

# DNAの端の機能を解明する

## ——石川研究室～生命理学科——



石川 冬木 助教授

我々は皆、それぞれ違ったDNA（デオキシリボ核酸）を持っている。それはその生物の形態、色などを決め、さらに寿命さえ決定する可能性を持っている。生物の設計図とも言えるDNA研究は、今後の科学の発展に大きな影響を与えるだろう。では今、DNA研究はどこまで進んでいるのだろうか。今回はDNAの安定性に重要な意味を持つテロメア（染色体末端構造物）を研究している石川研を訪ねてみた。

# DNAを操作する——ガン遺伝子への興味

1970年代は分子生物学が一挙に花開いた時期である。その中で2つの革命的技術が確立された。

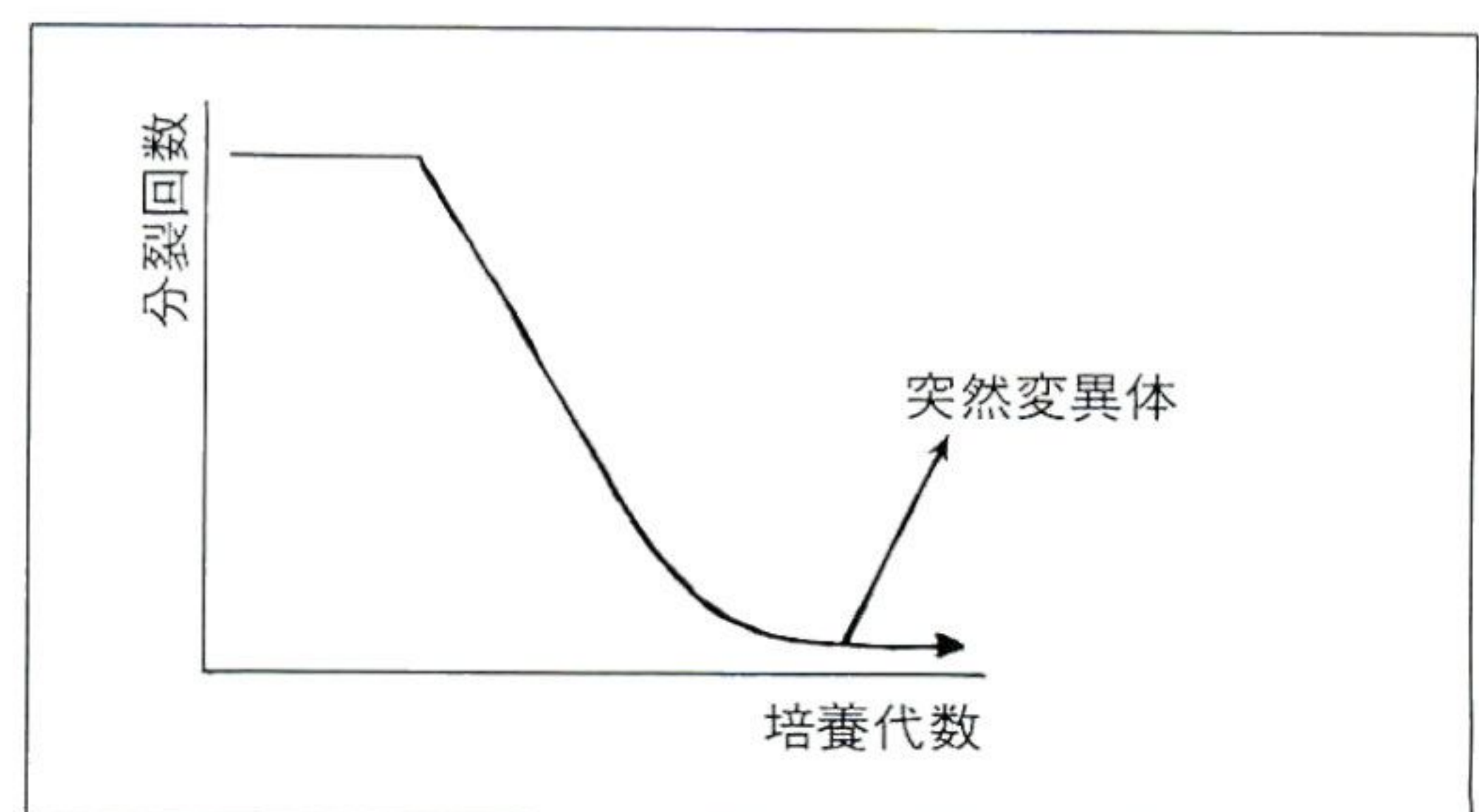
1つはクローニング技術である。DNAはA（アデニン）、C（シトシン）、G（グアニン）T（チミン）という4つの塩基の配列によって決まる。この技術はAAGTのように同じ配列を持ったDNAのコピーを作るときに用いられる。もう1つは制限酵素の使用である。制限酵素というのは、ある決まったDNAの配列を切断する酵素である。

