

細胞を用いた ICT 技術の開発

原口徳子

細胞は優れた情報処理マシンであり、その情報処理の要が DNA である。生物の情報処理の原理を理解し、それを利用した新たな情報処理システムを作り出すのが研究目標のひとつである。この目的のために、細胞がどのように DNA によって制御され、システムとして統合されているのかについて、独自に開発した最先端の蛍光イメージング技術と遺伝子発現解析技術を用いて研究を行ってきた。本稿では、このような研究の現状と今後の課題について紹介する。

1 まえがき

ヒトは約 60 億個の細胞で構成されており、情報通信やコミュニケーションには、これらの細胞が何らかの役割を果たしている。従って、ICT 技術は、最終的には、細胞に何らかの働きかけを行うものになる。究極の ICT 技術とは、通信媒体と細胞とのインターフェースの開発といっても過言ではない。一方、細胞は、それ自身、優れた情報処理マシンといえる。外界の情報を処理して細胞核に伝え、細胞核内では生き延びるのに必要な遺伝情報を DNA から引き出すのである。細胞との間に、適切なインターフェースを構築するためには、この DNA の情報を制御する仕組みを知らなくてはならない。また、ひとつの細胞は多数の分子(タンパク質だけでも約 100 億個)から構築されており、それらの分子が複雑なネットワークを形成しながら運営されている。細胞というシステムの動作原理を研究することは、拡大を続けるネットワークの維持・管理といった意味で、なんらかの有用な情報が得られるものと考えられる。脳の情報処理や細胞分裂のような複雑な過程が、非常に少ないエネルギーでできる点でも優れたマシンということができる。これらの仕組みや動作原理を学ぶことは、究極の ICT 技術の創出に繋がるものであると確信する。

それでは、究極の情報処理マシンとしての細胞の能力を生かした ICT 技術を創り出すためには、我々は、何を為さなければならないのだろうか。まずは細胞システムを理解することが一番重要なことである。それを正しく理解していれば、それを利用して人工システムを構築することが可能となる。そのような考えのもとに、我々は、細胞を理解するためのイメージング技術の開発や遺伝子発現量の計測技術の開発、細胞を人為的に改変する技術の開発および人工改良細胞を作成する研究開発に取り組んできた。将来の生体埋め込み

型の通信システムのようなものを想定すると、細胞と人工的なマテリアルとのインターフェースの開発が必要となるため、現在、そのような技術開発にも取り組んでいる。本稿では、これらのバイオ ICT 技術開発について紹介する。

2 生物システムを理解するための研究開発

2.1 生物を特徴づける DNA ガバナンス

生物は DNA を記憶素子として用いている。DNA は、らせん階段のような構造をしており、その踏み段に当たるのが塩基対である(図 1 左)。その塩基対が記憶素子であり、塩基の並び方(塩基配列)が情報となる。塩基配列には、タンパク質の情報をコードする領域があり、それと隣接して情報読み出しのヘッダーとなる部分がある。そのヘッダー情報に従ってコード領域から RNA 分子が読み出される。ヒトの細胞では、DNA は約 60 億塩基対存在する(父母のそれぞれから約 30 億塩基対の DNA が引き継がれているので合わせて約 60 億塩基対となる)。この情報量をコンピュータのメモリに置き換えると、約 2 ギガバイトの容量を備

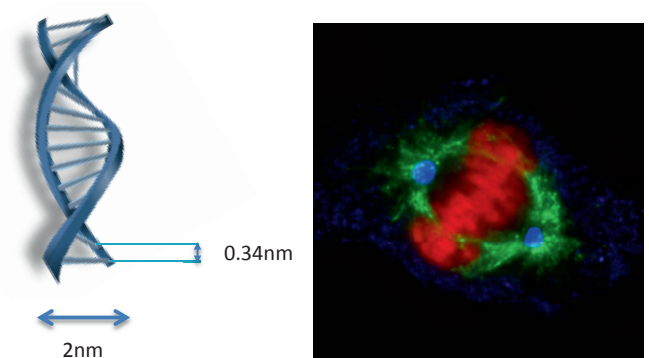


図 1 生物の情報素子としての DNA
左は模式図。右は分裂中のヒト細胞の DNA (赤)、微小管 (緑)、中心体 (青) の画像。

えていることになる。1個の受精卵は、たった2ギガバイトの情報を使って、ヒトという高度なシステムを作り出しているのである。外界の状況に応じて、DNAからRNAが読み出され、RNAからタンパク質が作られ、DNAの情報はタンパク質の部品に変換される。どの情報が読み出され（オン）どれが読み出されないか（オフ）、このDNAのオン・オフの制御が生命活動に決定的に働く。例えば、山中伸也教授が開発したiPS細胞は4つのタンパク質因子を発現させることによって、分化した細胞を未分化な細胞に初期化するものであるが、この4つの因子がDNAの遺伝子発現パターンをがらりと変化させて、細胞のシステムを初期化させるのである。細胞というシステムは、その機能の決定に、DNAのオン・オフ制御が決定的な働きをする“DNAガバナンス”なシステムということができる。

