

目次

- 2 研究最前線
酵母第6番染色体の全塩基配列を決定
- 6 TOPICS
勝又主任研究員、仁科記念賞受賞
新主任研究員紹介
- 6 理研の主な公開特許
- 7 SCIENCE BRINGS US TOGETHER
阿波踊りの精神—賀 菊方
- 8 原酒
ストレスとセックス考

DNA模型(記事は2ページ)

酵母第6番染色体の全塩基配列を決定

——画期的な塩基配列決定システムの開発で「ヒトゲノム解析」が大きく前進——

理研ライフサイエンス筑波研究センター ヒトゲノム解析推進室では、酵母の16本の染色体のうち、第6番染色体についてその塩基配列をすべて決定した。これは、1992年にヨーロッパ共同体36グループが酵母第3番染色体の全塩基配列を決定したのに次ぐものだが、今回、新たに効率的に塩基配列を決定する画期的なシステムを確立したことで、人間の全遺伝子を解明しようという『ヒトゲノム解析』プロジェクトをはじめ、生物学分野、産業界に多大な貢献を果たすことが期待できる。

なお、第6番染色体の塩基配列データの分析では、210以上の遺伝子が存在し、そのうち約60%が未知の遺伝子であることを確認した。

ヒトゲノム解析の出発点となる 酵母ゲノムの解析

生物の生命活動を維持し、子孫に伝えていく遺伝情報は、細胞の核内にある染色体に折りたたまれたDNA（デオキシリボ核酸）に書き込まれている。DNAは、糖とリン酸でできた二本の鎖が二重らせん構造をとり、塩基が一對ずつ梯子の横木のように二本の鎖を結んでいる。(図1)

塩基にはアデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、チミン(T)の4種類があるが、AはTと、GはCとしか結合しないので、梯子の横木の組み合わせもA-T、T-A、G-C、C-Gの4種類である。遺伝情報は、この4種類の塩基対の並びによって記載されており、ひとつの遺伝子は1,000から5,000対の塩基で構成されている。

ヒト細胞の場合、染色体は24種類あり、DNAの総延長は約1.8m、塩基の横木は実に30億対に達する。そして、この中に約10万の遺伝子が記載されている。しかし、これまでは遺伝研究やガン研究などを通じて、わずかに3,000個ほどの遺伝子が明らかになってい



図1 DNAの構造

図2 ▼

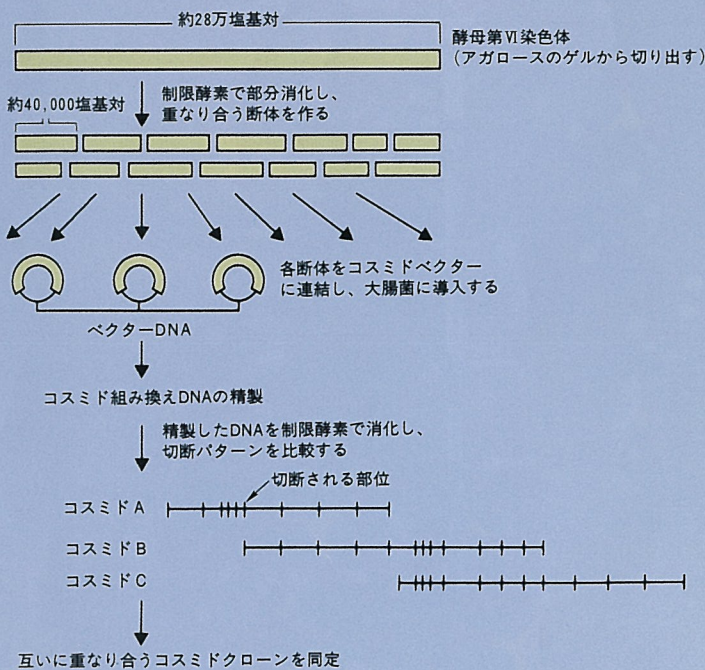
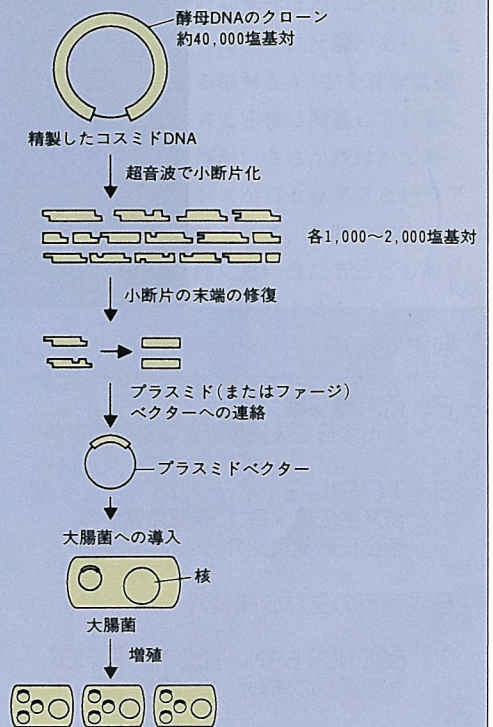


