



# RIKEN ニュース

理化学研究所

## ヒトゲノム解析と理研「遺伝子構成研究」

人類はこれまで生殖活動を通して子孫に自己の遺伝子を継承させてきたが、20世紀の科学者は、これを微生物に託し内容証明付（シーケンス）で子孫に伝えようとしている。

### 1. はじめに

生命現象は、DNAがマスターテープとなって演出されている。生命の誕生以来、DNAはあらゆる外的環境変化に対応しながら構築されてきた。したがって、DNAのもつ遺伝情報量と潜在的形質発現の可能性ははかりしれないものと考えられる。

ゲノムDNAは親の形質を子供に継承させるための遺伝物質であり、発生から死に至る遺伝情報を含んでいる。遺伝情報は、それを構成する4種類の塩基、A G C Tの配列の中に暗号として書かれている。ヒトゲノムDNAは22種類の常染色体と2種類の性染色体に巻きついている。DNAの鎖長は染色体の大きさによって異なるが5千万～2億5千万塩基の範囲である。このDNAを微生物にクローニングし、塩基配列を決めるのがヒトゲノムプロジェクトの当面の目標である。

ヒトの遺伝子は十萬種類存在するといわれるが、

現在、DNAとしてクローニングされた遺伝子は千以下にすぎない。塩基配列から未知の遺伝子を明らかにしヒトの生命現象の解明に役立てようとするのが本プロジェクトの最終目標である。

国内では1981年以来、科学技術庁においてシーケンス解析工程に関与する機器類の開発を行ってきた。1987年、このうち基本機器の開発を終了し、理研はその評価試験を行っていた。当時、ゲノムプロジェクトを計画していた米国エネルギー省の関係者は、日本で開発した機器を調査するため数度にわたり理化学研究所ライフサイエンス筑波研究センターに視察団を派遣した。その翌年、理研はこれらの機器を改良し、シーケンスの生産ラインを構築するため、プロジェクト研究「遺伝子構成」（代表井上一郎理事）を発足させた。これはシーケンシングシステム研究開発チーム（主幹遠藤勲主任研究員）と遺伝子材料・解析技術研究開発チーム（主幹井川洋二主任研究員）の2本

の柱から成り、共に染色体レベルでのDNA解析を可能にする技術開発を目標とした。

他方、文部省においては1989年からヒトゲノムプロジェクトを、また、厚生省、農林水産省においてもゲノム解析を1990年から開始予定しており、我国においても一躍ゲノム解析が注目されるようになった。ここでは外国、他省庁の内容については、他にゆずるとし理研が推進している遺伝子構成研究の内容と成果の一部を紹介したい。

## 2. 染色体DNAのクローン整列地図

ヒトゲノムのシーケンスを明らかにするためにはDNAを断片化し微生物にクローニングした後にDNA断片を元の染色体上に位置づける必要がある。とりわけ、クローン化したDNAを用いて染色体ゲノムを完全に複元するクローン整列地図の作製は、DNA構造解析研究のための基本素材を提供するだけでなく、人類が自己の染色体ゲノムの増殖を他の生物に委ねたことで意味がある。今、この作製について誰が最初に名乗りあげるかが、ヒトゲノムプロジェクトの関心事である。果してその切札となる技術や新素材の開発は存在するのであろうか。

## 3. 酵母人工染色体(YAC)ベクター

ヒト21番染色体は50Mb (Mb:10<sup>6</sup>塩基)もある。現在行われているコスミドベクターは最大45Kb (Kb:10<sup>3</sup>塩基)のDNAをクローニングできるが、コスミドでDNAクローン整列地図を作製すると、計算値では2,900クローンを収集し、連結する必要がある。人海戦術を繰り返せば可能かも知れないが、現実的でない。しかし、もしMbレベルのDNAがクローン化できるベクターが開発できれば事情は変わる。

1987年、米国セントルイス市にあるワシントン大学のオルソン教授らは、酵母人工染色体(YAC: Yeast Artificial Chromosome)ベクターを用いてMbに近いDNAをクローニングできるシステムを開発した。理研は、今本文男元主任研究員の助力により同大と研究協力協定を結びYACシステムを導入した。その評価の結果、本システムでの最大のクローニング能力は、ヒトDNAの調製方法にあることをつきとめ、改良を行った。

