

遺伝子の転写反応を区切る壁は意外なタンパク質

白髭 克彦

ヒトゲノムに含まれる2～3万個もの遺伝子が秩序立てて転写されるために、染色体上にはインシュレーターとよばれる区切りが存在すると考えられている。この区切りの実体がコヒーシンというタンパク質であるらしいことが突き止められた。東京工業大学大学院の白髭克彦教授が、オーストリアの研究グループと共同で発見したもので、*Nature* 2月14日号¹に発表された。白髭教授に研究の経緯や意義などについて話を聞いた。

染色体を束ねるタンパク質は、染色体を区切る働きもしていた

Nature Digest — コヒーシンはどんなタンパク質ですか？

白髭 — コヒーシンは細胞分裂のときに染色体を束ねる働きをすることが、以前からよく知られていました。細胞分裂時、DNAが複製されて、1本の染色体から2本の娘染色体が作られます。その際、娘染色体どうしがバラバラにならないよう、しばらくの間、コヒーシンが2本を束ねておくのです。接着剤のように2本をくっつけているという説もありますが、最近では、ループになって2本を束ねているという説が有力です。私達もループ説を支持しています（図1）。

ND — そのコヒーシンに、予想外の働きがあることを見つめられたのですか。

白髭 — はい。今回の論文に先立ち、まず、酵母を使ってタンパク質と染色体の相互作用を調べていたときに、コヒーシンが遺伝子の転写反応と関連していることを発見しました²。染色体上でのコヒーシンの位置を調べたところ、転写のオン・オフに連動して、コヒーシンが染色体上で移動することがわかったのです。

ND — 今回の論文では、さらに、ヒトゲノムで転写反応の区切り壁としての働きを明らかにされたのですか。

白髭 — 染色体上には多数の遺伝子がひも状に並んでいます。コヒーシンはその染色体をブロックに分けることにより、遺伝子を「区切る壁」として働いているらしいことが見つ

けました。遺伝子の転写反応の区切りとなる壁（「インシュレーター」とよばれる）の存在は、以前から大勢の研究者により予測されていましたが、その実体が何なのかは、ほとんどわかっていませんでした。私たちは今回、ヒトの染色体に結合しているこのタンパク質の位置を網羅的に調べ、染色体上に沿ってコヒーシンがどのように分布しているかのデータをえました。すると、コヒーシンが存在する位置は、インシュレーターの想定される位置と非常によく一致していたのです。コヒーシンとインシュレーターの関連性はとても意外だったので、最初は驚きました。しかし例えば、染色体をループに通すようなモデルを想像すると、理解できますね（図2）。

ND — 今回の研究にはどのような意味がありますか？

白髭 — インシュレーターの実体が見えてきたことと、細胞分裂をしない細胞でのコヒーシンの役割がはっきりしてきたことが挙げられます。ネズミやハエなどのほかの生物種でも、私たちの結果を支持する同様のデータが相次いで報告されてきています。また、コヒーシンに欠損があると発症する重篤な発達障害があるのですが、細胞分裂には異常がみられないので、これまで不思議がられていました。そうした病気のメカニズムや治療法の解明にもつながる可能性があります。それから、人工的に遺伝子を細胞に導入して発現させ、さまざまな治療や研究に利用しようとしたときに、遺伝子の発現を安定して行える技術改良にもつなげられるでしょう。