2.2 細胞内のDNAを可視化するイメージング技術

生物の情報処理の仕組みを知るためには、まず細胞内のDNAの挙動を知らなくてはならない。そのためには、生きた細胞でDNAの挙動を観察する方法が直接的である。しかし、我々が研究を開始した1990年代初頭には、生きた細胞で、細胞を生かしたままDNAを経時的に観察する技術はなく、まずこの問題を解決しなければならなかった。それで開発したのが、マルチカラー3次元蛍光顕微鏡システムである。強い励起光で細胞を弱らせてしまわないように装置を様々な工夫し、DNAや微小管などの細胞構造の構造変化を、立体画像として経時的に連続観察することに成功した(図1右)。この成果は、読売新聞や産経新聞など多くの新聞で一面トップ記事として取りあげられるなど国内で大きな反響があった^[1]。この装置を使って細胞内のDNAを観察したところ、ヒト細胞の長大なDNA(2メートルのDNAが複製して4メートルになっている)が、短時間内(30分程度)に2つの娘細胞に均等(2メートルずつ)に分配されることが分かった。また、分裂酵母では、栄養が枯渇すると、DNA(染色体)の核内での配置が大きく変化し、中央部分(セントロメア)が集合した構造から、末端(テロメア)が集合した構造へと劇的に変化することを発見した。この染色体の核内配置の変換は、ヒトでも同様に起こり、精子や卵子などの生殖細胞を作るときに重要であることが示された。この仕組みに関する我々の一連の研究は、ScienceやCellなど、世界の一流誌に掲載された^{[2]-[4]}。

このマルチカラー3次元蛍光顕微鏡システムを使った細胞イメージング技術は非常に優れたものであったが、それだけでは細胞内構造を観察するには不十分で

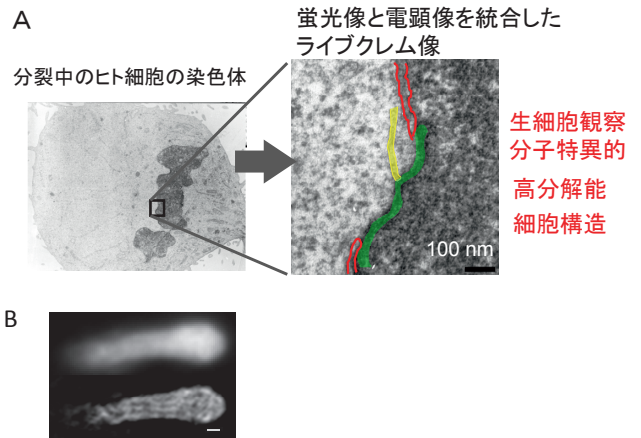


図2 生きた細胞を高い分解能で観察できるイメージング法
 A. ライブクレム法で観察した分裂中のヒト細胞。緑はDNA結合性BAFタンパク質、赤は核膜、黄は1本の微小管の位置を示した。スケールバーは、100 nm。
 B. 分裂酵母細胞の核内の染色体。上は通常の顕微鏡で観察した画像。下は3D-SIM顕微鏡法で観察したDNA。繊維状の構造が観察できる。スケールバーは、500 nm。

あり、特に脂質膜を観察するには新たな方法の開発が必要であった。そのために開発したのがライブクレム法(Live CLEM; Live-cell imaging associated Correlative Light and Electron Microscopy)である。この方法は、まず上述のマルチカラー蛍光顕微鏡システムで生きたまま経時観察した細胞を化学固定した後、全く同一の細胞を電子顕微鏡で観察するというものである(図2 A)。蛍光顕微鏡の持つ特長(生きたまま、分子特異的な画像)と電子顕微鏡の特長(超高分解能、細胞構造の可視化)の両者を兼ね備えたイメージング法として注目され、得られた成果は世界の一流誌に掲載された^{[5][6]}。

このようにイメージング技術開発は、多くの成果を生んできたが、細胞内のDNAのオン・オフ変化を生きた細胞で直接捉えた研究はなく、DNAの局所的な構造を生きたままの状態の高い分解能で可視化できるイメージング法の開発が急務である。そのために、現在、そのような顕微鏡法のひとつとして縞照明を利用した3次元縞照明顕微鏡法(3D-SIM)の開発とソフトウェア開発を行っている^[7]。この方法を用いることによって、染色体DNAの構造が鮮明に観察できるようになった(図2 B)。このようなイメージング技術は、最も重要な基盤技術のひとつであり、バイオICT研究だけでなく、我が国のバイオ研究を支える基盤技術となる。

