

# 生物情報の格納と利用のメカニズム

岩本政明

生物の遺伝情報をつかさどるゲノム DNA は、細胞の中心に存在する細胞核の内部に格納されている。繊毛虫という一群の単細胞生物は2種類の細胞核をもち、ひとつは使用することに特化したゲノム DNA を、他方は保管することに特化したゲノム DNA を包含する。機能の異なる遺伝情報を別々の細胞核内に構築し、機能制御する繊毛虫核システムの優位性について考察するとともに、システムの理解と応用を目指した我々の研究を紹介する。

## 1 まえがき

全ての生物は、それぞれの種に固有の遺伝情報を持っている。独自の形態や行動様式の発現、場合によっては病気や死までもが、この遺伝情報に基づいている。遺伝情報の損傷や欠失は生命活動に重大な影響を及ぼすので、生物は遺伝情報を大切に維持・管理するための様々な仕組みを備えている。そこには、人間社会に蓄積する膨大なデータの効率的な扱い方のヒントが隠されている可能性がある。本章では、生物遺伝情報の格納、利用、継承を巧みに行う生物の実例と、その作用原理の解明に向けた我々の研究を紹介する。

## 2 遺伝情報の本体とその格納場所

生物の遺伝情報の本体はゲノム DNA である。ゲノム DNA は直鎖状で、ヒトの場合、細胞あたり46本(両親からそれぞれ23本ずつを継承)存在し、総長約2メートルにも達する(径は約2ナノメートル)。このDNA鎖に生命活動に必要な全ての情報が書き込まれており、個々の情報単位は遺伝子と呼ばれる。私たちの体を構成する各々の細胞が、46本の同一のセットを有している。必要な遺伝情報は、適宜、伝令 RNA として読み出され(遺伝情報の転写)、伝令 RNA をもとに様々な機能を持ったタンパク質が合成される(遺伝情報の翻訳)。すなわち、DNA は情報記録媒体であり、生命活動を担う作動装置はタンパク質というわけである。

原核生物とよばれるバクテリア(細菌類)では、細胞内における遺伝子の格納場所と、転写、翻訳の行われる場所が明確に区別されていない。これに対して、真核生物とよばれる動物や植物の細胞では、DNA鎖は巧妙に折り畳まれ、細胞の中心に1個存在する細胞核という袋状の構造体に格納されており、核内で転写さ

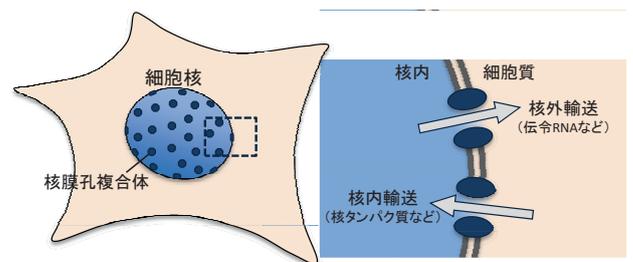


図1 左：真核細胞の細胞核と核膜孔複合体 右：核膜孔を介した核-細胞質間の物質輸送

れた伝令 RNA は核外へ移送されて、翻訳は細胞質で行われる。このように真核細胞では、遺伝情報の格納と使用の場所を空間的に区分けすることで、遺伝情報をより安全に格納し、かつ効率よく使用することができるようになっている。

真核細胞の細胞核は、核膜と呼ばれる二重の脂質膜で包まれ、細胞質から隔離されている。細胞質と核内の物質の往来は、核膜上に開いた核膜孔を通して行われる(図1)。転写された伝令 RNA は核膜孔を通過して核内から細胞質へ移動し、核内で働くタンパク質は、細胞質で合成された後、核膜孔を通過して核内へ輸送される。核膜孔を通過する情報と物質の輸送は、質的・量的に高度に制御されており、この核-細胞質間の輸送制御は、真核細胞におけるあらゆる生命現象に関わる最も重要な分子メカニズムのひとつとみなすことができる。

## 3 遺伝情報の格納と利用の方式を特殊化させた繊毛虫

### 3.1 機能の異なる2種類の細胞核

繊毛虫と呼ばれる一群の単細胞生物には、有名なゾウリムシ、ラッパムシ、ツリガネムシなどが含まれ<sup>[1]</sup>、彼らは細胞表面に生えた多数の繊毛を運動させること