図3 ▶





ヒトゲノム (ヒトの染色体) 電子写真

る程度だが、1980年代から、ヒトDNAの全塩基配列を一挙に解析し、すべての遺伝子を解明しようという壮大なプロジェクトが世界中で始まっている。これが『ヒトゲノム解析』プロジェクトである。(ゲノムとは生物を生物たらしめている遺伝子の集積体のこと) もっとも、いきなり膨大な塩基対で構成されているヒトゲノムに着手するのは困難なので、当面は単純な生物(モデル生物)のゲノム解析を通じて、より効率的な塩基配列決定法を開発することがテーマとなっている。

このモデル生物に最初に選ばれたのが酵母である。酵母は最もシンプルな真核生物(細胞核を持つ生物、動植物や菌類、原生動物などが含まれる)のひとつで、

ゲノムの大きさが1,600万塩基対とヒトの200分の1程度であること、醸造文化のもとで多数の突然変異体が固定されていて、遺伝子操作も容易なことなどが、モデル生物となった理由である。そして、ヨーロッパ共同体の約36の研究グループは、酵母の第3番染色体の解析を分担して行い、92年夏にその全塩基配列の決定に成功している。

一方、理研では、87年からワシントン大学と共同で酵母第6番染色体の材料準備を進め、89年頃より本格的に塩基配列決定のための研究を進めてきた。

酵母の塩基配列決定プロセス

今回の塩基配列の決定は、以下のプロセスで行われた。

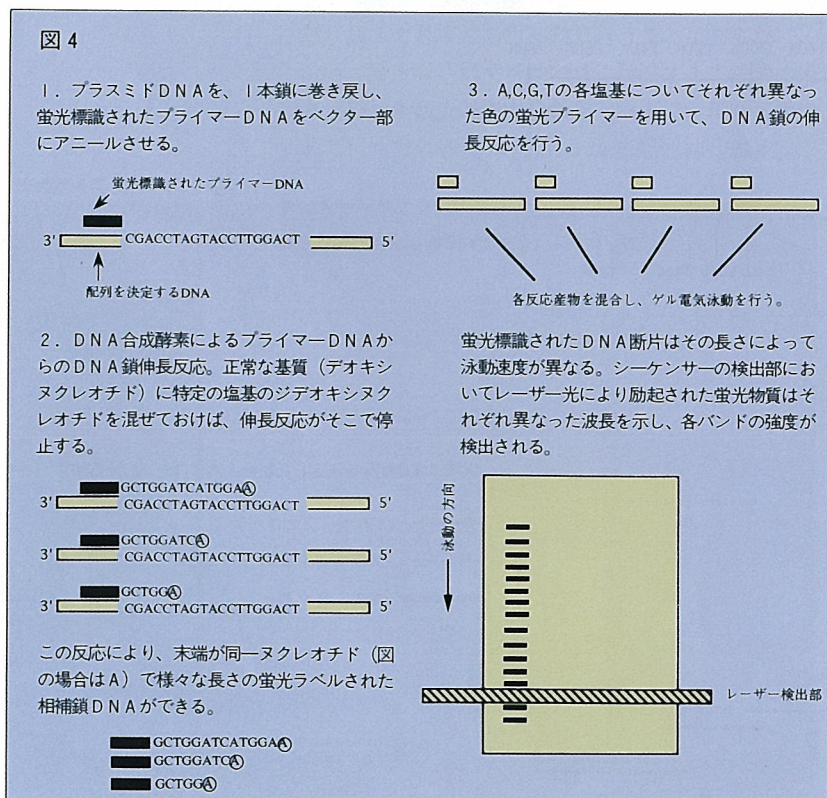
① DNAクローン整列化地図の作成

まず、16個ある酵母の染色体から、大きさの違いを利用して第6番染色体を選別する。次に約28万塩基対の第6番染色体を、制限酵素を使って数万塩基対のDNA断片に切断。各DNA断片を他の生物のDNA(コスミドベクター)に組み込んで増殖させ、DNA断片のクローン(複製)を得る。そして、クローン化されたDNAが元の第6番染色体DNAのどの部分に相当するか整理し、第6番染色体DNAを完全にカバーするように重複して整列させる。