2.3 DNAからの情報の読み出しの計測技術

生物の遺伝情報の読み出しを計測するために、イメージング技術に加え、我々は、DNAマイクロアレイ技術を確立した。この技術は、目的の生物の全ての

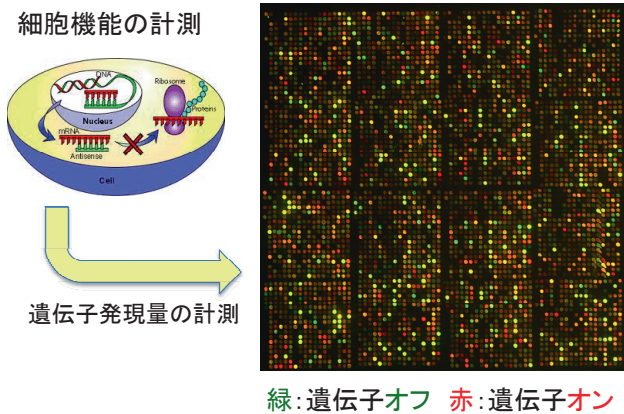


図3 DNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現計測
左は細胞の模式図。右は、分裂酵母の約 5,000 個の遺伝子のオンオフを解析した実際のデータ。

遺伝子（ヒトなら約 23,000 個、分裂酵母なら約 5,000 個）から遺伝子情報がどのくらい読み出されているかを、RNA の量を測定することによって計測するものである。具体的には、ガラス基板上の小さな領域内に遺伝子の DNA を貼り付けて、それに結合する RNA の度合いから読み出し量を決定する。図3は、分裂酵母の約 5,000 個の遺伝子のオン・オフ状態を調べたもので、青色はオフで赤色はオンの状態を示している。我々の DNA マイクロアレイの読み取り精度は非常に高く、通常の DNA マイクロアレイでは発現量が多い遺伝子の発現量を正確に測定することは困難であるが、我々の DNA マイクロアレイでは発現量が多量な遺伝子でも正確に計測できる。この DNA マイクロアレイを使って分裂酵母の遺伝子発現を解析し、DNA の核内での配置を決定づける仕組みや、セントロメア構造の重要性について明らかにした。その成果は、Cell や Nature, Science といった有力誌に掲載されている^{[41][9]}。

3 生物と非生物をつなぐインターフェース技術の開発

細胞を使った ICT 技術を開発するためには、通信媒体と細胞とのインターフェースの開発が必須である。このような試みとして、我々は、細胞内に人工的なマテリアルを挿入した時に、細胞がどのような反応を起こすかを検討している。このようなマテリアルとして、現在は、細胞が分解できないプラスチックのビーズ（直径が約 3 マイクロメートル）を使っている。このプラスチックビーズの表面に、生体と親和性の高い DNA やタンパク質分子を結合させ、それを細胞内に導入するのである。これまでの研究により、このようなビーズは細胞の“物を飲み込む”能力を使って細胞内に取り込まれ、さらに包まれている膜胞を破って細胞内に

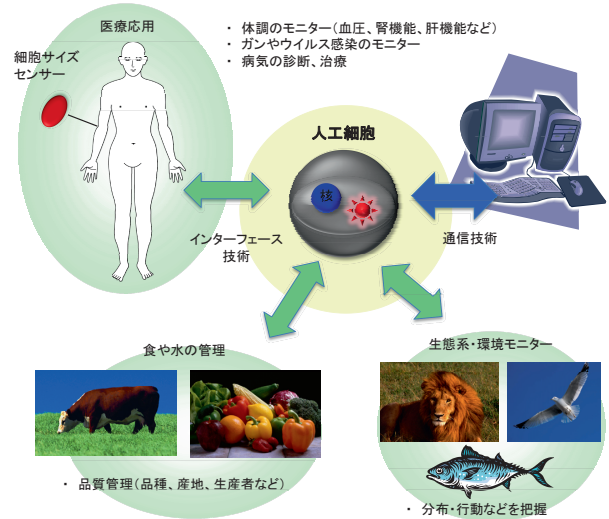


図4 人工細胞が拓く未来の ICT

開放される。しかし、細胞内に開放されると、次にはオートファジーという“物を食べる”仕組みが働き、別の膜に包み込んで分解しようとするのである。外部から取り込まれた物体は、細胞にとっては異物であり、それを分解したり排除したりする仕組みが働くことが明らかになった^[10]。この知見は、今後、細胞を使った ICT 技術を作るのに重要である。細胞と人工物のインターフェースを構築するためには、このような仕組みがあることを前提として設計する必要があるからである。