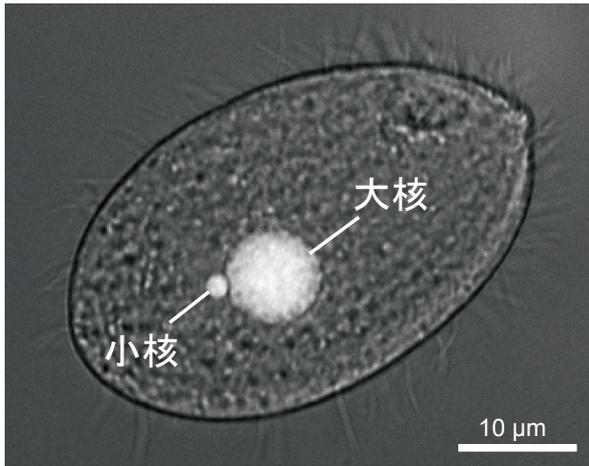


図2 繊毛虫の1種テトラヒメナ DNAを特殊な色素で可視化した。



図3 高等動物と繊毛虫における体細胞系列(緑)と生殖系列(赤)

で、水中を泳ぎ回っている。繊毛虫は、細胞核を2種類持つ特殊な細胞である(図2)。ひとつは我々の体を形作る体細胞の核と同様の働きをもつ大核で、他方は精子や卵といった生殖細胞の核と同様の働きをもつ小核である<sup>[2]</sup>。多細胞生物の体細胞は、生命を維持するために必要なすべての活動を担うのに対し、生殖細胞は、個体の生命維持には直接関わらないが、次世代の個体を生み出す働きを担う。つまり、体細胞はその一世代が生きていくためだけに機能し、そこに含まれる遺伝情報はその世代限りで使い捨てされるが、生殖細胞の遺伝情報は個体の維持には用いられない代わりに次世代に継承される。繊毛虫は単細胞生物であるため、体細胞と生殖細胞の分化は起こりえないが、1個の細胞の中で、細胞核の機能を体細胞仕様と生殖細胞仕様に分化させているのである(図3)。

### 3.2 細胞核と遺伝情報を分化させることの利点

大核も小核も、もとは世代交代時に形成される1つの受精核に由来する。小核のゲノムDNAは受精核のものがそのままの形で受け継がれるが、大核のDNAは配列構造の大規模な再編成と情報量の増幅が施され

ている<sup>[2]</sup>。大核のDNAは次世代に継承されることなく使い捨てにされるため、その遺伝情報を効率よく使用することに特化した形態に不可逆的に改変されるのである。大核DNAの改変では、受精核ゲノムDNA(=小核ゲノムDNA)の配列に含まれる不要な部分が除去された後、必要な情報量が数十倍から数千倍(繊毛虫の種によって異なる)に増幅される。繊毛虫は大核を生み出し、遺伝情報の大量使用を可能にしたため、細胞として大型化することに成功した。

DNAは、通常、ヒストンと呼ばれる塩基性の球状タンパク質に巻き付いたヌクレオソームと呼ばれる状態で存在するが、遺伝情報を読み出すとき、DNAを複製するときに一時的にヌクレオソーム構造が解かれる。このときに最もDNAに損傷が入りやすい。ゲノムDNAの複製は細胞分裂のたび毎に1回必要であるため、大核も小核もこれを避けることはできない。しかしながら、繊毛虫では、遺伝情報の読み出しは大核が一手に引き受けるので、小核のゲノムDNAは、複製時以外は高度に凝縮した不活性状態を維持することができ、こうして継承用の遺伝情報に損傷が入る可能性を極力低めている。

繊毛虫以外の単細胞生物は、細胞核は1個なので、通常の生活に用いるための遺伝情報の読み出しと、次世代へ継承する遺伝情報は同一である。そのため彼らは、繊毛虫が行っているような、遺伝情報の改変や増幅、あるいは使用せずに凝縮させて保管することなどは不可能で、唯一の遺伝情報のセットを損傷の危険に曝しながら生活している。

### 3.3 2種類の遺伝情報を制御する仕組み

一般の真核生物の細胞では、1個の細胞核の機能を制御するために、多数の分子機構が複雑に関与している。2種類の細胞核を持つ繊毛虫細胞では、その仕組みは、より複雑にならざるを得ない。核機能の制御に関わる全てのメカニズムと、そこに寄与する因子群が、それぞれの核用に2セット存在するのだろうか。