ゲノムDNAは物理的衝撃に弱く、たとえば水溶液を1回振るごとにMb単位で切断する。そこで我々は細胞を寒天顆粒に封じ込め、DNAの抽出からベクター連結までの組換えDNA実験を全て寒天顆粒内で行い、DNAの物理的切断を防いだ。寒天を熱で溶解し、酵母細胞に導入すると、平均百数十KbのヒトDNAが酵母人工染色体となってクローン化されていた。さらに、ジーンバンク室の今井高志研究員は、本法を改良し、平均380Kbのヒトゲノムライブラリーを作製した(図1)。

このYACライブラリーからPCRスクリーニング法を用いて特定のYACクローンを選択すれば、クローン整列地図作製は困難でない。すなわち、現在、米国ではヒト染色体2Mb毎にDNAマーカーを置く計画をたてているが、染色体のクローン整列地図を完成させるためにはそれをYACクローンに置き換え(基点クローン)、次いで隣接するYACクローンをPCRスクリーニング法で選択し、連結後、次のYACクローンを捜せば完結する。このためにはクローンの端の数百塩基のシーケンスがわかればよい(図2)。

他方、ヒトゲノムDNAを染色体にマップする *in situ hybridization*の技術も進歩した(図3)。す

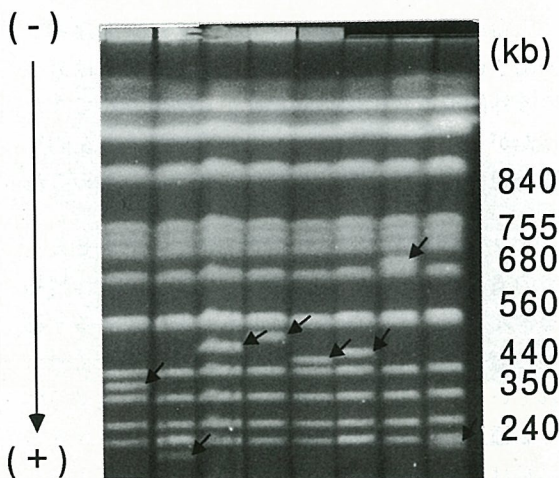


図1 酵母人工染色体を用いたヒト巨大DNAクローンの電気泳動像  
平均380Kbのヒト巨大DNAのクローン(矢印)が酵母染色体と一緒に増幅する。  
(ジーンバンク今井による)

なわち、DNAを従来のトリチウムの代わりに蛍光物質で標識し、多量のヒトDNAの存在下で凝縮染色体と特異的に結合させる方法である。簡便性、精度ともトリチウム法より優れる。しかも発色の異なった蛍光物質でDNAを標識すれば一度に数種類のDNAがマップできる。核型分析、バンディングの手間が省ける。

#### 4. クローン整列地図からシーケンスへ

YACによるクローン整列地図の完成はもはや時間の問題となっているが、これとシーケンスを結びつける方策はまだない。最も確実に信頼度の高い方法として、我々は、まず平均380KbのYACを40Kbのコスミド・クローンにサブクローン化し(図2)、ショットガン法を基に、蛍光シーケ