4 細胞を用いた ICT 技術の開発

細胞を ICT 技術に応用するためには、上述したようなインターフェースの開発は最重要課題のひとつである。世界的な潮流として、細胞を人工的に構築しようとする試みが国内外で活発化している。最近の研究により、細胞の機能を人為的に改変したり、細胞構造の一部を人工的に試験管内で構築したりすることが可能になってきている。従って、細胞と人工物のインターフェースを構築通信や医療に役立てる研究は、十分に実現可能な領域に入ってきているといえることができる。図4は、人工細胞を使った未来の ICT を提案したもので、目的に合った特殊な人工細胞を創ることによって、医療分野や食品の管理など様々な分野での応用が期待できる。それに加えて、細胞の仕組みの理解も重要な課題である。細胞という究極の情報処理マシンの部品・装置・システムを解明することによって、将来、細胞を使ったインテリジェントな情報通信が実現できるようになるのである。

謝辞

ここで紹介した研究内容は、筆者が生物情報グループで行ってきた研究を纏めたものである。長年、協働して研究を行ってくれた生物情報グループの全員に感謝する。

【参考文献】

- 1 “生きたがん細胞立体画像で確認 神戸の郵政省生物情報研究室 染色体分裂鮮明に” 読売新聞, 3月27日朝刊1面, 1994年.
- 2 Y. Chikashige, D.-Q. Ding, H. Funabiki, T. Haraguchi, S. Mashiko, M. Yanagida, and Y. Hiraoka, “Telomere-led premeiotic chromosome movement in fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*,” *Science*, Vol. 264, No. 5156, pp. 270-273, 1994.
- 3 T. Haraguchi, T. Koujin, T. Hayakawa, T. Kaneda, C. Tsutsumi, N. Imamoto, C. Akazawa, J. Sukegawa, Y. Yoneda, and Y. Hiraoka, “Live fluorescence imaging reveals early recruitment of emerin, LBR, RanBP2, and Nup153 to reforming functional nuclear envelopes,” *J. Cell Sci.* Vol. 113, No. 5, pp. 779-794, 2000.
- 4 Y. Chikashige, C. Tsutsumi, M. Yamane, K. Okamasa, T. Haraguchi, and Y. Hiraoka, “Meiotic proteins Bqt1 and Bqt2 tether telomeres to form the bouquet arrangement of chromosomes,” *Cell*, Vol. 125, No. 1, pp. 59-69, 2006.
- 5 T. Haraguchi, T. Kojidani, T. Koujin, T. Shimi, H. Osakada, C. Mori, A. Yamamoto, and Y. Hiraoka, “Live cell imaging and electron microscopy revealed dynamic processes of BAF-directing nuclear envelope assembly,” *J. Cell Sci.* Vol. 121, No. 15, pp. 2540-2554, 2008.
- 6 H. Asakawa, T. Kojidani, C. Mori, H. Osakada, M. Sato, D.-Q. Ding, Y. Hiraoka, and T. Haraguchi, “Virtual breakdown of the nuclear envelope in fission yeast meiosis,” *Curr. Biol.* Vol. 20, No. 21, pp. 1919-1925, 2010.
- 7 M. Hamasaki, N. Furuta, A. Matsuda, A. Nezu, A. Yamamoto, N. Fujita, H. Oomori, T. Noda, T. Haraguchi, Y. Hiraoka, T. Yoshimori and A. Amano, “The autophagosome forms at ER mitochondria contact sites,” *Nature*, Vol.495, No. 7441, pp. 389-393, 2013.
- 8 Y. Harigaya, H. Tanaka, S. Yamanaka, K. Tanaka, Y. Watanabe, C. Tsutsumi, Y. Chikashige, Y. Hiraoka, A. Yamashita, and M. Yamamoto, “Selective elimination of mRNA prevents an incidence of untimely meiosis,” *Nature*, Vol. 442, No. 7098, pp 45-50, 2006.
- 9 K. Ishii, Y. Ogiyama, Y. Chikashige, S. Soejima, F. Masuda, T. Kakuma, Y. Hiraoka, and K. Takahashi, “Heterochromatin integrity affects chromosome reorganization after centromere dysfunction,” *Science*, Vol. 321, No. 5892, pp. 1088-1091, 2008.
- 10 S. Kobayashi, T. Kojidani, H. Osakada, A. Yamamoto, T. Yoshimori, Y. Hiraoka, and T. Haraguchi, “Artificial induction of autophagy around polystyrene beads in non-phagocytic cells,” *Autophagy*, Vol. 6, No. 1, pp. 36-45, 2010.



原口徳子 (はらぐち とくこ)

未来 ICT 研究所上席研究員

医学博士

分子細胞生物学