

遺伝学的手法を駆使した組換えの研究

生物物理化学研究部教授

池田 日出男



生物物理化学研究部の研究スタイルの特徴は、大腸菌と酵母を研究材料として研究を行なっていることである。その理由は、これらの生物では、いわゆる遺伝子のノックアウトが簡単に行なえる、すなわち遺伝学的解析のできる最適な生物であると考えられるからである。これらの生物において遺伝子の機能の解析を行ない、次にそれを利用して高等生物の遺伝子の解析に進むという戦略をとっている。この戦略によって何が分かるかをいくつかの例で紹介したい。

大腸菌の非相同時的組換えはDNA ジャイレースに依存して起こる

私達の第一の目標は、遺伝子疾患や癌化の原因となる染色体異常が何故起こるかを研究することである。大腸菌では、染色体異常は非相同時的組換え（相同性のないDNA どうしの組換え）という形で検出される。私達は、DNA ジャイレース阻害剤が非相同時的組換えを異常に昂進させることをみつけ、これが手掛かりとなってDNA ジャイレースに依存する非相同時的組換えの機構が存在することを初めて示した。

DNA ジャイレースに依存する組換えの研究はヒトの染色体異常の研究につながった

これに関してヒトの癌において最近興味ある発見が報告されたが、それはDNA トポイソメラーゼIIの阻害剤を抗癌剤として癌の治療のために使用したときに、二次的な白血病が誘発されたと言うものである。その原因を調べてみると、染色体異常が起きていることがわかった。この現象は、私達のDNA ジャイレース組換え経路の知見によって良く理解できることがわかった。このことは、大腸菌の非相同時的組換えの機構が、ヒトの染色体異常の機構と共通していることを示した例として重要である。





反復配列も非相同的組換えの原因となる

次に、ヒトの染色体異常への展開に近い将来予想される組換えの例について述べる。私達は、最近、大腸菌の組換えの研究において、DNAジャイレース組換え経路とは別の組換えの機構(RecJエキソヌクレアーゼ経路)が存在することを見いだした。紫外線や変異誘起剤によってDNAに損傷が生じると非相同的組換えが促進されるが、その際DNA上に反復配列が存在することが組換えの起こる条件になっていることが示唆された。DNA損傷と反復配列が引き金となってその近傍のDNAの切断が促され、組換えが誘導されるらしい。この組換え機構に関して理解が進めば、最近ヒトの遺伝子疾患において分かってきたダイヌクレオチドリビートやトリヌクレオチドリビートと染色体異常の問題につながっていくであろう。

このほかにも、酵母における非相同的組換え、相同的組換え、染色体分配、細胞周期、テロメアの機能、減数分裂、細胞死など多様な研究テーマが進行中である。私達が、限られた人数と限られたスペースでこれだけのテーマが扱えるのも大腸菌や酵母が遺伝学的に極めて扱いやすい系だからである。この分野は研究人口が少ないわりには面白い問題が山積しており、今後益々その重要性が増してくると思われる。

研究のテーマを選ぶときに、「社会的にインパクトを与える」ことと、「学問的に重要である」ことのどちらを選ぶかを迫られることがある。私達の研究は、どちらかというとオリジナルな研究成果をだして学問的に貢献することを目指していると思う。あとはそれが普遍性があるって、例えば高等生物の分野につながって行けばさらに良いと考えている。そして、私達の研究の成果には普遍性のあるものが沢山あると思っている。共同研究などで皆様のお役に立てば幸いである。