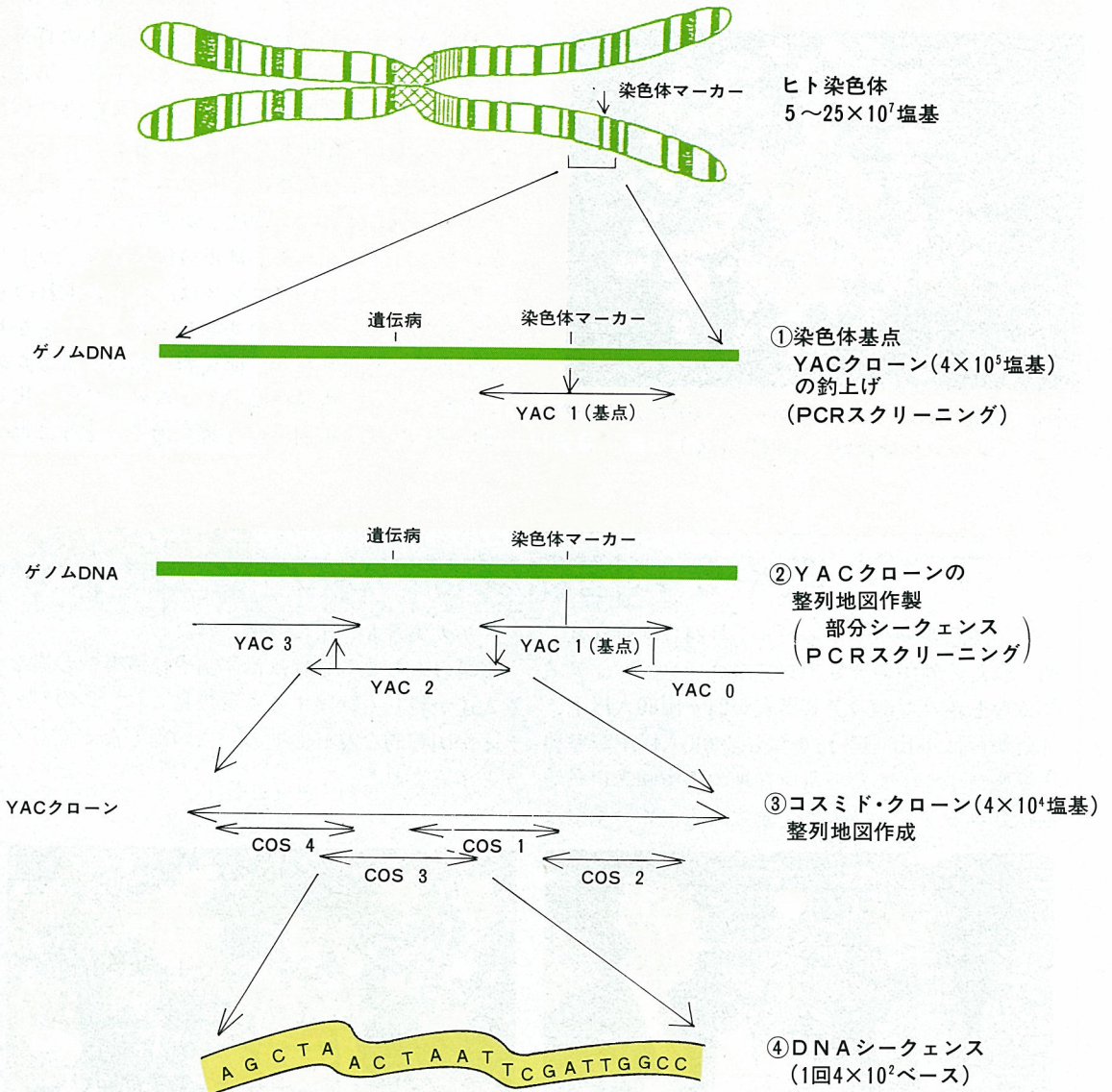


図2 ヒトゲノム解析のストラテジー

センサーを主体とする生産ラインに組み入れる方法を探り入れた、ショットガン法は最も自動化がはかりやすく、しかも一度コスミドのショットガンライブラリーを構築すれば、後は工場方式の自動化ラインに乗せ、シーケンスデータを生産できるからである(図4)。その生産工程は、ロボットとコンピュータ技術を用いた精細な自動化機器から成っている。化学工場よりむしろ、精密機械工場のライン系を想定していただきたい。

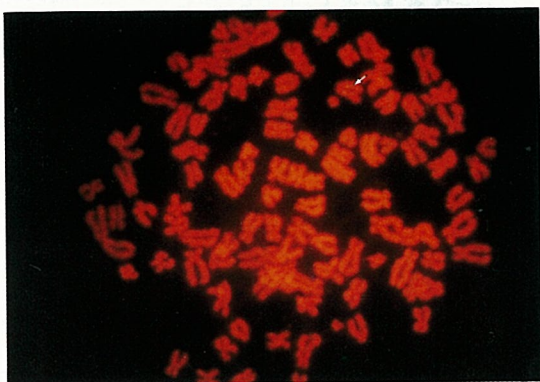


図3 蛍光法によるDNAマーカーのマッピング (ジーンバンク室 小沢による)

これまでバイオの分野は、大学の研究室規模で十分な話題を提供したが、ヒトゲノムのシーケンスは工場の大量生産方式を導入しなければならない。現在研究基盤技術部(西克夫室長)の指導下にセイコー電子、日立製作所、東ソー、三井情報開発等の協力を得てこのシーケンシングシステムの完成を急いでいる。

