

生命とは何か

DNAから「からだ」ができるまで

DNAから「からだ」ができるまで

名古屋大学名誉教授
1997年 中日文化賞
2007年 みどりの学術賞
2009年 文化功労者
2010年 名古屋大学レクチャラー



高等研究院
名古屋大学

<http://www.iar.nagoya-u.ac.jp/>

理化学研究所発生・再生科学総合研究センター長
1994年 朝日賞
2004年 文化功労者
2005年 日本国際賞
2010年 名古屋大学レクチャー



業績の紹介と解説



杉浦 昌弘 名古屋大学名誉教授 / 2009年文化功労者

葉緑体ゲノムの全構造を決める

「ゲノム」って何？

ある生物に必要な全ての遺伝情報のことを、“遺伝子が集まったもの”という意味でゲノムといいます。では、DNA や遺伝子とは何が違うんでしょう。DNA は、2 本の糸をより合わせたようならせん状の構造をしていて、A（アデニン）、C（シトシン）、G（グアニン）、T（チミン）と呼ばれる化学物質（塩基）が並んでいます（図1）。この塩基の並んでいる順序（塩基配列）は生物によって定まっています、子孫に伝えられる遺伝情報です。なので、遺伝情報（塩基配列）が分からなければ、DNA は単なる化学物質です。遺伝子は、DNA 上のタンパク質の構造を決める情報などを持つ領域のことです。ある生物の DNA にはたくさんの遺伝子がありますが、遺伝子ではないところもたくさんあり、それら全部の遺伝情報を含めてゲノムといいます。

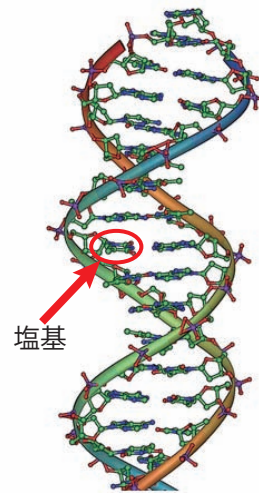


図1：DNA の二重らせん構造

遺伝子と遺伝子の間はゴミ？：杉浦先生の挑戦

「遺伝子の構造を明らかにする」、「ゲノムの構造を明らかにする」ということは、DNA の塩基配列を決定することです。多くの研究者は、自分の興味のある遺伝子の構造を決めることは熱心にやってきましたが、遺伝子と遺伝子の間にあるDNAは「何の意味もないゴミみたいなもの」と考えていて（図2）、そこには全く興味がありませんでした。でも、杉浦先生は「1つのDNA（ゲノム）が全体として、どのような構造をしているのか？」ということに興味があり、遺伝子ではないところも含めて、ゲノム全部の塩基配列を明らかにしようとしていました。

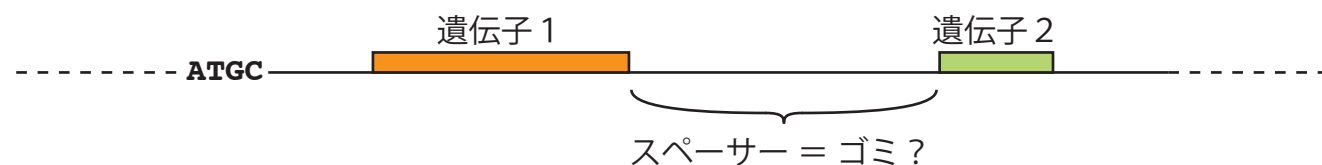


図2：ゲノムの模式図。ゲノムにはたくさんの遺伝子（遺伝子1や遺伝子2）が存在しているが、遺伝子ではないところの塩基配列を明らかにしてもムダと考えられていました。

小さいゲノムは？

DNA の塩基配列を決めるのは、当時は全てが手作業でした（図3）。実験データから読み取った塩基を一つ一つノートに手書きしていました。そんな時代に、ゲノムの全構造を明らかにするという途方もない研究をするには、どうしても小さいゲノムが必要です。そこで、小さいゲノムを探していて、たまたま目つけたのが植物の葉緑体のゲノムでした。それから10年という歳月を経て、タバコの葉緑体DNAの全塩基配列（約15万塩基対）を決定しました（図6）。