(図2)

② ショットガンライブラリーの調整

各クローン化DNAを大量に準備し、超音波を使ってそれぞれ1,000塩基対ほどの小さな断片にする。これをファージまたはプラスミド(いずれも細菌内にある自己複製機能を持つDNA)に連結して、大腸菌に導入する。この大腸菌を培養するとともに、大腸菌内でファージまたはプラスミドを増殖させることで、酵母の小断片DNAのクローンが大量に得られる。(図3)



③ DNA抽出過程

培養した大腸菌から酵母の小断片DNAのみを抽出・精製する。このプロセスはこれまで人の手で膨大な時間をかけて行われてきたが、理研では、遠心分離法を応用したプラスミド精製装置、及び膜方式のファージ精製装置を導入して自動化を図ることに成功した。

④サンガー法反応過程

精製した酵母の小断片DNAを酵素によりコピーさせる。(DNA合成反応)

この時、Aの塩基に出会うたびに段階的に合成が停止する基質、同様にG、C、Tのそれぞれで段階的に合成が停止する基質を使い、4種類のDNA試料を作成する。そして、各試料の末端を蛍光物質で標識化する。(図4)

⑤オートシーケンサーによる塩基配列の決定

DNA試料をオートシーケンサーによりサイズ(試料の長さ)別に分離する。これは、ガラス板ではさんだゲル状物質の上から試料を注入して一定の電圧をかけると、電気泳動によりサイズの短い試料

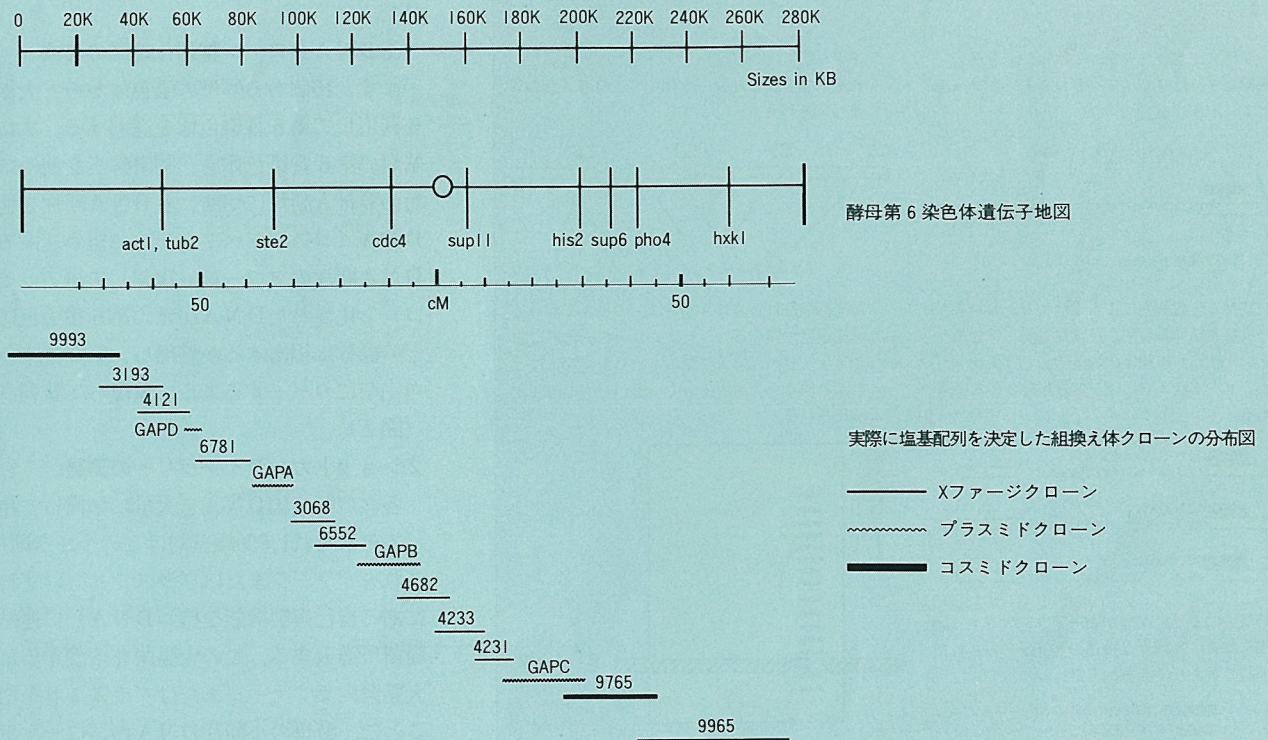
ほど早く移動する原理を利用するもので、試料が分離されたゲルにレーザー光を当てて、蛍光物質で標識化された各試料が発する蛍光シグナルを時間を追って読み取ることで長さを判別し、長さ順にシグナルを自動的に整理する。(図4右下)