東京工業大学大学院 白髭克彦

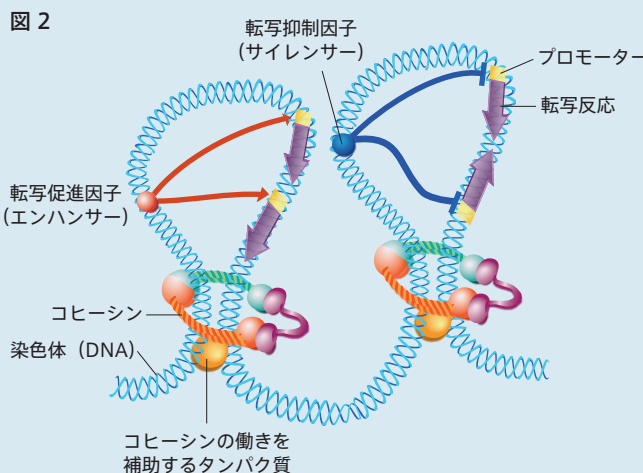
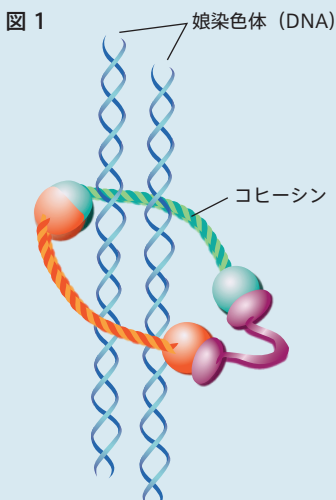


図1は、ループ状のタンパク質コヒーシンが2本の染色体を束ねているイメージ図。図2は、インシュレーターの働きをするコヒーシンのイメージ図。左のループは転写促進反応を、右のループは転写抑制反応を例に示した。紫の矢印は転写反応で、根元の黄色の部分は、その転写反応を開始させる部位（プロモーター）。それぞれ転写促進因子（エンハンサー）や転写抑制因子（サイレンサー）とプロモーターとの相互作用によって、転写反応が制御される。これらの因子の作用はコヒーシンで区切られた部分にのみ及び、コヒーシンの動きは、CTCFとよばれる因子（オレンジ色の球）で補助される。



白髭克彦（しらひげ・かつひこ）／東京工業大学大学院生命理工学研究科生体システム専攻教授。医科学博士。1965年、岡山県生まれ。1988年、東京大学教養学部基礎科学科卒業。1994年、大阪大学大学院医学研究科博士課程修了。1995年、奈良先端科学技術大学院大学助手、2001年理化学研究所ゲノム科学総合研究センター研究員、2004年、東京工業大学大学院生命理工学研究科助教授を経て、現職。

ゲノム規模の解析法で染色体の構築原理や動態を研究する。1996年、酵母染色体の複製開始点と複製チェックポイントの働きが連携していることを発見。2003年、ChIP-Chip法によりタンパク質-DNA相互作用を網羅的に解析する手法を開発して、複製チェックポイント機構を解明。2004年、コヒーシオンと転写との関連性を発見。2008年、ChIP-Chip法をヒト染色体用に改良し、コヒーシオンと転写のインシュレーターとの関係を発見。

ゲノム全体を解析できる ChIP-Chip 法がかぎ

ND — どのような方法を使えば、染色体にくっついているタンパク質の分布が調べられるのですか？

白髭 — ChIP-Chip（チップ-チップ）法^{*1}を使った精度の高い測定法を2003年に開発しました³。この測定法の開発は、私にとっての1つのブレイクスルー。そのときは酵母の第6染色体が測定対象でしたが、ヒトのゲノムでも基本原理は一緒です。抗原抗体反応を利用して染色体に付いているタンパク質を検出するChIP法と、大量のDNAを処理できるDNAチップとを組み合わせた測定法です。膨大な量の測定値から、意味のあるデータを引き出すためには、統計処理が必要です。バイオインフォマティストとよばれる情報学の専門家にも協力を仰いで、精度の高い方法に仕上げていきました。