我々はこの疑問に答えるべく、繊毛虫の1種で、生物学研究のモデル材料であるテトラヒメナ(*Tetrahymena thermophila*)(図2)を用いて、核機能の制御に関与する様々なタンパク質因子が、どちらの核で機能しているのかを調べることにした。まず、核-細胞質間の物質の往来通路を形作る核膜孔複合体(図4)を構成するタンパク質群について調べた。核膜孔複合体は約30種類の異なるタンパク質の集合体であることが他のモデル生物を用いた研究から知られているが、テトラヒメナの核膜孔複合体を構成するタンパク質についての知見は皆無であった。そこで、テトラヒメナの遺伝情報データベース(ゲノムDNAの塩

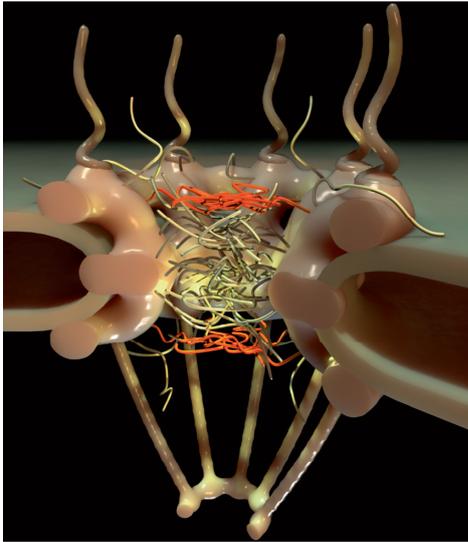


図4 核膜孔複合体のモデル図  
上側が細胞質、下側が核内。オレンジ色の成分が大核・小核間で異なる Nup98 を表す。

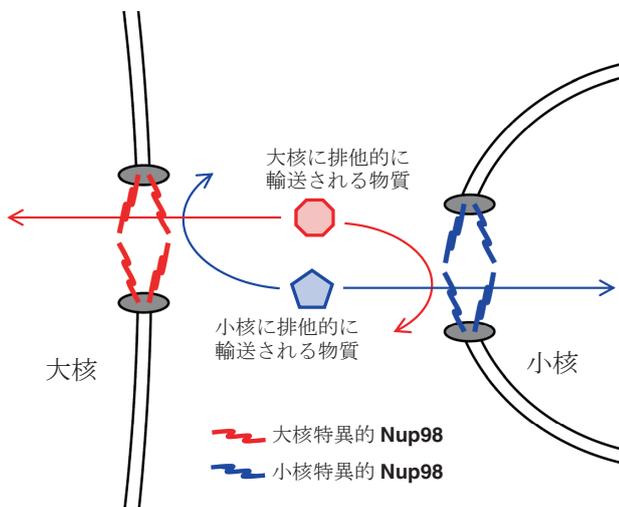


図5 それぞれの核に特異的な Nup98 と排他的核内輸送の関係

基配列とそこに記されている遺伝子の予測、および各遺伝子がコードするタンパク質の構造等の情報を得ることができる)から、他の生物の核膜孔タンパク質と似た構造のタンパク質を選別し、それらが実際のテトラヒメナ細胞の中で、どちらの核に局在するかを調べた。その結果、テトラヒメナの核膜孔タンパク質は30種類×2セット存在するわけではなく、多くの成分は両方の核の核膜孔複合体を構築するために共通に使用されており、いくつかの限られた成分だけが、両核で異なっていることが明らかになった<sup>[3][5]</sup>。

異なっていた成分のひとつであるヌクレオポリン98 (Nup98) は、大核専用のものと小核専用のものがそれぞれ2種類ずつ存在したが、それらの核選択性を規定している分子内領域を改変するとそれぞれを強制的に