ただし、この方法ではサイズが長くなるほど判別が困難になるので、1,000塩基対の試料では、A、G、C、Tの配列データが正確に読み取れるのは400~500塩基対くらいまでである。

⑥塩基配列の結合編集・塩基配列の最終確定

判別された各試料の400塩基対ほどの塩基配列データを、コンピュータにかけて比較し、重複している配列を手掛かりに塩基配列をつなげて、バラバラにする前の数万塩基対のDNA断片の塩基配列を決定する。この作業は、同じ模様が描かれた複数のタイルを粉々に割ったものから、類似した模様の断片を頼りに元のタイル模様を復元する作業に似ている。理研では、新たに高効率で照合できるソフトウェア“ショットガン”を開発したことで、きわめて順調に結合編集が可能になった。

図 5





研究スタッフ
(前列左が村上先研究員)

そして、最終的に数万塩基対のDNA断片の塩基配列データをつなげることで、第6番染色体の全塩基配列データを確定することになる。(図5)

短期間で塩基配列データを確定する方法を確立

今回のプロジェクトでは、①の整列化クローンをワシントン大学が用意し、②以降の塩基配列の解析研究を日本側が実施した。

塩基配列の決定にあたっては理研ゲノム解析材料チームが基本的な方法論の開発を行い、実際の解析では、理研が②③④の材料調整過程までを単独で進め、⑤のオートシーケンサーの解析は理研と不二家バイオサイエンス研究所が分担して行った。そして、⑥の塩基配列の結合編集・塩基配列の最終確定については、当初、理研が実施し、プロジェクトのまとめを両者が共同して取り組んだ。この他、プラスミド精製装置、ファージ精製装置や高性能のオートシーケンサーの開発、ソフトウェア“ショットガン”の開発などで、さまざまな企業の協力があつた。

この結果、実際の解析は、コスミド1クローンあたり約3カ月ほどの短期間で行うことができた。これは、読み取り材料を効率良く調整する方法論の確立、DNA抽出過程の自動化(欧米では現在も手作業で行っている)、画期的な塩基配列結合編集ソフト

トウェア“ショットガン”の開発が大きく寄与しており、今後の『ヒトゲノム解析』はもちろん、遺伝学研究や分子生物学研究にも大きく貢献するものといえる。

発酵産業の発展にも貢献

また、理研では得られた酵母第6番染色体の全塩基配列データの解析を行い、これまでに210以上の遺伝子が存在することを確認している。さらに、これを既知の遺伝子配列と比較して、そのうちの60%に相当する120以上の遺伝子が未知の新遺伝子であることをつきとめた。

しかも、今回のプロジェクトで第6番染色体の全塩基配列データが明らかになっているので、未知の遺伝子の塩基配列と既知の遺伝子の塩基配列とを比較して未知の遺伝子の機能を予測したり、特定の未知の遺伝子のみを変異させた酵母を作成して実際に遺伝子の機能を確かめたりすることも容易にできる。このような機能解明を通じて酵母の改良が図れば、酵母は発酵業界で広く用いられている有用微生物だけに、産業界への貢献は図り知れないものがあるといえよう。

