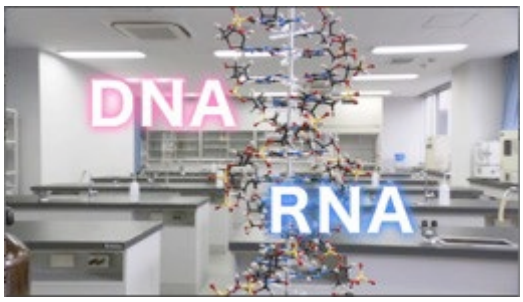
ＲＮＡから読み解く生命の不思議

私たち人間をはじめとする、あらゆる生物の遺伝情報を記録し、伝える、二種類の物質。



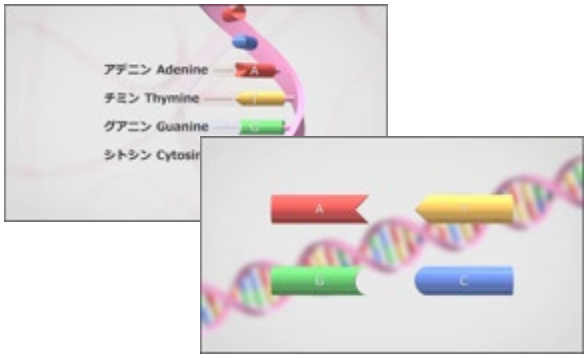
これらは「ＤＮＡ」、そして「ＲＮＡ」と呼ばれています。

ＤＮＡとＲＮＡは、今この瞬間も、みなさんの体をつくる細胞の中で、はたらいています。

では、ＤＮＡとＲＮＡは、どのようにはたらいているのでしょう？

実はこの問題、現在もまだ謎に包まれていて、世界中で研究されているのです。

その謎に挑戦する理化学研究所の研究を、紹介しましょう。

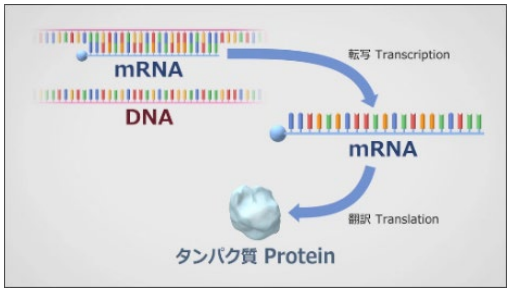


ＤＮＡとＲＮＡは、どちらも核酸と呼ばれる分子です。

ＤＮＡは、アデニン、チミン、グアニン、シトシンの４種類の塩基が、鎖のようにつながった構造をしています。

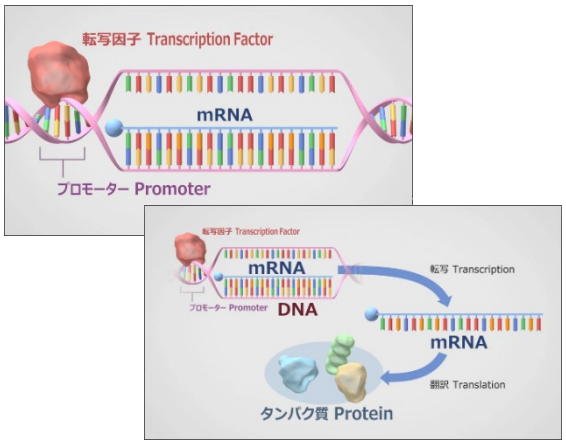
そして、アデニンに対してチミンが、グアニンに対してシトシンが向かい合い、二本の螺旋が絡み合ったような姿をしています。

ＤＮＡは、四種類の塩基の配列で、生物の遺伝情報を記録しています。この遺伝情報全体のことを、「ゲノム」と言います。



ＤＮＡの情報は、「メッセンジャーＲＮＡ」へと転写されます。

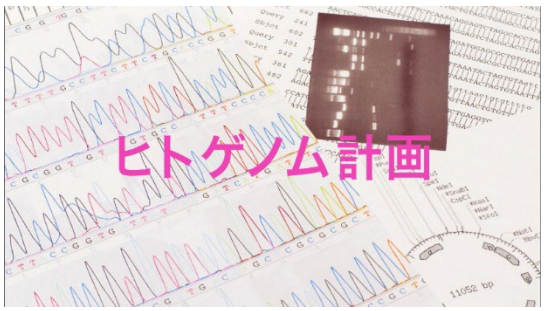
そして、メッセンジャーＲＮＡに転写された情報によって、様々なタンパク質に翻訳されます。このタンパク質が、私たちの体を形作る部品となります。