### 5. おわりに

ヒトゲノムプロジェクトの第一の目標は、ゲノムDNAを完全にクローン化し、染色体のDNAクローン整列地図を作製することである。第2の目標は、そのDNAの全シーケンスを決めヒト遺伝子解析の基盤をつくることにある。ヒトの生殖細胞系にあるDNAのシーケンスは、同性間では500塩基に僅か1個程度しか異なっていないことからこのプロジェクトは正当化される。つまり、一度決められたシーケンスは、たとえ誰れのものであれ、ヒトゲノムの基準データベースとなり、人類共通の財産となり、恒久的に使用されるものである。今や人類は自己のゲノムをクローン化し、遺伝子の内容証明付きで子孫に渡そうとする時代になっている。

## 賑やかに国際親善パーティ

新年国際親善パーティが、1月24日理研食堂で開かれた。外国の方はアジアやヨーロッパ、アメリカなど色々な顔の老若男女が24ヶ国80人以上、理研からは小田理事長をはじめ100人以上が参加する盛会ぶり。また理研所在地の田中和光市長が挨拶されるとともに、御子息の夫人・さわやかな

アメリカ美人も一緒に参会された。

会場のあちこちでは政治体制や経済事情の異なる人達が親しく歓談する風景が見られ、このパーティが国際的な友好促進の一つの礎となるであろうと予感された。



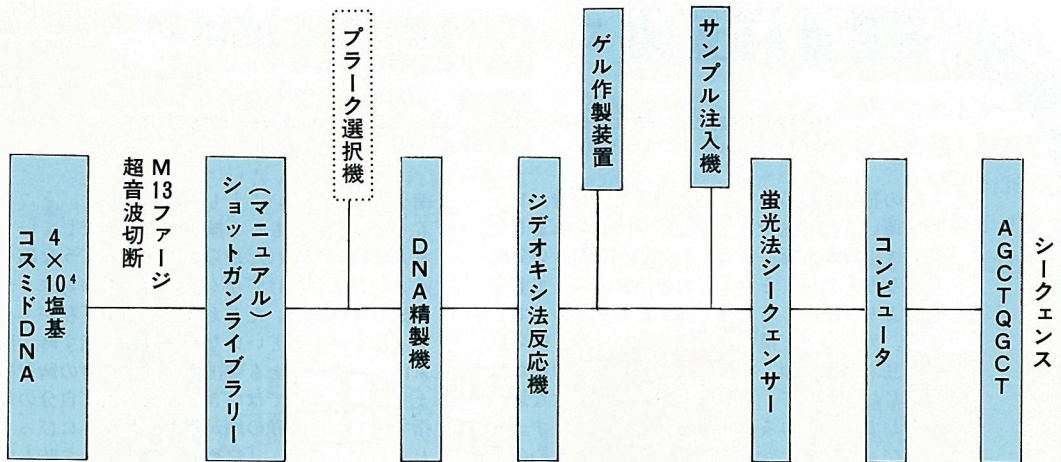


図4 ショットガン法によるDNAシーケンス生産ライン



ライフサイエンス筑波研究センター  
ジーンバンク室 副主任研究員 添田栄一

スポットニュース

硝酸イオン輸送に関与する遺伝子を単離

硝酸は植物の主要な窒素源であり、その細胞内への輸送速度が植物の生長と生産性を大きく左右する。太陽光エネルギー科学研究グループでは、ラン藻の細胞膜中にある分子量約4万5千の蛋白質が硝酸イオンの輸送に関与する事を初めて明らかにし、その遺伝子を単離した。図は破碎したラン藻細胞から蔗糖密度勾配遠心によって細胞膜が単離される様子を示している。遺伝子は443個のアミノ酸をコードしており、遺伝子を不活性化すると細胞は硝酸イオン輸送能力を失った。現在、この遺伝子と相同性をもつ高等植物遺伝子の探索を進めている。