いよいよヒトゲノム解析に挑戦

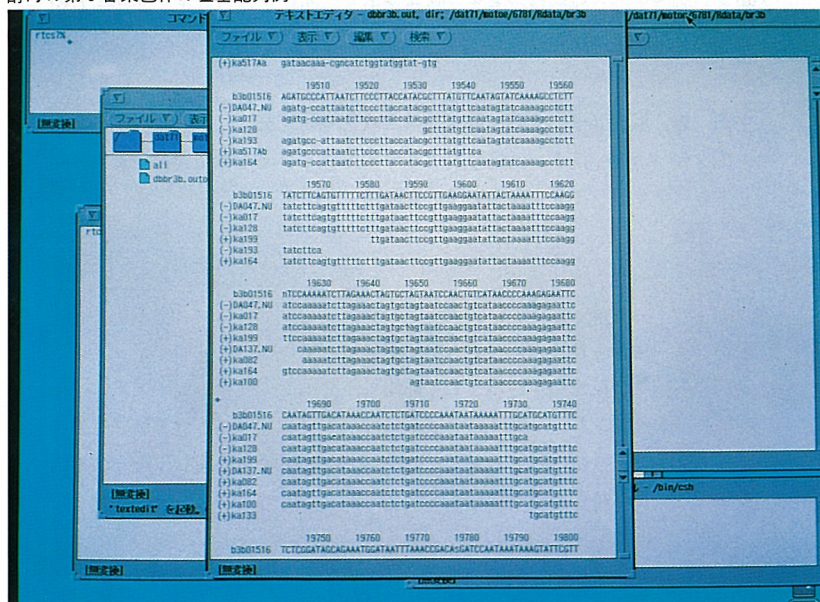
理研では、今回の成果を踏まえて、本格的にヒトゲノム解析に取り組む考えである。

ただし、ヒトゲノムは酵母ゲノムの200倍もの塩基対を持つだけでなく、酵母ゲノムの60%が遺伝子として利用されているのに対して全塩基対の5%しか遺伝子として利用されていない、まったく同じ塩基配列の個所が散在しているのでDNA合成反応によるシーケンス法では解析が困難など、さまざまな課題がある。

理研では、今回のプロジェクトで培った研究グループの協力のもと、これらの課題を克服する基本的な方法論の開発を進める一方で、超高性能オートシーケンサーの開発や高効率塩基配列結合編集ソフトウェアの開発など、ハード/ソフト面の技術開発を積極的に進めている。

ヒトゲノム解析推進室
先研究員 村上康文

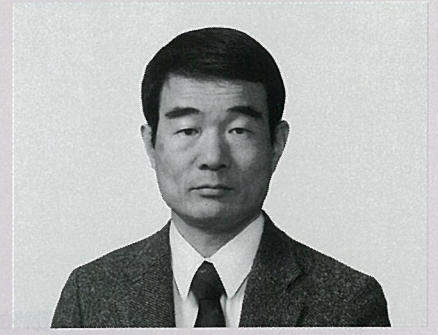
酵母の第6番染色体の塩基配列例



勝又主任研究員、仁科記念賞受賞

磁性研究室勝又絃一主任研究員は、平成5年12月6日、「新しい型の磁気相転移の研究」により、仁科記念賞を受賞されました。仁科記念賞は、「原子物理学、およびその応用の分野できわめて優秀な成果をおさめた研究者に贈るもの」とされており、理研では昭和34年に中根良平元副理事長が、平成元年には谷畑勇

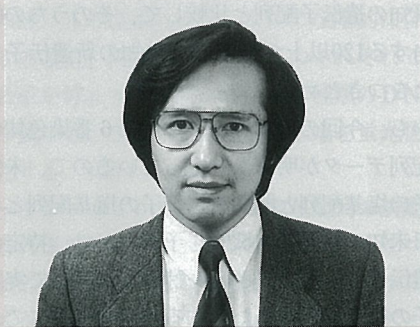
夫主任研究員が受賞しています。「今回の受賞の対象となったのは、原子レベルで磁性原子の配列や相互作用をランダムにした磁性体や、電子スピンの量子性が顕著になる磁性体で見られる新しい相転移の研究です。後者は7年前に理研に移ってから始めたもので、この間多大なご援助を頂いた理研の多くの方々



新主任研究員紹介

構造生物学への取り組み——制御分子設計研究室主任研究員 横山茂之

最近、「構造生物学」(Structural Biology)という言葉を目にすることが多くなり、新しい学術誌の刊行が相継ぐなど、いろいろと話題になっています。この構造生物学は、蛋白質や核酸などの生体高分子の立体構造に基づ



いて、様々な生命現象を解明しようとするものです。近年、X線結晶解析、多次元NMRなどの構造解析法と、組み換えDNA技術による遺伝子産物の調整法の著しい進歩により、一般の注目を集めている生命現象について、分子細胞生物学的な研究と同時進行で、関与する蛋白質の高次構造解析を行なうことが可能になってきました。例えば、脳の高次機能のメカニズムの解明や病気の治療などに関連して、神経における細胞シグナル伝達は、分子レベルでの生命科学のフロンティアではありますが、そこに関与する様々な蛋白質因子、レセプター、チャネルなどは、構造生物学の格好のターゲットとして、有力な研究