よく耳にする「遺伝子」という言葉は、もともとはある性質を次世代に伝える因子を表す言葉でした。現在は、タンパク質を作る情報の書かれたＤＮＡ領域が遺伝子の実体とされています。

遺伝子から作られるタンパク質の中には、「転写因子」というものがあります。これは、遺伝子の隣にある「プロモーター」という領域に結合することで、その遺伝子から転写されるＲＮＡの量やタイミングを制御します。

これが、ゲノム情報の主な流れです。



ゲノム情報がすべてわかれば、すべての遺伝子がわかり、生命の謎を解明できるのではないか。

そう考えた科学者たちは、人間のゲノムを読み取ることに挑戦します。1990 年にアメリカが始めた「ヒトゲノム計画」です。

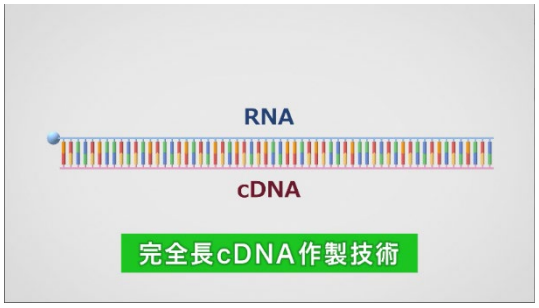
この計画に、ヨーロッパ、日本、中国も参加しました。

理化学研究所は、日本の研究機関として、ヒトゲノムの解析で、中心的な役割を担いました。

ヒトゲノム計画では、アメリカが先行することになりました。
理化学研究所の和田昭允博士は、アメリカを後追いするのではなく、より生物全体を見渡した研究を進めなくてはと考えました。
そんな中、林崎良英博士が提唱したのが、ゲノムＤＮＡではなく、ＲＮＡを直接研究する、挑戦的な計画でした。

ヒトゲノム計画により、ヒトが持つ遺伝子の種類や数を推定することはできても、細胞ごとに働く遺伝子の違いを知ることはできません。
生物の実態を総合的に明らかにするには、実際に生物の中でＤＮＡのどの領域がＲＮＡへと転写されているのか、知る必要があると、林崎博士は考えたのです。

理化学研究所は、マウスの様々な組織からＲＮＡを集め、その配列を調べることにしました。しかし、克服しなければならない問題が、いくつかありました。



例えば、ＲＮＡは壊れやすく、扱いにくいことです。

そのため、ＲＮＡをＤＮＡにコピーして、そのＤＮＡを読みとる必要がありました。

このＤＮＡのことを、「ｃ・ＤＮＡ」と呼びます。

しかし当時、ＲＮＡを端から端までＤＮＡにコピーする技術は、ありませんでした。

これは、ヒトゲノム計画がＤＮＡの解析に重点を置いた大きな理由でもありました。

理化学研究所は、この「完全長ｃＤＮＡ作製技術」を、ゼロから開発しなければなりませんでした。

（研究者インタビュー）

当時は完全長 cDNA ライブラリーを作製する手段がなく、ゼロからすべて作らなければなりませんでした。私は挑戦することが大好きなのですが研究者の中には「それは無理だ」と言う人もいました。

（ナレーション）

その他には、作業の効率化の問題がありました。完全長ｃＤＮＡの作製と解析を人手でやっていたら、膨大な時間がかかってしまいます。

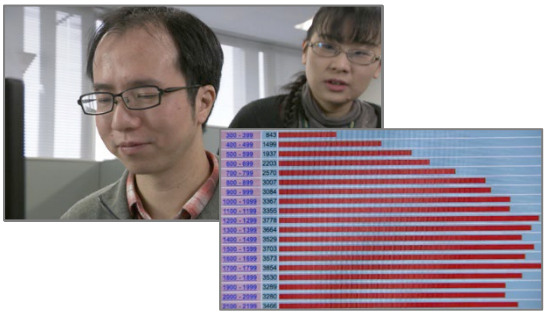
理化学研究所は、ｃＤＮＡのサンプル調製装置とシーケンサーを、ヒトゲノム計画終了前の、1990 年代後半に完成させました。
研究所の様々な技術と、日本が得意とするロボット技術を、巧みに組み合わせたのです。
その結果、マウスｃＤＮＡの配列の読み取りが、一気に進められるようになりました。
しかし、ＲＮＡの配列が分かっても、そのはたらきは依然、謎のままでした。配列がどんな意味を持っているのか、わからなかったからです。