この2つの技術により何ができるのだろうか。答は”DNAのある欲しい部分だけを（制限酵素で切り、クローニングすることによって）、大量に手に入れることができる”である。これらの技術を用いて、多くの研究者が様々なDNAの構造を争って調べた。

この頃、石川先生はガン細胞を研究なさっていた。この分野では1980年前後にかけて、ガン遺伝子と呼ばれる一群の遺伝子が知られるようになっていた。正常な細胞に突然変異が起こるとその細胞の遺伝子はガン化する。ガンとは遺伝子、つまりDNAの異変による病気なのである。この事実

は大きな反響を呼んだ。当時、DNAの病気といえば遺伝病のような限られた病気しかないと考えられていたが、（DNAの異常によって）ガンのような身近な病気が起こることが明らかになったのである。またガンは体の一部の細胞のDNAに変化が生じる現象である。その頃、体を構成する細胞（体細胞）のDNAは安定で変化しないと思われていた。それゆえDNAの構造が変化するという事実がもたらしたものは大きかっただろう。

当時、石川先生はいくつかのDNAに注目してその構造の変化を追っておられた。そこで大きな問題が生じる。”なぜガンはできるのだろうか”こ



培養代数と分裂回数



の疑問に答えるキーワードは、「DNAの安定性」というものであった。細胞がガン化（突然変異）する割合はそのDNAの安定性に依存するのである。その後、先生の興味はそちらの方に移っていった。

DNAの安定性に関する重要な生物現象を挙げると、細胞の老化現象がある。その一つの例として細胞の培養を挙げよう。培養は、まず、ある人から皮膚の細胞をとってきて、これに培養液をかける。すると細胞が増殖するのである。これを初代培養という。このように培養を続けていくと最初はどんどん増える。しかし、10代、20代と培養の世代が進むと増殖のスピードが遅くなる。そしてついに、どんなに条件を良くしても全く増えな

くなる時が来る。なぜ細胞が分裂を止めてしまうのか、大きな疑問である。

さらに培養を続けてみると多くの細胞は死滅する。しかし、1つぐらいいは元気を取り戻してふたたび分裂を開始するのである。その細胞を調べてみると、染色体の数が増加していた。つまり、細胞の染色体はガン化していたのである。細胞の老化におけるガン化もDNAの突然変異によって生じる現象であり、ガン化と老化は関連していることが分かる。これらは全てDNAの変化、安定性によって起こる現象である。そこで石川先生はDNAの安定性の重要な要素であるテロメアの研究を始められた。