グループがしのぎを削っているわけです。

理化学研究所では、脳などの問題と取り組む超一流の生物学研究グループから、SPring-8を開発する物理学研究グループまでが、極めてアクティブに活躍していますので、構造生物学の研究を行なうには、まさに最高の環境といえると思います。しかし、一方で、生物学的に極めて重要な蛋白質の存在が提示され、他方、ハードウェアとして、構造解析のための最新・最強の装置・施設が提供されても、ソフトウェアに相当する構造解析法の継続的な進歩・発展が無くては、構造生物学の成果をあげることは不可能です。そのようなソフトウェアの研究の重要性と緊急性を強調したいと思います。私たちのグループは、動的な高次構造の解析に適したNMR法を中心に、構造生物学の発展に寄与したいと考えています。

理研の主な公開特許

■H05-237758 非球面の加工方法

鍾 兆偉、中川威雄(素形材工学研究室)

研削条痕やピックフィードマークが残らない完全な鏡面を有し、かつ、その粗さが測定方向に無関係である、極めて大きい曲率半径を有する非球面を短時間に加工する方法。

■H05-239062 マイカラミド合成中間体の合成法

中田 忠、松倉弘子、大石 武(有機合成化学研究室)

抗ウイルス活性、抗ガン活性を有するマイカラミドの効率的な大量合成を可能とする、マイカラミド合成中間体の合成法。

■H05-239087 抗生物質レスピノマイシン、その製造法並びに抗腫瘍剤及び抗ウイルス剤

磯野 清、生方 信、長田裕之(抗生物質研究室)

抗腫瘍剤及び抗ウイルス剤として利用可能な抗生物質レスピノマイシンA₂、レスピノマイシンB、レスピノマイシンC及びレスピノマイシンD。並びにストレプトミセス属に属するレスピノマイシン生産菌を培養し、その培養物からこれら抗生物質を分離採取する製造方法。

阿波踊りの精神

国際フロンティア研究システム アルゴリズム研究チーム 賀 菊方

理研に来る前、私は四国の徳島で5年ほど過ごしました。当時は、徳島医大で学位取得のための研究を行っていました。現在私は、理研の思考電流研究チームリーダーである田中啓治先生の紹介で、フロンティア研究員として、昨年の4月からアルゴリズム研究チームで働いています。10か月間を多忙のうちに過ごしてきましたが、休みの日には徳島と阿波踊りのことをよく思い出します。私は徳島が大好きなので、皆さんにぜひ阿波踊りのことを紹介したいと思います。

毎年夏、8月の四夜、徳島は別世界と化します。静かな街が一変し、祭の様相を呈して、他に類を見ないほど大いに活気づきます。私は以前から、沢山の祭を見てきましたが、阿波踊りには特に感銘を受けました。参加者が多く大規模であることに加えて、県民全体で祭に取り組み、大いに盛りあがるところが印象深く心に残っています。

年齢や性別を越えて、何十、何千のグルー

プを組んだ群衆はめったに見られるものではありません。お揃いの法被や着物を身に纏い、女性は藁の笠をかぶり、男性は着物の裾をたくし上げて浮かれて街並をねり歩くのを、他のどこで見られるでしょうか。街全体の時が止まったのでは、と誰もが思うに違いありません。道路脇にできた人垣の前で、踊り手たちが足を止めて踊りを披露するたび、その空気は満たされていくようです。

踊りのグループは多く、セミプロ、アマチュアいろいろです。踊りは統一され簡単そうに見えますが、極めて繊細でグループごとに違います。「やっとなさ! やっとなさ!」のかけ声の中、静かさと激しさの波立つ曲によって、女たちが手をいっせいに動かせば、男たちが劇的に動きまわります。喜び騒ぐ人波の中になれば、誰だって舞台上に上らずにはいられない気分になります。私もいつも舞台上に飛び出しては奇妙な動きを披露します。すぐ息切れしてしましますが。思うに、阿波踊りは沢山

の人の前で色々なことを表現する良い機会です。だから人々はこの時が来るのを楽しみに待ちつづけ、めいっばい取り組むのでしょう。一般の日本人にとってこの踊りは仕事でのストレスを解放する安全弁になっているのではないのでしょうか。もちろん、踊りはそういうものです。また若者たちにとっては、異性と出会う格好の場所なのでしょう。

