

3-3 遺伝子制御メカニズムからの ICT 探究

3-3 Regulation of Gene Expression as an ICT

近重裕次

CHIKASHIGE Yuji

遺伝子総数が 5,000 個ほどしかない単細胞真核生物である分裂酵母を低窒素環境にさらすと、細胞あたりの総タンパク質量は、高濃度窒素源を与えた場合に比べて、30% も低下していたが、増殖速度の低下は、5% 程度であった。このことは、増殖速度の低下を最小に抑えながら低窒素環境に適応する仕組みがこの生き物に備わっていることを示唆している。分裂酵母で見いだされた低窒素環境適応における遺伝子制御の仕組みについて紹介する。

The fission yeast is a unicellular eukaryote that has about only 5,000 genes total. When it is exposed to the low nitrogen medium, a total amount of protein for each cell has decreased by as much as 30% compared with the case at the high nitrogen source. However, the decrease in the growth rate was about only 5%. This suggests that this organism has the mechanism by which the growth rate is kept as much as possible at the low nitrogen condition. I report here the gene regulation mechanism adjusting to the low nitrogen condition found in the fission yeast.

1 まえがき

「コンピューターがウイルスに感染した。」既に、当たり前のように使われているフレーズだが、考えてみれば、何事か、悪さをしようとして、他人のコンピューターに忍ばせるプログラムのことを、「ウイルス」と呼ぶ必然は、どこにもないのである。生きた細胞に感染する「ウイルス」と件のプログラムとは、似ても似つかないものだから。ところが、「ウイルス」という言葉を用いたことで、コンピューターウイルスに対しても、感染、増殖、ワクチン、検疫など、関連する生物学の用語が違和感なくそのまま流用されている。この違和感のなさが、物理的なみかけが、大層異なっているコンピューターを中心とした情報ネットワーク社会と細胞を中心とした生物界とが、実は、極めて類似した世界を構築しているのではないかということを暗示している。それぞれを支えている ICT が、エレクトロ ICT とバイオ ICT である。

バイオ ICT (生き物が生育のために用いる情報のやりとりの技術) の中でも DNA を介した遺伝情報の制御は、生命というシステムの生存、継承において、最も主要な ICT の一つと言ってよい。本稿では、DNA を介した遺伝情報制御のうち、リボソームタンパク質遺伝子の発現制御について紹介する。

2 リボソームは、タンパク質合成装置

タンパク質というと、一般には、食品に含まれる栄養物質のことにように見なされがちだが、細胞にとってタンパク質とは、およそ、あらゆる生命の営みにおいて中心的な働きをする分子である。細胞が何か(成長、運動、合成、応答、伝達、輸送、調節などなど)をしようとするれば、そこに必ず何らかのタンパク質を必要とする。タンパク質を一つも介さない生命現象は、存在しないといってよいほどである。そして、その際、これが重要な点であるが、細胞は、必要なタンパク質は、自分で合成する。よそで作られたタンパク質を流用しないのが原則である。我々の摂取する食品にも多数のタンパク質が含まれるが、これらがそのままタンパク質として使われることはなく、いったん、バラバラに分解されて、自前で合成するタンパク質(を含む多数の窒素化合物)の原材料となるにすぎない。そして、この自前のタンパク質合成に際して、その設計図となるものが遺伝子であって、タンパク質を合成する装置がリボソームである。

タンパク質の設計図である遺伝子は、タンパク質ごと存在する。遺伝子の数は、生物種によって異なり、ヒトの場合、2 万から 3 万個と言われている。分裂酵母の場合、およそ 5,000 個である。遺伝子が 5,000 個ということは、この生き物が持っている固有のタンパク

質の種類が5,000ということの意味する。遺伝子は、DNAと呼ばれる分子できている。分裂酵母の場合、一つの細胞核には、3本のDNA分子が含まれている。およそ5,000個の遺伝子は、この3本のDNA分子の中に存在する。これは、3枚組のCDに合計5,000曲が収録されているようなものである(1枚ごと(DNAごと)に収録曲数(遺伝子数)は、違う)。

リボソームは、約80個のタンパク質と4個のRNAからできている。リボソームを構成するRNAをリボソームRNA(rRNA)、タンパク質をリボソームタンパク質(RP)という。分裂酵母の場合、RPは、79個あって、その遺伝子は142個ある。タンパク質の数と遺伝子の数が違うのは、同じタンパク質に対して複数の遺伝子が存在するからで、これは、先のCDの例で言えば、同じ曲がアレンジを変えて何回か収録されているようなものと思えばよい。5,000個あるうちの142個であるから、RP遺伝子は、数で言えば、分裂酵母全遺伝子の3%足らずを占めるに過ぎない。

3 遺伝子発現としてのタンパク質合成

分子生物学では、遺伝子発現という言葉は、必ずしも一定の意味では、使われていないのだが、本稿では、これを、遺伝子からタンパク質が合成されるプロセスというほどの意味で使うことにする。「遺伝子がどれだけ発現しているか?」と言った場合には、「遺伝子からどれだけタンパク質が合成されているか?」を意味していると考えてよい。