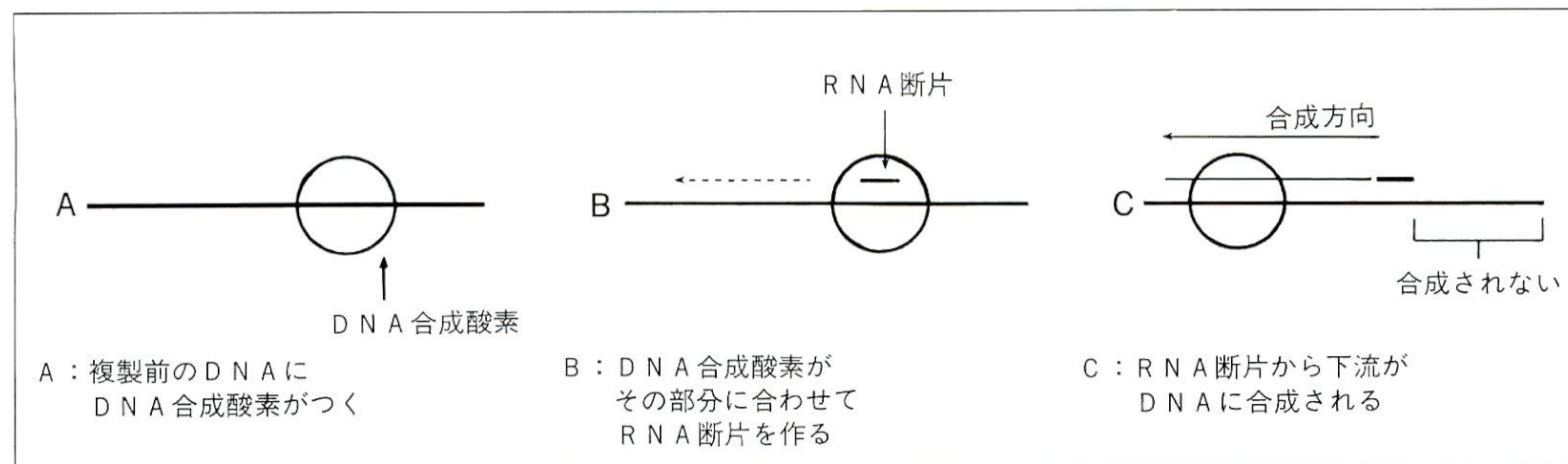
## DNAにおいてテロメアは特異点か？

テロメアとは、染色体の末端にある構造物である。この部分がDNAの安定性に重要な部分だということは以前からいわれていた。しかし、分子生物学はここ10年間で発展した分野である。その当時においてはテロメアの構造や形態などは何も分かっていなかった。さらに大きな問題はDNAの端（テロメア）は複製しづらいということである。

では、DNAが複製される時の機構を簡単に紹介しよう。（図を参照）まずDNA合成酵素（ポリメラーゼ）が元のDNAの二重らせんを一部ほどいて、その部分に合わせて短いRNAを合成する。次に、このRNA断片を出発点にして、そこから元のDNAの下流部分のコピーを合成する。要するに、DNA合成はDNA合成酵素が付いたところから下流に向かって進む。それよりも上流の部分はより上流から来た別のDNA合成酵素で

コピーされるのである。しかし、テロメアは片方が切れているという意味で特異点である。テロメアではそれより上流にDNA合成酵素が付くことはありえない。すると、DNAにならずに残ったRNAは壊れてしまうのである（RNAは壊れやすい）。これはDNAは完全に合成されることはなく、合成の度にDNAは端から短くなっていくことを表している。

ここで先に述べた細胞の培養の話を出して欲しい。培養を始めてそれぞれの代から細胞を取り出してDNAの端を調べてみる。すると代を追うごとに短くなっている（短小化）。しかし、ある代からは短くならない。これはちょうど細胞が分裂をやめた時期に対応する。こうして細胞の分裂とDNAの短小化は関連している可能性があることが分かった。



DNA複製機構



DNAが分裂の度に短小化すると困ることがある。我々の体を構成する細胞の分裂回数に限界があるというのは仕方がない。我々には寿命があるからである。しかし、生殖細胞についても同様に言えるだろうか。我々の持つDNAはその父母から受け継いだものである。父母のDNAはその祖父母から受け継いだものである。こうして生殖細胞のDNAは大昔の祖先から未来の子孫に至るまで増殖と分裂を繰り返して受け継がれる。つまり

ある意味で不死なのである。よって合成の度に短くなるのは最終的にDNAがなくなるということであり不合理である。そこで今、生殖細胞において、テロメアはDNAが短くなるのを防ぐ機構を持っているという仮説がたてられている。