（研究者インタビュー）
システムを作ってしまえば、出てきたデータにどんな意味を持つかを考えるというのは、知的な労働力で我々だけでは出来ませんでした。一流の研究者をみんな集めて、その意味を解読して、国際的なデファクトスタンダード、国際標準データベースを作る事を目指したのが始まりです。それで、ファントムコンソーシアムを立ち上げる事にしました。

（ナレーション）
2000 年、理化学研究所が中心となって、「ファントム・ワン」が始められました。
世界各国から研究者が集まり、マウスのゲノム情報の位置や機能について、「注釈づけ」を行なうことにしました。

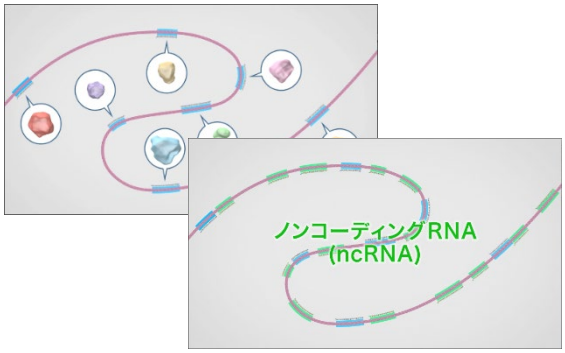
注釈づけしたマウスのｃＤＮＡは、およそ２万個。
その結果は、2001 年に学術雑誌「ネイチャー」に発表されました。
このデータは、先行していたヒトゲノム計画が参考にしたほど、画期的なものでした。

2001 年に始まった「ファントム・ツー」では、新しい技術によって、ごくわずかしか存在しないｃＤＮＡも検出できるようになりました。
こうして、マウスのｃＤＮＡ・およそ 6 万 800 個の読み取りと注釈づけを、一気に成しとげました。



しかし、検出精度がアップしたことで、予想外の謎が現れてきました。
それまでは見落としていた微量なＲＮＡが大量に見つかり、その中には、タンパク質を作る情報を持たないＲＮＡがたくさん含まれていたのです。

2003 年に始まった「ファントム・スリー」では、このタンパク質の情報を持たないＲＮＡについて、度重なる検証を行ないました。



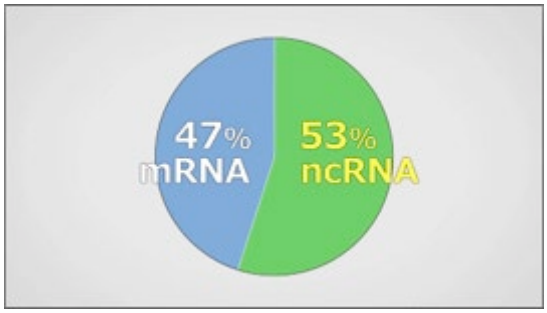
例えば、タンパク質の情報が、ＤＮＡのこの領域に記録されているとしましょう。

一方、タンパク質を作る情報を持たないのに、ＲＮＡに情報が転写されている領域もたくさんありました。

このＲＮＡを、「ノンコーディングＲＮＡ」と言います。

当時、ノンコーディングＲＮＡは、せいぜい 100 個くらいしか存在しないだろうと考えられていました。

ところが、研究が進むにつれて、なんと 23,000 個以上あることがわかりました。



これは、全ＲＮＡの 53 パーセントにあたります。つまり、ノンコーディングＲＮＡの方が、メッセンジャーＲＮＡよりも多いという、意外な結果が得られたのです。

「ＲＮＡ新大陸の発見」！…この成果は、新聞や雑誌に取り上げられ、時の話題となりました。

しかしその一方で、「ゴミがたくさん見つかっただけじゃないのか」と、研究の意味を疑問視する声もありました。

（研究者インタビュー）

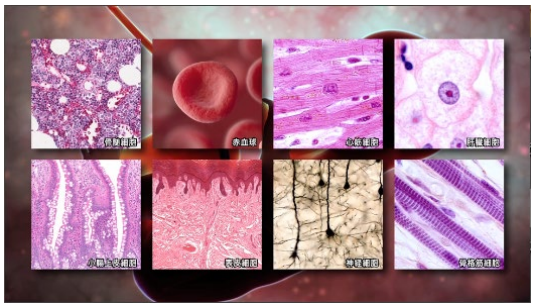
ノンコーディングを出しているゲノムの領域が、ガラクタ DNA と呼ばれるところから全部それが出てきた。色々な調節をやるという事が分かってきた。本当に驚きで、今までみんなは何をやっていたんだと自分の立場を認識して。