この時期には、年齢に関わらずあらゆる人の間に、無礼講な雰囲気広がることに私は驚きました。「踊る阿呆に見る阿呆、同じ阿呆なら踊らにやそんそん」という有名なお囃子があります。小さな子供が親の傍らで踊り、赤ちゃんをおぶった母親が踊り、七十、八十過ぎのお年寄りも元気に踊っているのを見る。そして楽しい気分になる。それが阿波踊りの精神なのです。

一度これを体験した私が「ああ、阿波踊りっていいなあ! 中国へ帰る前にもう一度いこう。」と人知れず呟いたのも当然のことでした。

5年間徳島で過ごし、すっかり阿波踊りの虜になってしまった中国の青年。

Awa Odori

by He Jufang, Frontier Research Program

Before coming to Riken, I have spent over five years in Tokushima, an *Inaka* city in Shikoku island. I was working for my Ph.D. at the University of Tokushima Medical School. Being introduced by Dr. Keiji Tanaka, I was offered the present position, frontier researcher in the Laboratory for Neural Systems since last April. Having spent ten months' busy life here, I remember the dear Tokushima and "Awa Odori", a dancing festival whenever Sunday and holiday come. I love the place, and would like to introduce "Awa Odori" to you.

Every summer, for four evenings in the month of August, Tokushima is a transformed place. The otherwise quiet city wears an unusually festive look, having geared up for one of the most enlivening events, which has few parallels elsewhere.

In the past I have seen many festivals in many places, but Awa Odori has made a unique impression on me. This is not only simply because of its mammoth size in terms of people but also of the sheer gaiety and total involvement of Tokushima residents.

Well then! How often can one find scores and scores of people, tens of thousands of them, forming group of children, women and men that cut across age groups? Where can one find participants decked in appropriate *happi* coats and kimonos. women wearing those special straw hats, men in hitched up kimonos marching

concededly through the main streets in prearranged routes? One is sure to wonder if the whole city isn't on the move. The very air seems charged as the dancers stop intermittently to perform in front of the applauding audience seated in pavilions all along the dancing route.

There are many groups, a few semi-professionals and some amateurs. The dance that's seemingly synchronized, seemingly simple yet exquisitely frail is also distinct within each group. As the women move their hands in unison, men perform ever more tricky pranks, all locked to the beat of soothing yet electrifying tunes amidst voices calling "yattosa, yattosa!" As the crowd goes into raptures, no wonder one feels like getting to his feet and jumping onto the stage.

I, for one, always grabbed any opportunity to jump onto the stage even if it meant showing off my peculiar body movements. But then, spontaneity goes down so well there. For me it seems that this is an occasion that offers so many things to so many people. That's why people wait longingly for the occasion and involve themselves so fully. Perhaps for a typical Japanese person this dance offers a safety valve to release the stress of his work. Of course, dance definitely does that. For the young, perhaps, it also offers a perfect rendezvous with the opposite sex.

In all, I was amazed at the informal mood prevailing during that time, with everybody, in all age groups. There is a popular song (*hayashi*) that goes "The dancing fool and the watching fool are the same fool, so let's dance!" The common sight of little children dancing alongside their elders, Mothers carrying their infants on their backs while dancing, old people in their 70's and 80's taking an enthusiastic part, all provide a feast for the eyes. That's the spirit of Awa Odori.

Having once experienced all this, it's no surprise that I say to myself, "Oh! I love Awa Odori! I must be there once again before I go back China."



研究室にて

阿波踊りに興じる筆者(左端)



ストレスとセックス考

セックスといってもまずは植物の話です。高等植物のセックスは花であることは言うまでもありません。昨年10月に仙台で行われた科学講演会で、「花成ホルモンを追って」と題して、花芽形成の調節についての話をいたしました。そのなかで、植物は様々な環境のストレス、例えば、乾燥や栄養不足とか低温に出会うと、花芽をつけ、生殖を行って子孫を残そうとするという意のことを述べました。そして、人間は、植物とは違って、ストレスを受けたから子孫を作ろうとはしないだろうということをはんのジョークのつもりで付け加えたのです。ところが、講演の終わった後でこのジョークに対して、何人かの方から大変真面目な反論を受けてしまいました。そこで、ここでは、ストレスとセックスについて真面目な（必ずしも学術的ではない）考察をして見ようというわけです。