テロメアはこのようにDNAの複製機構、ひいてはDNAの安定性に関する非常に興味深い話題を含んでいると推測されている。



## テロメアの解明——3つの研究

石川研では今、テロメアを中心としてDNAの安定性やガン化などの生物現象をミクロな分子レベルで研究している。研究テーマを3つ設け、それぞれグループに分かれている。

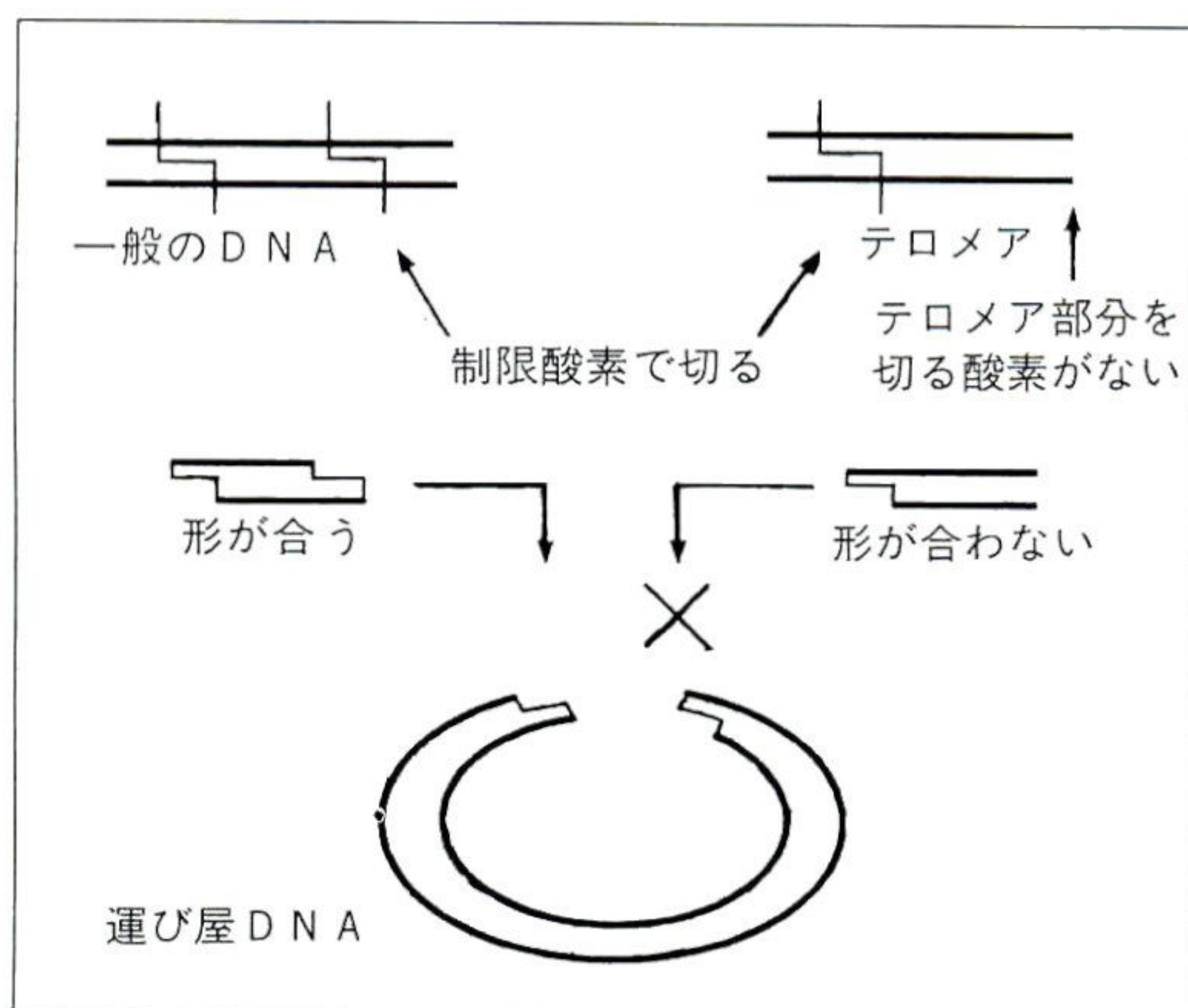
第1のグループはテロメアの構造を研究している。しかし、テロメアは端の部分であるので、クローニングが難しい。(図を参照) なぜならクローニングする時は制限酵素で両端を切って、それを大腸菌の中で働く運び屋DNAというものに組み込んで増やす。つまり、生体のままでは運び屋DNAにうまく挿入するための“型”が無いので、うまく組み込めないのである。ところがテロメアは片方は切れても残りの片方が生体のまま残る。よってクローニングは難しい。実際、ヒトのテロメアは理論上92個あるが(ヒトの染色体は46対)クローニングされているのは数個である。第1のグループの目的はヒトの全てのテロメアをクローニングすることと、その構造を決定することである。こ