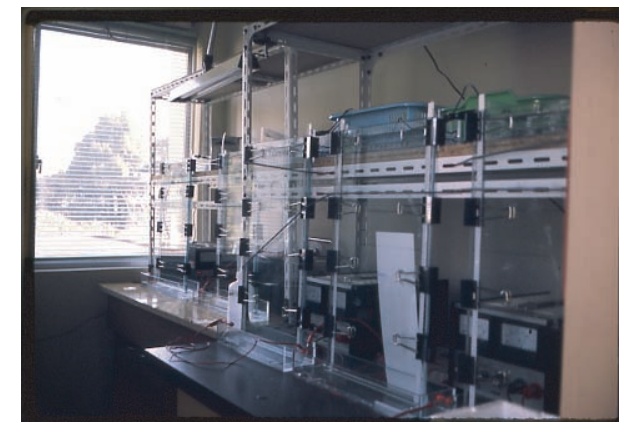


図3：手作りの塩基配列決定装置

ゴミの中から出てきたものは？

葉緑体ゲノムの全構造が明らかになると、新しい発見が出てきました。遺伝子と遺伝子の間のDNA配列はゴミみたいなもので配列を決定する意味がない、と思われていましたが、そのゴミの配列から、新しい遺伝子が発見されたのです（図4）。これは「目的の遺伝子を探し出して、塩基配列を決定する」という従来の研究手法から、「ゲノムの塩基配列を決定して、そこから目的の遺伝子を探す」という全く新しい研究手法へのパラダイムシフトが起きた瞬間なのです。

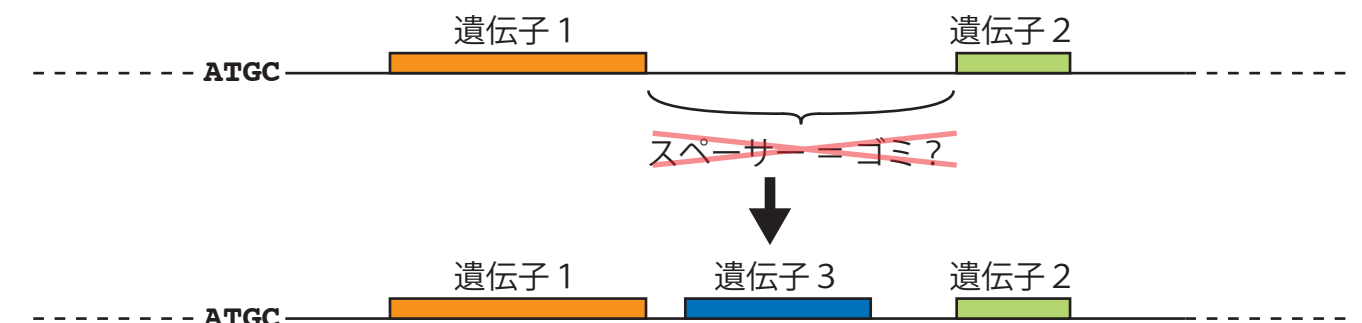


図4：スパーサーに誰も知らなかった遺伝子があった！遺伝子1と遺伝子2の間のDNA配列を明らかにしたら、全く新しい遺伝子3が隠されていました。

葉緑体ゲノムはどこからやってきて、どこへいくのか？

葉緑体は光合成を行います、その祖先は同じように光合成をする「ラン藻」という微生物と考えられています。何億年も昔に「ラン藻」を体内に取り込んだ生き物が今の植物へと進化し、取り込まれた「ラン藻」が姿形を変えて葉緑体として残っていると考えられています（図5）。