T. Omata, M. Ohmori, N. Arai and T. Ogawa  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 86 6612-6616  
(1989).



## コンパクトサイズの日本？

理学博士 宋 南姫

韓国科学技術研究院、遺伝工学センター研究員。STAフェローとして植物生活環制御研究室に一年間滞在。

桜の花が満開の去年の3月理研にきた時、ピンクと薄い緑色の庭がとても暖かく感じられました。そして、なんとなくうまくいきそうな明るい気持ちになりました。そう感じたのは日本にきて春を祖国より2週間くらい早く迎えたせいもあるでしょう。カタカナと漢字の広告を除いては、街の風景と瓦ぶきの屋根、特に歩いている人々の顔がほぼ同じだったので、私にとって日本を大きな違和感なしで受け入れることができたと思います。「もう春だ」「あったかい」「気持ちいい」と心の中で叫びながら、毎日研究室に自転車で通い始めてからもう1年近くになりました。初夏の退屈な雨と湿気、8月のべたべたする蒸し暑さなど、変化する季節の中で日本をもうちょっと深く理解することが出来ました。たとえば、コンクリートの床の下にお湯パイプが通っている韓国のあったかい部屋（オンドル）では、長い冬の夜に薄氷が少しはった冬キムチ（汁があり、唐辛子がまったり入っていないさっぱりした白キムチ）を食べながら冬の味のがびったりです。それと同じように日本では、畳の部屋であつあつの鍋料理がいまの季節に一番であることを体から理解しました。鍋料理は作り方も簡単ですし味もさっぱりして私の好きな食べ物ですので、この頃は一週間に一度くらいは楽しんでいます。

研究の方は、最初とんでもないミスをして自分自身がっかりしたこともありましたが、「大丈夫」「気にしないで」とか「まだ緊張しているからでしょう」と声をかけて、気を楽にさせて下さった親切な室員の皆さんの御陰で早く慣れることができました。

祖国で日本語を勉強している時、「縮小志向の日本人」というエッセイを読んだことがあります。その話は、折りたたみ式の日本の扇子から始まっていたと記憶しています。最初私が住んでいるアパートの内部構造やいろいろな物の中身をみた時なるほどとうなずきましたが、すぐそれが単なる

縮小だけではないことも分かりました。そこにはもっと便利に、もっと機能的にと工夫している日本人の姿が覗かれたからです。このような縮小のイメージは物だけでなく、若者たちの身ぶりからも感じられます。たとえば、対話中「私が？」とか「ぼくが？」といいながら自分を指す時、同じ東洋人、少なくとも韓国人は手で自分の胸を指しますが、こちらではいきなり人差指で自分の鼻を指すので初めは私の顔が指されたようにびっくりしました。また、「だめ」と禁止を示す時も顔の前でばつ印Xを人差指で作り、「いいえ」の否定を表す時には顔のそばで手を横に振ります。人の体の中で顔から出す表現がなにより強く感じられることから考えると、今の若者たちの表現のサイズは小さくかわいくなりましたが、その意味する強さはむしろ大きくなったと思います。

秋の連休には室員たちと尾瀬へ行ったことがありました。初めて日本の大自然を経験し、そこでもう一つの気に入る“小物”との出会いがありました。私のまわりのひろびろとした草原には珍しい高山植物が一杯。その中でヒツジグサとオゼコウホネという水草の仲間を見たたん「えっ、君たちもサイズをコンパクトにしたの？」と口の中でつぶやきました。ヒツジグサは普通の水蓮と形は同じですが、サイズだけ5分の1くらい小さくしたと思えばびったりです。尾瀬の厳しい環境に適応したコンパクトな形からもこの草のかしこさを知ることが出来ました。日本とコンパクトという言葉が私にはなんとなくつながりがありそうに感じたのも無理ではないでしょう。山の中でおにぎりを食べながら、小柄な私も自然の一部になってとてもいい気持ちでした。その時の明るい気持ちを思い出すたびに、何もかもよくなりそうな希望に満ちあふれてきます。まだ残っている日本での滞在の間も、また祖国に帰って日本を思い出す時も、その気持ちになってもっと元気よく仕事を続けられると思います。



## 理研の主な公開特許

### PH01-269500 植物培養細胞によるブラシノステロイドの製造方法

植物生活環制御研究室 桜井 成 他3名

〔目的〕双子葉植物のクラウンゴール細胞を培養し、培養物から単離・精製して、植物成長調節作用を有し、農業用薬剤として有用な標記ステロイドを、化学合成法に替わって得る。

### PH01-294639 ピルビン酸-1-<sup>11</sup>C自動合成装置

研究基盤技術部 橋内 徳司 他3名

〔目的〕ポジトロンRIトレーサーにより、体内を画像化するPET用診断薬・ピルビン酸-1-<sup>11</sup>Cの合成を迅速且つ効率よく行うことができ、操作者が被曝する恐れのない装置。

