人為的に操ることが可能になっている。1970年代より広まった遺伝子組換え技術は、基礎研究だけでなく、様々な産業分野で利用されてきた。現在ではゲノム編集技術「CRISPR-Cas9システム」も世界中の研究室で使われている。遺伝子組換えは、別の生物から取り出した遺伝子を導入して細胞に新たな性質を付け加える技術である一方、ゲノム編集は、ゲノムを切断し、突然変異を起こさせることにより、その生物に元からある性質を変化させるものである。最近では、細胞融合とゲノム編集を組み合わせ、異種細菌間の大規模なゲノム組換えを生じさせる技術の開発や、植物細胞の特徴を有した動物細胞の創製に利用されている(青木、松永の稿)。