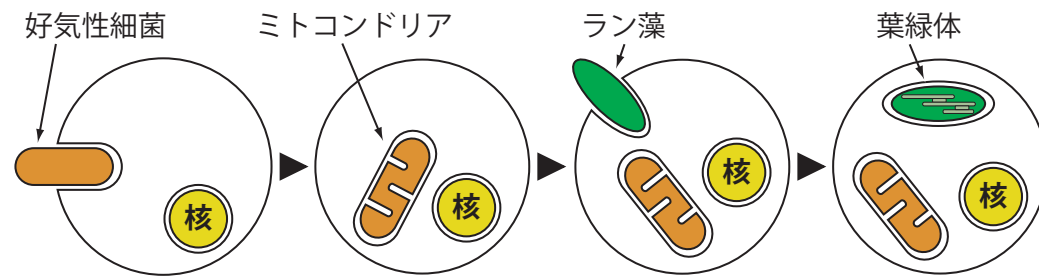


図5：細胞内共生説。葉緑体やミトコンドリアは大昔に微生物が共生して生まれたと考えられています。

杉浦先生は、タバコの葉緑体ゲノムの全構造（図6）を明らかにする傍ら、ラン藻のゲノム構造を明らかにし、葉緑体の祖先がラン藻である証拠を見つけたのです。また、様々な植物の葉緑体ゲノムの構造を明らかにし、タバコ葉緑体ゲノムにあった遺伝子が他の植物の葉緑体ゲノムでは消失してしまっている場合や、逆に、他の植物の葉緑体ゲノムにある遺伝子がタバコ葉緑体ゲノムでは壊れてしまっている場合があることを発見されました。どうやら、葉緑体ゲノムは遺伝子の数を減らす方向に進化しているようですが、この先、どこへ向かうのでしょうか。