## —— 科学技術週間行事のご案内 ——

### 理研一般公開

#### 和光本所

日時：4月18日(水)午前10時～午後4時

講演：「21世紀を拓く光の研究基地—新しい放射光施設について」

総括主幹 工学博士 上坪 宏道

「腸内フローラと健康」

チームリーダー 農学博士 光岡 知足

映画：「極限の世界—超高温・超低温・超強磁場」

#### ライフサイエンス筑波研究センター

日時：4月19日(木)午前10時～午後4時

研究室・施設の公開と実演や展示、また技術相談も行いますので、皆様のおいでをお待ちしています。

(☎0484-62-1111 内線2243)

### サイエンスNOW'90 (展示会)

(Technology Japan'90と同時開催)

日時：4月9日(月)～4月12日(木)

午前10時～午後4時30分

会場：東京国際見本市会場 (晴海)

入場料：1,500円

生産ネットワーク部門と先端技術開発部門を中心として300社以上が出展し、一角には科学技術庁関係の研究機関が研究成果を展示します。

理研コーナーでは6点の最新の研究成果を、パネル・実物などで紹介します。

(☎0484-62-1111 内線2744)

JR東日本本社前より無料バスが出ます。

浜松町・芝浦からの水上バスも快適ですよ。



## “Take it easy”

縁あってベル研を何度か訪れ、友人達と一緒に研究する機会に恵まれている。あるアメリカ人が、あそこは研究者の“Paradise”だと言った。そういえば、研究者の“楽園”というのもあった。

ベル研は良く知られているようにAT&Tの研究部門で、職員25,000人という巨大研究所である。アメリカニュージャージー州を中心に数カ所のランチがあり、マレーヒルに本部と基礎部門がある。基礎部門は物理、数学、通信、材料部からなり、研究者数は約2,000人と全体の一割弱であるが、ここから多くの発明発見やノーベル賞受賞者が輩出しており、ベル研の顔のような存在となっている。私の行き先は材料部の高分子グループである。

マレーヒルはニューヨークの西30マイルの所にある小さな町で、リンカントネルをぬけ95号線を経て78号線に乗っかると1時間足らずのドライブである。私は少し手前のサミットという町で国道をおり、両側の並木の間に花壇と芝生に囲まれた家が見えかくれするマウンテンアベニューをゆっくり走るコースが好きだ。ニューヨークのビル街とは対照的に、郊外の住宅エリアは大変美しい。

マウンテンアベニューを15分位走ると、左手の広い敷地の中に薄茶色の建物が忽然と現れる。方形の4つのビルが大きな屋根の中央棟で美しく結ばれ、足を伸ばしたスフィンクスの様な格好をしている。大屋根は以前緑がかかった銅板で覆われていたが、最近新しくふきかえられた。古いのはあの自由の女神の改修用にしっかり寄付された。正面から入ると、すぐ前にグラハムベルの像があり、右手のコーナーには初めて作られたトランジスタやレーザ、シャノンの情報理論やアンダーソン局在のメモなどが誇らしげに展示してある。

ベル研のスタッフは、オフィスとラボをもつ独立した個人である。彼らは机上の電話器とデスクトップコンピュータ及びメールボックスによって、内外と有

機的に結ばれている。メールボックスには日に2回若い女性によって、下段に“IN”に郵便や回覧が届けられ、上段の“OUT”の中身が自動的に持ち去られる。必要な文献の複写の依頼や借りてきた凶書の返却もここからできる。定期的に届けられる“Calendar”とよばれるチラシにより、セミナーや講演がいつでもあるか知らされる。“Technical Memo”と称する外部発表前の論文が近い分野の研究者に配られ、誰が何をやっているか互いに良く分かるようになっている。

ベル研が“Paradise”であるとするれば、それは優れたオーガニゼーションもさることながら、自由でゆったりした研究の雰囲気が残されているからであろう。この様な雰囲気をスタッフは大切に思い、これを守るには結果が必要である事を知っている。良い成果は仲間内でも話題になり、管理者も適切な評価を行うと共に、外部への宣伝を忘れない。この様な姿勢が、多くの研究分野でベル研が個人だけでなくファミリーとしても力をもっている事に通じているように思う。良い事だけがすべてでないのは世の常で、そうでない事も多かろう。でもとにかく私は理研と同様ベル研が好きだ。これはいつも暖かく迎えてくれる友人のおかげである。GEJ, EWA, LLB, HEB, TTW, AJL, MS……。いつもどうも有り難う。そして誰かの口ぐせ、“Take it easy!”

生体高分子物理研究室 研究員 古川猛夫