反対の核の核膜孔複合体へ局在させることができた。このようにして異所局在させた Nup98 は、大核に小核用の核内輸送を、小核に大核用の核内輸送を新たに生じさせるのではと期待されたが、実際はそのようなことは起こらなかった。しかしながら予想外にも、大核に異所局在した小核 Nup98 は正常な大核の核内輸送を顕著に阻害し、同様に小核に異所局在した大核 Nup98 は正常な小核の核内輸送を顕著に阻害することが分かった。このことは、Nup98 には排他的な核内成分が正しくない方の核へ誤って輸送されることを防ぐ働きがあることを示唆している(図5)。こうして核膜孔タンパク質の部分的な差異が、排他的な核内輸送の成立に深く関与していることを実験的に初めて証明することができた。テトラヒメナは、核膜孔タンパク質の全てを2セット用意するという無駄なことはせず、必要最小限の成分を両核間で違えることで核膜孔の物質透過性、さらには核機能を分化させていたのである。

#### 4 これからの研究の方向性と応用へ向けた展望

繊毛虫は、使用することに特化した遺伝情報を大核の中に構築し、それをハードに使用して通常の生活を営むが、この大核には有効使用期限(寿命)が設定されており、使用期間が長くなると性能が低下してくる。機能破綻を起こす前に彼らは世代交代を行い、親細胞の小核を用いて新たな大核と小核を構築しなおす。これによって使用期限がリセットされた新品の大核を手に入れることができる。もの考えぬ彼らは、太古にこのような遺伝情報の扱い方を確立し、延々と世代交代を繰り返して遺伝情報を繋いできた。真核単細胞生物の中でなぜ繊毛虫だけがこのようなシステムを手に入れることができたのかは定かではないが、繊毛虫が数億年もの間、激変する陸上環境の中で姿を変えることなく繁栄を続けてきたことは、このシステムの優秀さ・強靭さを物語っていると言えるだろう。

繊毛虫がこのシステムを獲得した過程とこのシステムの作用原理を完全に理解するには、現在の我々の知見は充分とは言えず、さらなる研究が必要である。大核と小核の核膜孔複合体は Nup98 などの限られた成分が異なっていたが、何故それらが両核に共通の核膜孔骨格の上で核選択的な局在をとることができるのか、その構造的な理由は全く明らかになっていない。その仕組みを知るためにはテトラヒメナの核膜孔タンパク質の全てを明らかにし、大核と小核の核膜孔複合体の構造を完全比較する必要がある。加えて、両核の核膜孔複合体の違いを生み出す構造基盤の最上流に位置する鍵となる成分を特定したいと考えている。これが分

## 2 生命の基本原理の探求

かれば、繊毛虫のみならず、あらゆる細胞の核膜孔複合体の構造と機能を人為的に改変できるようになるだろう。核膜孔複合体とそれを介した核-細胞質間輸送は、複雑な細胞内の分子機能ネットワークの中心に位置する最重要システムのひとつであるため、核膜孔複合体の構造と機能をコントロールする技術は、様々な細胞機能を付加・改変した人工細胞の創成にも大いに役立つものと期待される。

### 【参考文献】

- 1 原生生物情報サーバ, [http://protist.i.hosei.ac.jp/protist\\_menu.html](http://protist.i.hosei.ac.jp/protist_menu.html).
- 2 岩本政明, “2種類の遺伝情報を使い分けて生きるテトラヒメナ—単細胞生物の高度な生存戦略—,” 情報通信の未来をつくる研究者たち, (独) 情報通信研究機構, pp. 192-195, 2012.
- 3 M. Iwamoto, C. Mori, T. Kojidani, F. Bunai, T. Hori, T. Fukagawa, Y. Hiraoka, and T. Haraguchi, “Two distinct repeat sequences of Nup98 nucleoporins characterize dual nuclei in the binucleated ciliate *Tetrahymena*,” *Current Biology*, Vol. 19, No. 10, pp. 843-847, May 2009.
- 4 M. Iwamoto, H. Asakawa, Y. Hiraoka, and T. Haraguchi, “Nucleoporin Nup98: a gatekeeper in the eukaryotic kingdoms,” *Genes to Cells*, Vol. 15, No. 7, pp. 661-669, July 2010.
- 5 岩本政明, “繊毛虫 *Tetrahymena thermophila* の核膜孔複合体と核-細胞質間輸送,” 原生動物学雑誌, Vol. 44, No. 2, pp. 103-113, Nov. 2011.

**岩本政明** (いわもと まさあき)

未来 ICT 研究所 バイオ ICT 研究室主任研究員  
博士 (理学)  
分子細胞生物学