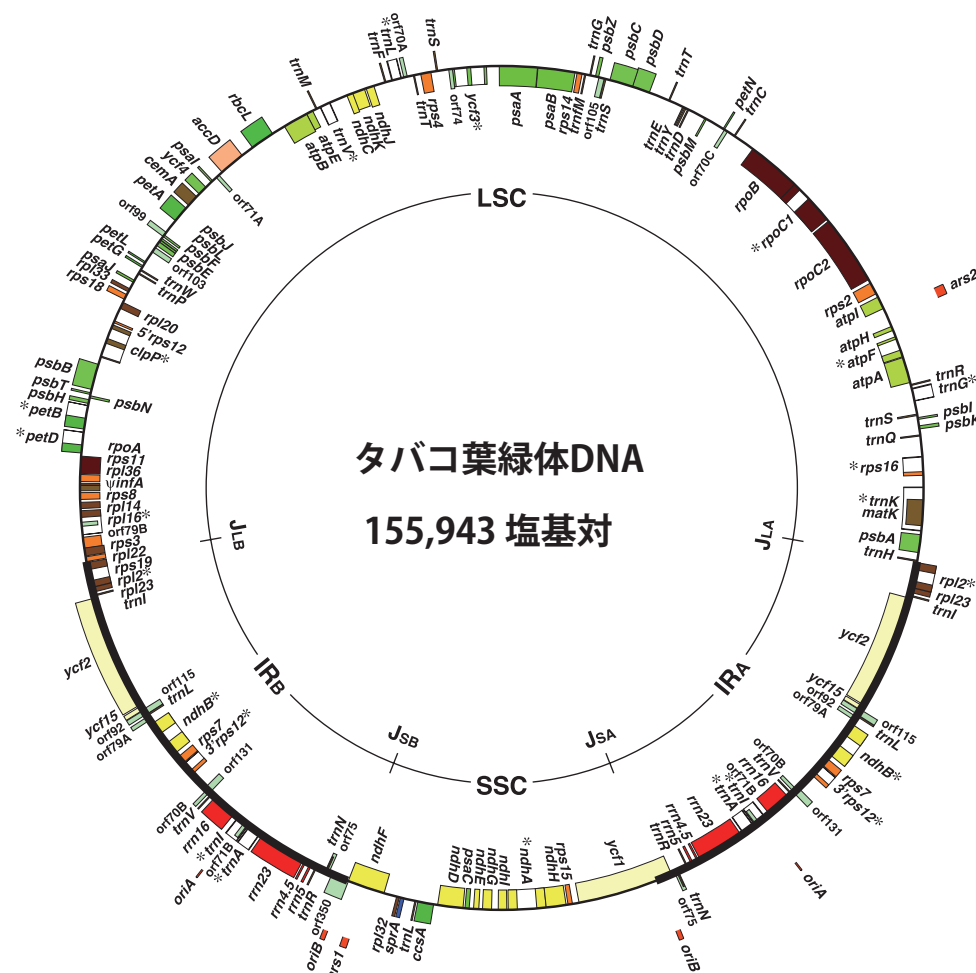


図 6：タバコ葉緑体ゲノムの構造。タバコ葉緑体ゲノムは環状の DNA で長さは約 50 マイクロメートル。「*rbcL*」や「*atpB*」などは個々の「遺伝子の名前」（図 2 や図 4 の「遺伝子 1」や「遺伝子 2」に相当）で、どの遺伝子がどのタンパク質等の情報を持っているかを表しています。例えば、「*rbcL*」は「リブローズ 1,5-ビスリン酸カルボキシラーゼ（**RuBisCo**）の大サブユニット（**Large subunit**）タンパク質の情報を持つ遺伝子」です。全部で 132 個の遺伝子があり、円の内側と外側に示してあります。



竹市 雅俊 理化学研究所発生・再生科学総合研究センター長 / 2004年文化功労者

細胞たちよ、手をつなげ！ —カドヘリンと「からだ」づくり—

臓器はいろんな細胞が整然と集まったもの

一個の受精卵は分裂を繰り返すことでたくさんの種類の細胞を産み出し、それらが集まって動物の体が作られます。（ちなみに、私たちの体には200種類以上の細胞が存在するといわれています。）できあがった体を構成する心臓、胃、肝臓、腎臓などの臓器を顕微鏡でくわしく観察してみると、複数の種類の細胞が、それぞれの臓器の機能に応じて巧みに配置され、特徴的な構造をもつ組織を形成している様子に驚かされます。一例として胃の組織を見てみましょう（図1）。胃では様々な細胞が活躍していますが、種類の違う細胞（図1では違う色で染め分けられています）がそれぞれ集まって規則正しく並ぶとともに、お互いに順序正しく積み重なることで異なった組織の層をつくっていることがわかります。すなわち、胃の内面を覆い消化液等を分泌する「粘膜」にある上皮細胞や胃腺の細胞、胃を収縮させる「筋層」にある平滑筋細胞、そしてその収縮を制御する末梢神経細胞などが適切に配置され、複数の細胞が全体としてうまく協調して働けるようになっています。敷石のように整然と並んだ上皮細胞、織物のように向きのそろった平滑筋細胞・・・まるで良くできた建築作品を見るようですね。また、器官のなかでも極めつけの複雑な構造をもつ脳では、1000億個以上ともいわれる神経細胞が正しく配置・配線されることにより、私たちは、考えたり、学習したり、記憶したりすることができるのです。では、細胞はどのようにしてこのような精巧な組織を作ることができるのでしょうか。



図 1：胃の組織像

胃の粘膜の表面は上皮細胞シートで包まれ、その下には消化液を分泌する絛線などが存在します。胃を輪状に取り囲む内側の筋層と、縦に走る外側の筋層とが、植物消化のための胃運動を引き起こします。

[図は Dr. Roger C Wagner (University of Dalaware) 提供]

バラバラにされても、再び集まる細胞の不思議な能力

組織づくりの秘密を調べるため、いちど組織をつくっていた、たくさんの細胞（細胞たち）を生かしたままバラバラにしてみましょう。例えば、動物の組織を、カルシウムイオンを含まない生理的食塩水に浸したりタンパク質分解酵素で処理したりすると、組織構造がこわれて細胞たちはバラバラになります。孤立した細胞は、容器の表面上で分裂したり動きまわったりします。しかし、ここで大切なのは、バラバラになった細胞どうしが再び集まる能力を持っていて、さらに、集まった細胞たちがひとりでに元の組織に似た構造さえ作り上げることです。この驚くべき事実から、動物の細胞は、自由に動き回る性質をもちながら、条件がそろえば、自分の運動をコントロールして安定な組織をつくる能力―「自己組織化」の能力―をそなえていることがわかります。