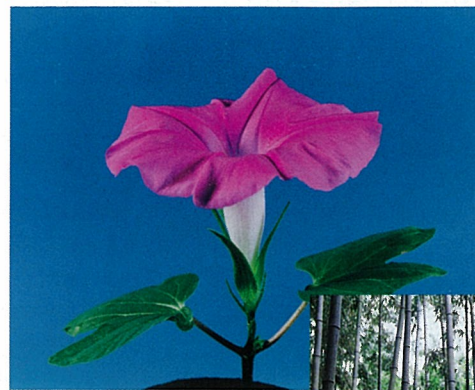
生物界全体では、セックスには無性生殖も少なくありませんが、異性の中で生殖し子孫をつくる有性生殖が重要であり、生物は、有性生殖によってこそ地球環境に適応しつつ進化を遂げ繁栄をもたらしたと言えます。この有性生殖の源をたどって行くと、下等植物といわれる真菌類（カビ、キノコの類）にその原形をみることができます。私は、かつて真菌類に属する酵母の有性生殖の調節に働く微量ペプチドの研究を行っていたので、カビ類の有性生殖を調べたことがあります。異性を求めて泳ぎ回るミズカビの配偶子、異性同志が共存するとほんのり色づいて接合にいたるケカビ、接合管を長々と延ばして異性と接合する異担子菌など、種によってそのスタイルは様々です。

これらは、下等生物のことに過ぎないではないか、とは言わないでほしい。卵細胞と精子のレベルでは基本的には同じ世界です。下等な生物から高等生物まで有性生殖の過程には、実に巧妙に仕組みられた精密なプログラムがあり、これを完結させ首尾よく子孫を残すことは、どの生物にとっても大変なエネルギーを要し、高価につく事業です。酵母の有性生殖の研究を行っている時に、実験条件の設定に気を遣い活力ある配偶子を集めないという有性生殖を試験管内で再現することができない、すなわち、十分にエネルギーをもつ個体のみが子孫を残すことが出来るという実態をまのあたりに見た次第です。

下等植物にとっても大変な仕事である有性生殖を行うキッカ



筆者近影



短日条件で咲いたアサガオ



竹は30~50年に一度、枯れる前に花を咲かせるというが...

ケになるのは、栄養条件が悪化するとか生存に不利な環境というストレスであることが知られています。進化の進んだ高等植物になると、花という生殖器官を分化しそのプロセスはさらに複雑となり、エネルギーを費やす大事業となりますが、生存を脅かされるストレスを受けると、あえてその大事業のセックスを行って子孫を残そうとします。その結果として、植物の場合は種子を形成して、厳しい環境を生き抜くことが出来るようになるので、このプロセスの合目的性があるわけです。このような生物では、ストレスからセックスという遺伝子プログラムが存在しているのは理に合っていると考えられます。

人類を含めた哺乳類は、植物の種子のように次世代の子孫を保存できるようにはなっていませんので、ストレスのもとで子孫を残すためのセックスをあえて営む必然性はないというのが私の理解でした。ところが冒頭に述べたように反論があり、とりわけ、世事にひろく通じておられる稲村さん(安全管理室長)は、人間社会でもストレスはセックスと密接に関連しているということを真面目に説かれ、私の理解がいささか浅はかであったことを思い知らされました。ストレスからセックスというプログラムが人の遺伝子にも刷り込まれていて、人間の本能として社会現象に影響を与えている可能性に思い当たることもあります。その考証は私の手に負えそうにありません。

ひとつ確かなのは、優れた創造的な研究はストレスのもとで産まれて来る場合が多いことで、これは、人類にも保存されているこの遺伝子プログラムに深く起因しているのかも知れません。ただし、忘れてならないのは、それを結実させるためには十分なエネルギー（研究資源）を投入する必要があるということです。

植物生活環制御研究室／主任研究員 桜井 成

編集後記

今月号の研究最前線は、「酵母第6番染色体の全塩基配列を決定」を掲載しました。人間の遺伝子解明に取り組む「ヒトゲノム解析」プロジェクトの基盤をなす研究として画期的なものです。また、原酒コーナーではストレスとセックスの関係を考察したエッセイを掲載。生命の持つ秩序の不思議さを、改めて考えさせられました。皆様のご意見、ご感想をお待ちしています。

理研ニュース No.152 February 1994

発行日：平成6年2月15日

編集発行：理化学研究所開発調査室

〒351-01 埼玉県和光市広沢2番1号 電話(048)462-1111(代表)

制作協力：株式会社エフピーアイ・コミュニケーションズ