遺伝子発現は、転写と翻訳という二つのステップから成る。以下では、遺伝子発現としてのタンパク質合成を生で演奏される音楽と比べてみる。作曲家が譜面に音符を並べる。その自筆の一点ものの楽譜が、遺伝子(DNA)である。細かい問題を無視すれば、個々の遺伝子は、細胞あたりそれぞれ1分子しかない。一点もののオリジナルの楽譜だけでは、足りないから、演奏のためには、たくさんの楽譜のコピーが印刷される。この楽譜のコピーがmRNA(mは、messenger)である。mRNAは、DNAを基に多数、印刷される(この反応を分子生物学では、転写と呼ぶ)。印刷された楽譜を手にした演奏者によって奏でられる音がすなわち音楽であって、これが、音楽の最終産物である。この演奏者に相当するのがリボソームである。リボソームは、mRNAに従って、タンパク質を合成する(この反応を分子生物学では、翻訳と呼ぶ)。タンパク質が遺伝子発現の最終産物である。この音楽演奏とタンパク質合成とのアナロジーで、しかし、両者には、いくつかの違いがある。音楽の場合、演奏者といっても、扱う楽器やジャンルが様々であるが、リボソームは、ただ一種

類で、あらゆるmRNAを演奏(翻訳)することができる。加えて、音楽の場合、どの楽曲を演奏するかは、演奏者なり興行主なり、ひいては、聴衆が決めると思われる。楽曲の演奏頻度は、楽曲の人気度合によって決まるもので、結果的に演奏回数が多い人気の楽曲であれば、その印刷された楽譜の部数もそれだけ多いだろうが、それは、あくまでも、演奏者(あるいは、興行主や聴衆)によって選ばれた結果であって、作曲家が初めから印刷部数(ひいては、演奏回数)までを指定して譜面を書くわけではない。一方、タンパク質合成の場合、それぞれの遺伝子からどれだけmRNAが転写され、それぞれのmRNAからどれだけタンパク質が翻訳されるかは、遺伝子そのものが内包する遺伝子固有の特性としてとらえるべきものと考えられている。

4 遺伝子の発現頻度

遺伝子の発現頻度とは、細胞の中で、それぞれの遺伝子からどれくらいのタンパク質が合成されているかということである。遺伝子そのものは、どれも1個しかないから、その発現頻度が遺伝子によらず一定であれば、すべてのタンパク質も細胞あたり同数存在することになるが、実際は、そうではない。ほんの数個から、数十万分子存在するものまで、その数は、極めて多様である。こうした多様性は、遺伝子発現が転写と翻訳の二段階で行われることを考慮すれば、それぞれの遺伝子のmRNAの数と、それぞれのmRNAの翻訳されやすさに依存すると考えられる。

図1aは、通常の培養条件で増殖中の分裂酵母細胞における遺伝子ごとのmRNA数を計測した結果である。5,000個余りある遺伝子の中で、mRNAが再現よく検出可能な遺伝子4,678個について、横軸は、mRNA数の多い遺伝子からの順位、縦軸は、各遺伝子のmRNA数(細胞あたり)の相対値である。上位10%の遺伝子のmRNA数だけで、全mRNAのおよそ80%を占めていて、大部分の遺伝子のmRNA数は、低レベルにあることがわかる。図1bは、これを基にmRNA数の分布をヒストグラムにしたものである。ただし、横軸は、図1の縦軸mRNA数の自然対数となっている。一見して、mRNAの分布には、二つのピークが存在することが分かる。mRNA数の大きな方にあるピーク(2ndピークと呼ぶ)には、180個の遺伝子が含まれていた。驚いたことに、この180個のうち、129個(72%)がRP(リボソームタンパク質)遺伝子であった。これは、全部で142個あるRP遺伝子の91%に相当する。また、このとき、RP遺伝子142個のmRNA数の合計は、全遺伝子の総mRNA数の46%を占めて