どうやって細胞たちは組織をつくるの？

バラバラにされた細胞たちは、もとの組織の姿・形を覚えているのでしょうか？どのようにして細胞たちはもとの組織のかたちに戻るのでしょうか？そのために必要なプロセスを考えてみましょう。まず、細胞たちが互いに接着することが必要です。このとき、デタラメに接着するのではなく、正しい接着の相手を見分けることが求められます。また、接着すべき相手に出会った時、細胞たちは動きをとめて安定な集団をつくり、保たなくてはなりません。さらに難しいのは、細胞たちの集団が全体として正しい構造をつくることです。たとえば、上皮細胞の場合には管（くだ）やシートを作らなければなりません。こんな複雑な作業をやりとげることができる細胞の能力って、すごいと思いませんか？ 受精卵から体ができる自然の発生過程でも、一つ一つの細胞に、この秘められた能力がそなわっているからこそ、間違いのない見事な組織が完成するのです。

細胞と細胞をくっつけるカドヘリン：竹市先生の発見

細胞による「自己組織化」の研究は長い道のりでしたが、まず、細胞どうしが、どのようにして、くっつくかという細胞接着の仕組み（図2）が明らかになりました。組織を電子顕微鏡で観察すると、細胞と細胞の間には、それらをつなぎ止める複雑な構造がみられます。そのなかでもとりわけ重要なものが「接着結合」という構造（図3）です。ここで細胞どうしを実質的に接着させている主成分こそが、竹市先生の大発見「カドヘリン」というタンパク質です。カドヘリンは細胞を包む「細胞膜」に分布しており、細胞と細胞が出会ったときに、細胞膜表面から外側

に突き出た部分で、向かい合った細胞どうしをジッパーのようにつなぎ止める役割をしています（図2）。カドヘリンを失った細胞は、ジッパーがないので互いに強く接着することができず、安定な細胞集団（組織）を作ることができません。まさにカドヘリンは組織をつくるために必須の接着剤といえます。また、カドヘリンにはEカドヘリン、Nカドヘリンなどの複数のタイプが存在しており、同じタイプのカドヘリンどうしだけが結びつくことができるという性質をもっています。このため、細胞の種類によって異なるタイプのカドヘリンを使い分けることで、それぞれの細胞は正しい相手を選んで接着することができます。もう一つたいへん重要なことは、カドヘリンは、細胞外での接着とは逆方向に、細胞の内側にも伸びていて、そこでは細胞の運動に必要な幾つかの分子の集団などとも結びついていることです（図3）。

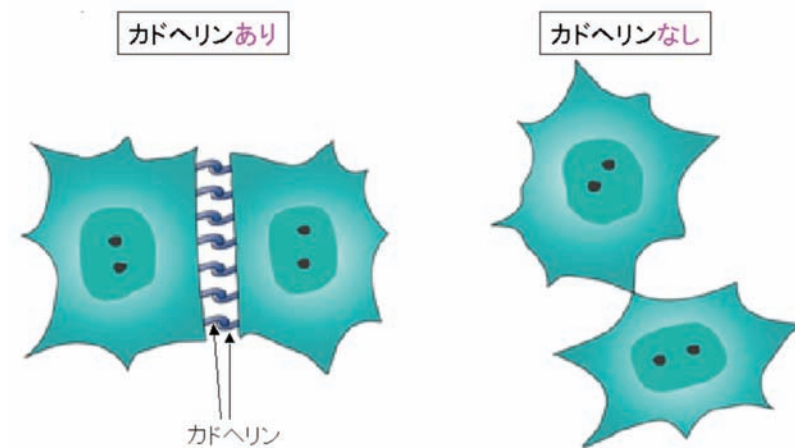


図2：カドヘリンによる細胞接着

多くの動物細胞の表面にはカドヘリンと呼ばれるタンパク質が存在します。カドヘリンには向かい合った細胞をジッパーのようにつなぎ止める動きがあります。カドヘリンを失った細胞は互いに接着することができずバラバラになってしまいます。