（ナレーション）

ノンコーディングＲＮＡが半分以上。

遺伝子から転写されタンパク質を作り出すのがメッセンジャーＲＮＡなら、遺伝子ではない領域から転写されたノンコーディングＲＮＡとは、一体何なのでしょうか？

どうやら、生命の謎に迫るには、さらにくわしくＲＮＡを調べる必要があるようです。

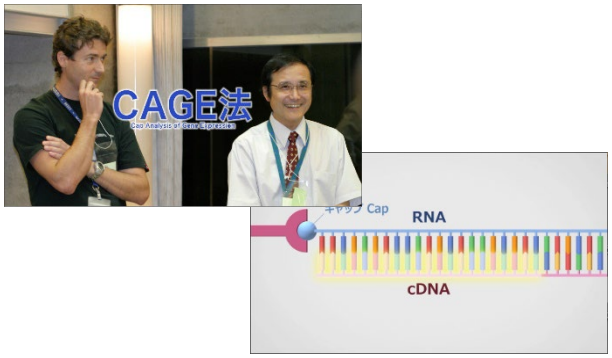


私たちは、最初は一個の受精卵でした。

細胞は、分裂を繰り返して、およそ 37 兆個、およそ 300 種類の細胞となり、私たちの体を作ります。

同じＤＮＡを持った細胞が、どうやって様々な細胞に分化していくのでしょうか？

それを知るには、ＤＮＡ、ＲＮＡ、タンパク質の関係を、包括的に捉えなければなりません。…そのために開発されたのが、「ケージ法」です。



ケージ法は、ｃＤＮＡの配列を読み取るとき、「キャップ」と呼ばれる頭の部分に近い数十個の塩基だけを読み取ります。そして、ＤＮＡのどの領域が、ＲＮＡに何個転写されているのか、効率良く調べます。

転写される情報の量的な関係を、包括的に把握しようというわけです。

（研究者インタビュー）

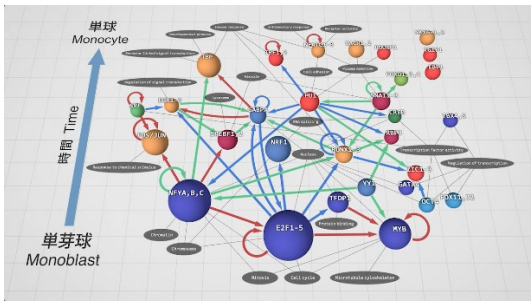
CAGE 法の開発によって遺伝子スイッチや遠隔調整スイッチなどすべての因子のマッピングが可能になりました。この手法によって、いつどこで遺伝子が発現するのか理解できるようになりました。

（ナレーション）

2006 年、「ファントム・フォー」開始。

ケージ法と最新式のシーケンサーを組み合わせ、解析スピードを大幅にアップさせました。

細胞が変化していくとき、タンパク質や転写因子がどんな順番で作られ、どのように時間変化するか、まるで連続写真を撮るように、調べられるようになりました。



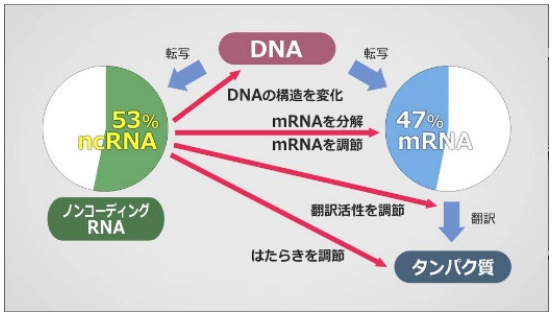
例えばこれは、人間の血液を作る造血幹細胞の一つ「単芽球」が、白血球の一種「単球」に変化していくときに働く、三十の転写因子を丸で示したものです。
転写因子の複雑なネットワークが、時間とともに変化する様子がわかりました。

この研究は、2011 年に始まる「ファントム・ファイブ」へと引き継がれます。

ファントム・ファイブでは、研究対象をおよそ 1,000 種類の人間やマウスの細胞に広げました。
そして、細胞の種類ごとに、ＲＮＡと転写制御のネットワークを調べ、多様な細胞について詳細なカタログを作成しました。

そして 2015 年、「ファントム・シックス」が始まりました。
その目的は、ノンコーディングＲＮＡを網羅的に調べて、そのはたらきを明らかにすることです。
ファントムは、20 カ国、100 を超える研究機関の研究者が参加する大規模なコンソーシアムに成長しました。生命とは何か？…この大きな謎に、世界が一つになって挑むのです。