の研究の背景にはゲノムプロジェクトというものがある。ゲノムとは、細胞を構成しているDNA全てを指す。このプロジェクトは世界的なものであり、最終的にはヒトの全てのDNAの配列を決めるというものである。

今までクローニングされてDNAの構造が知られているのはDNA全体に比べて極めてわずかである。病気との関連が明らかになっているのはさらにわずかである。そこで、最初にヒトのDNAを全て決めて印をつける。それにより、ある病気で印の順番がくるっていたら、そこに何か異常があると推定できる。ゲノムプロジェクトはそういったDNAのクローニングや病気の発見を容易にするのが目的である。石川研ではそのプロジェクトに関して何らかの貢献をするためにテロメアの構造を研究している。

第2のグループではテロメアを構成している蛋白質を研究している。染色体は裸のDNAのみで存在しているわけではない。蛋白質がその周りにくっついて、初めて機能を表す。第2のグループではヒトのテロメアと結合したり、それに作用する蛋白質を精製し、その構造を決定する、あるいはクローニングするといった研究をしている。その中で特に第2のグループではテロメラーゼという酵素を研究している。DNAは合成を続けると端から短くなるということは前に述べた。この酵素は短小化を防ぐ作用があると仮定されている。この酵素の存在はゾウリムシなどの原生生物では証明されている。このグループの目的はヒトにおいてその存在を証明することである。