ND — 今回、ヒトの全ゲノムを対象にして、特に苦労した点がありますか？

白髭 — 酵母と違って、ヒトゲノムには多数の「反復配列」や「類似配列」があります。つまり、同じ配列や似たような配列が膨大存在するため、こういった配列の測定値ばかりが高くなってしまいます。そこで、その影響をなくすために、特別なゲノムサンプル調製法と統計処理技法が必要でした。またゲノムも大きいので、測定結果のグラフを目でみて、感触をつかむというのもまったく無理。情報学に頼る部分がとても大きかったです。ヤン・マイケル・ピータースから、最初に今回の共同研究を申し込まれたのは、2004年のこと。彼はヒトのコヒーシオン研究の専門家、酵母で使った私たちの測定法をヒトゲノムでも使えないかと興味をもったわけです。しかし、実際にヒトゲノムで使えるように改良するまでに、3年ほどかかりました。

自分のデータをオープンにすることが新しい道を開く

ND — 研究するうえで大切にしていることは何ですか？

白髭 — うまくいえないのですが、「科学者ならば、人としゃべらなくてはならない」と思います。特にゲノム研究においては、自分の実験結果について、ほかの研究者とどれだけオープンに議論できるか、それが大切なのです。そうすることで、新しいアイデアやチャンスが生まれると考えています。今回の研究のもとになった、酵母でのコヒーシオンの測定データも、最初、私だけでは見方が一面的でした。いろいろな人と話しているうちに、酵母コヒーシオンの研究家フランク・ウルマーが、イギリスからメールを送ってきたのです。「データを壁に貼って眺めているうちに気がついた。コヒーシオンの位置を転写が

決めているじゃないか」と。

ND — それが、今の研究へと発展する1つのきっかけとなったのですね。

白髭 — そうなんです。それから、もう1つ大切だと思うことがあります。それは、「すぐに試すこと」です。100個くらいのアイデアを思いつくことは、誰でも割と簡単にできるかもしれませんが、それを片っ端から試さなければ、それは単なるアイデアで終わってしまう。そして、100個のアイデアがあったときに、90個試せる人のほうが、10個しか試せない人よりも、おもしろい研究成果をつかむ可能性が高い。すぐれた研究者の論文を読むと、「この人は寝る暇があったのだろうか」と思うものが多いです。よい研究は、アイデア以上に、肉体労働の占める部分も大きいと思います。

ND — 白髭先生は、もともとは染色体複製の研究からスタートされ、今は転写を扱われていますが、今後の研究の方向性は？

白髭 — 複製だとか転写だとか、カテゴリーを分けてしまわず、1つの染色体の上でどのようにいろいろなタンパク質が相互作用するのか、その動態を純粋に丸ごと追ってきたいです。パラパラ漫画でも見るように、その動きを示したいと思っています。大学4年生のとき、大学院で何を研究しようか考えていたときに、複製の研究で有名な吉川寛先生（当時、大阪大学医学部）の次の言葉にひかれ、ここに入ろうと決めました。「真核生物の染色体には複数の複製開始点がある。1個にだけ着目していてもだめで、これからは染色体全体についてみていかなくてはいけない」。吉川研究室の大学院生となり、酵母の第6染色体の複製開始点を全部見つけ出し、その性質を解明しました⁴。「全体像をとらえるべき」という最初に感銘した言葉が、今でも私の研究スタイルの原点になっていますね。複製や転写などと分けなくて、染色体上で起こっていることを描き出したいと思っています。

ND — ありがとうございます。 ■

聞き手は藤川良子（サイエンスエディター）。

*1 ChIP-Chip法

ChIPはクロマチン免疫沈降法(Chromatin Immunoprecipitation)の略で、DNAに結合するタンパク質を検出する手法。ChipはDNAチップあるいはマイクロアレイとよばれ、DNAの大量処理を可能にする手法。この2つの手法を融合して、ゲノム上のどの位置にどんなタンパク質が結合しているかを明らかにする技術。

1. Wendt K.S. et al. *Nature* **451**,790-801(2008)
2. Lengronne A. et al. *Nature* **430**, 573-578 (2004)
3. Katou Y. et al. *Nature* **424**,1078-1083 (2003)
4. Shirahige K. et al. *Nature* **395**, 618-621(1998)