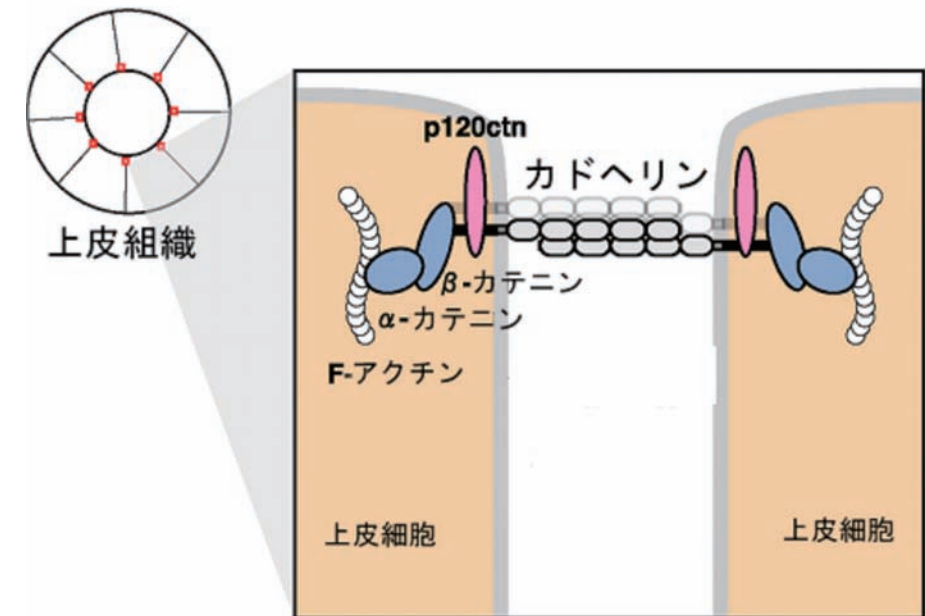


図3：接着結合

左上に示した管状の上皮組織では赤い点で示された位置に細胞と細胞をつなぎ止める装置である「接着結合」が存在しています。図の右では接着結合を構成する分子群が示されています。接着結合の主成分であるカドヘリンは細胞の外側で細胞と細胞を結びつけるとともに、細胞の内側で、p120ctn やカテニンなどの分子を介して、細胞が動くときの力を作る、体で言えば筋肉の役割を持つF-アクチンという分子と連絡し、細胞の運動を調節しています。

ガンや脳疾患でも鍵をにぎるカドヘリン

このように組織づくりになくてはならないカドヘリンですので、人体でこのタンパク質に異常がおきれば、当然、様々な問題が生じると予想されます。実際、しばしばガン細胞で深刻な問題が発生します。ガン（悪性腫瘍）では、カドヘリンの機能がいろいろな原因によって異常になっています。その結果、本来ならば安定な細胞どうしの接着が不安定になり、組織が破壊されるだけでなく、ガン細胞の浸潤（組織を作っている正常細胞の間に入り込むこと）や転移（別の臓器に移ること）が促進されると考えられます。ですから、ガンを克服するうえで、カドヘリンの異常を引き起こす原因を明らかにして、これに対処する方法を開発することが求められています。また、カドヘリンは、神経細胞どうしを接続するシナプスを作るためにも働いています。このことから、カドヘリンの異常が、自閉症のような脳疾患の原因のひとつではないかと疑われています。つまり、カドヘリンの異常によってシナプスでの神経細胞間の信号のやりとりを支障が生じ、脳疾患を引き起こすのかもしれない、ということです。神経系の活動におけるカドヘリンの役割究明と医療への応用も、今後、さらに発展が望まれる研究分野であることは間違いありません。