第3のグループはテロメアの形態学的な研究をしている。様々な研究の中で形態の占める重要性

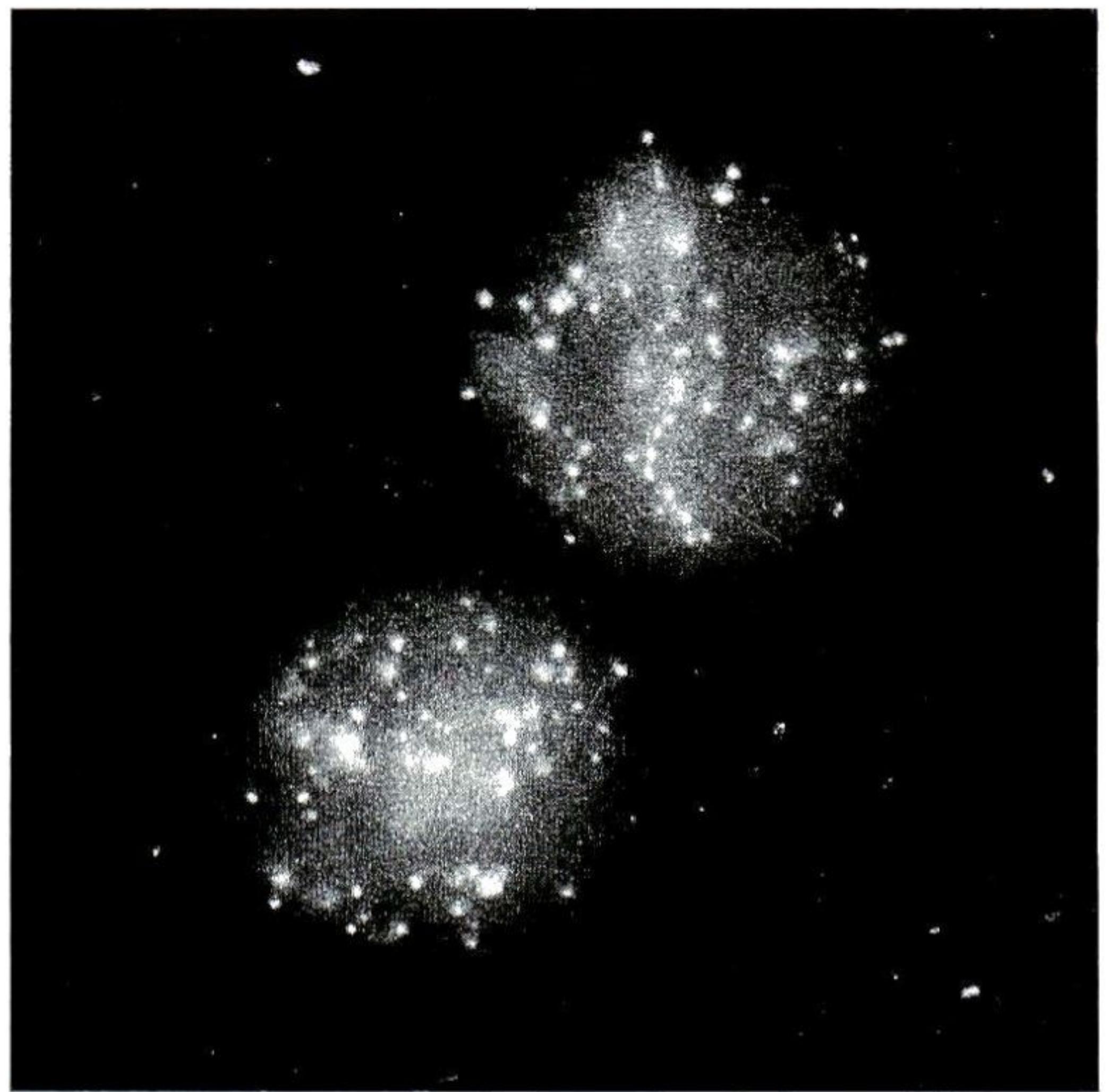


クローニングとテロメア



は高い。この場合、形態とはテロメアが核の中でどのような立体構造をとっているか、ということである。(写真)以前、核は風船のようなものであり、DNAはその中で糸のように浮かんでいると思われていた。なぜなら核の中には膜がないからである。膜は染色が簡単で輪郭としてはっきり見える。よって膜がない核の内部は実際に光学顕微鏡で見ると一様に見える。しかし最近、核の中にも構造があることが分かった。そこで第3のグループはテロメアに関して、こうした核の中での構造、つまり形態を研究している。

これら3つのグループがそれぞれの立場からテロメアを研究している。最終的に異なる立場から総合してテロメアの持つ機能、つまりDNAの安定性をもたらす機構を探るのが目的である。



テロメアの蛍光顕微鏡写真

## XX 使用上の注意をよく読んで

DNAの研究は人の生活に大きな影響を与える可能性を持っている。それゆえの問題もでてくるだろう。そこで先生にDNAの倫理的な考えをお聞きした。ここからは先生の考えである。

まず、DNAというのは体を作る情報である。もしそれが全ての人々で同じならば何も問題はない。しかし、実際は人によって千差万別である。いわばDNAは個人を特定するトップシークレットなのである。そこで今、表面化しつつある問題として、裁判などで使われているDNA鑑定がある。これが許されてよいか、ということは社会全体で考えねばならない。

また、生殖細胞をいじって突然変異を治し、正

常な子供を人工的に作り上げるという実験が行なわれようとしている。こういった実験の持つ意味を一般の人は知らされておらず、理解もされていない。そのような状況であるにもかかわらず、科学者のみで研究を進めていくのは非常に危険である。DNAの研究者は現状を包み隠さず、社会に公表しなければならない。

そういったことの一番身近な媒介の一つはマスコミである。正確な知識と考え方を修得した理科系の卒業生の一部がマスコミ界において、科学技術の現状を報告することは大変重要な社会的貢献である。

DNAといえばほとんどの人が知っている言葉であろう。しかし、その本質を正確に知っている人は少ないのではないだろうか。石川研での取材を通じて、その事を深く痛感した。

また石川先生は、最近、学生が意見を言うことが少なくなったと言っておられた。確かに見直すべき点があるのではないだろうか。

最後に専門知識のない我々に分かりやすく説明して下さった石川先生に深く感謝いたします。

(田原 和典)