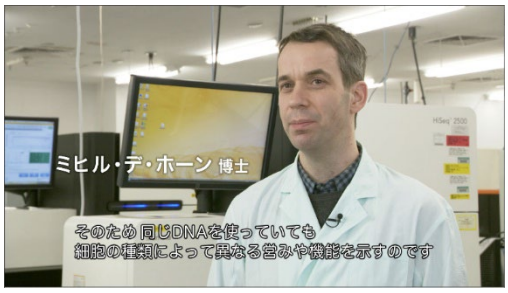
理化学研究所が本格的にＲＮＡの研究を初めてから、およそ 20 年。現在では、世界中でノンコーディングＲＮＡが研究されるようになりました。
そして、ノンコーディングＲＮＡが、生命現象の様々な局面で、調節役を演じていることがわかってきました。



ノンコーディングＲＮＡは、決してゴミではなく、むしろ、ゲノム情報の流れをコントロールする、重要な役割を担っていたのです。

（研究者インタビュー）

がんやその他の病気も、ノンコーディング RNA が調節・制御していることが研究でわかりました。ノンコーディング RNA の機能を理解すれば病気の原因や将来の治療もわかるでしょう。



ノンコーディング RNA はネットワークの中で協力し合って細胞の営みを調節しています。そのため同じ DNA を使っていても細胞の種類によって異なる営みや機能を示すのです。

（ナレーション）
ヒトゲノム計画以前は、当時の解析技術によって、遺伝子の数は７万とも 10 万とも推定されていました。ところが、ヒトゲノム計画で遺伝子は 2、3 万ほどしかないと報告され、世界を驚かせました。
しかし、理化学研究所の解析の結果、メッセンジャーＲＮＡを凌ぐ数のノンコーディングＲＮＡが発見され、その数は今も増え続けています。
ファントム・シックスでノンコーディングＲＮＡの働きの全容を明らかにすることができれば、これまでの遺伝子の定義そのものを塗り替えることに繋がるかもしれません。

これまでに解析されたデータは、ウェブ上で公開されています。世界中の研究者が、このデータを自由に利用することができます。

2012 年にノーベル生理学・医学賞を受賞した山中伸弥博士の研究でも、このデータが利用されました。

（研究者インタビュー）
ファントムが無ければ、まず、iPS の本格的な研究に至らなかった。山中研究室自体が発展しなかったと思います。ファントムは ES 細胞だけでは無く、全身のあらゆる細胞や臓器が対象ですから、あらゆる生命科学の研究をされている方が利用する事ができますので、「縁の下の力持ち」のような活動なのです 。ファントムデータが無ければ、私たちの研究はずいぶん遅れて、きっと、アメリカやイギリスで iPS 細胞と同じ細胞が作られて名前も全然違う名前になっていたのでは無いか考えています。今後もファントム

のようなインフラストラクチャー、「縁の下の力持ち」的な活動が日本でもしっかり、支援、継続されるように願っています。

（ナレーション）

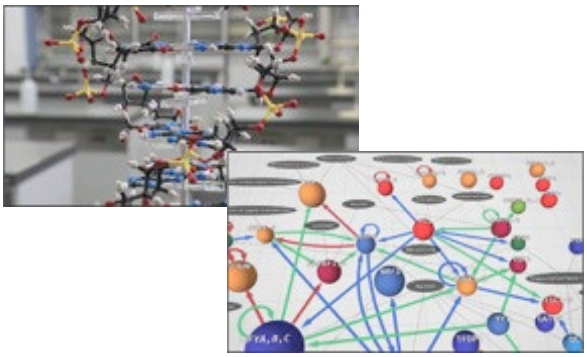
理化学研究所は、ファントムなどの独自研究を進めるかたわら、ＤＮＡやＲＮＡの解析技術と設備を生かし、世界中から遺伝子解析の委託を受け付けています。

ＲＮＡについてのデータ、そして、理化学研究所の技術は、生命科学の最前線で活躍しているのです。

（研究者インタビュー）

今、ゲノム科学によってあらゆることが少しずつ理解できるようになりました。より広い視野でよりくわしく理解出来るのです。この技術によってよりよい診断や治療ができるようになるでしょう。

やっとわかったと思うと、新たな疑問が次の世界でひらける。生物というのは多分、まだまだ、我々が知らない事が遥かに多い。



（ナレーション）

ＤＮＡ、ＲＮＡ、タンパク質が作り出す複雑なネットワーク。そしていま、ノンコーディングＲＮＡという新たな役者が、浮かび上がってきました。

生命とは何か？…私たち人類が抱き続けてきた疑問に、理化学研究所は、これからも挑み続けます。

【おわり】