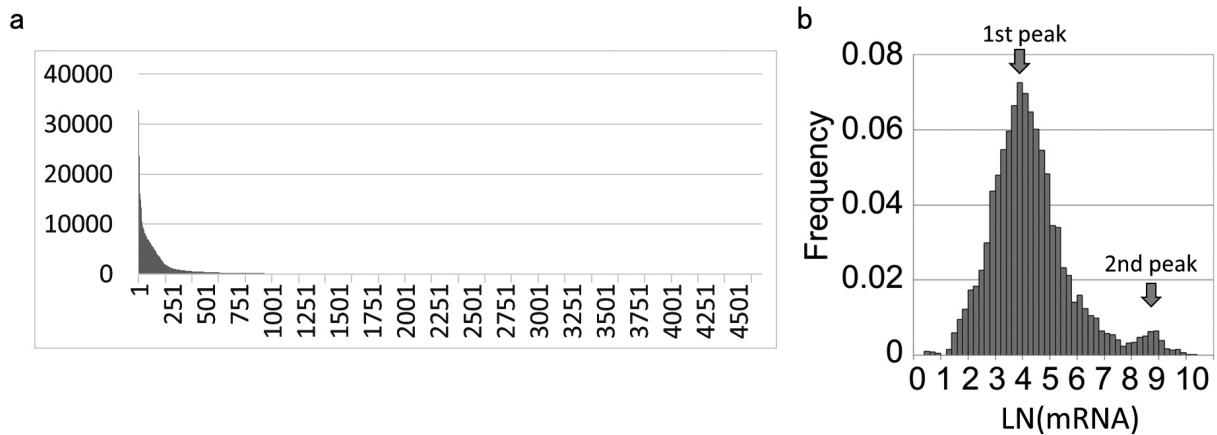


図1 分裂酵母 mRNA 数の分布

a: mRNA 数ランキング。縦軸は、各遺伝子の mRNA 数の相対値。横軸は、mRNA 数の大きいものからの順位。
b: mRNA 数分布のヒストグラム。横軸は、各遺伝子の mRNA 数相対値の自然対数の階級。縦軸は、各階級の頻度。

いた。数としては、3% 足らずにすぎない RP 遺伝子の mRNA 合計が、全 mRNA の半分近くを占めていたことになる。

5 リボソーム合成と r フラクション

前述したタンパク質合成と音楽演奏のアナロジーにおいて、両者には、もう一つ、大きな違いがある。音楽演奏の場合、演奏者と最終産物である音楽との間に物理的な関係は何もないが、タンパク質合成の場合、演奏者に相当するリボソームは、それ自体が多数(約 80 個)のタンパク質から成っている。すなわち、演奏者であるリボソームは、それ自体が最終産物であるタンパク質(の集合体)でもあるのだ。したがって、タンパク質を合成する装置としてのリボソームは、それが多ければ、それだけ、細胞が必要なタンパク質を速やかに合成することを可能にするが、その一方で、タンパク質の集合体であるリボソームそのものの合成のために、多くのリボソームが費やされることになる。置かれた環境において、細胞が至適な増殖を維持するには、「リボソームを作るために使われるリボソームの割合」を適切に制御する必要があると考えられる。

DNA から転写された mRNA が、リボソームと出会って一連の翻訳反応を経て一つのタンパク質が産生される。一般に、リボソームが mRNA と出会うとその mRNA からタンパク質を合成し、合成が終わるとリボソームは、mRNA と別れて、別の mRNA との出会いを待つ。全 mRNA の 46% が RP 遺伝子の mRNA だったことから、リボソームが無作為に mRNA と出会うとすれば、46% の割合で RP の mRNA と出会い、RP の翻訳反応に参加することになる(図 2 a の上側の反応)。すなわち、mRNA の翻訳されやすさを一定とすれば、r フラクション(リボソームを作るために使わ

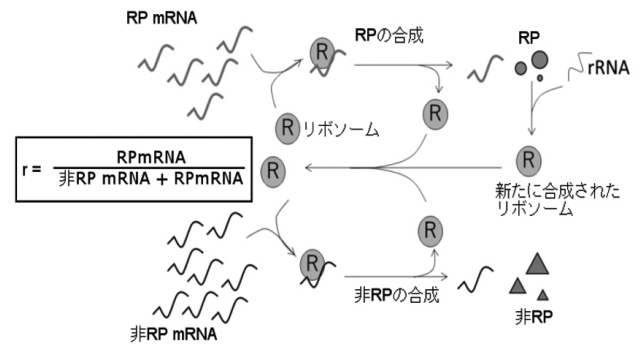


図2 リボソームのために使われるリボソーム

れるリボソームの割合)は、全 mRNA 数に対する RP 遺伝子の mRNA 数の割合によって与えられる(図 2)。以下、この値を r で表す)。図 1 に示した例の場合、 $r = 0.46$ ということになる。前述したように、細胞が置かれた環境において、その至適な増殖を維持するには、「リボソームを作るために使われるリボソームの割合」を適切に制御する必要があると考えられるが、実際に生きた増殖細胞において、 r は変動しているのだろうか。

6 低栄養環境適応におけるリソース配分

分裂酵母は、 NH_3 を唯一の窒素源として生育することが可能である。筆者らは、培地中の NH_3 濃度が通常より 100 倍薄い環境 ($1/100 \times N$) で培養を行い、様々な計測値を通常窒素濃度における培養時 ($1 \times N$) と比較した。図 3 に示すように、 $1 \times N$ と $1/100 \times N$ との比較において、細胞の生存率に、ほとんど変化はなく、倍化時間(細胞が 1 回分裂するのに要する時間で、これが短いほど、増殖が速いことを意味する)が約 5% 延伸し、細胞体積が約 12%、細胞当たりの総タンパク質量が、約 30% 減少していた。この時、mRNA の

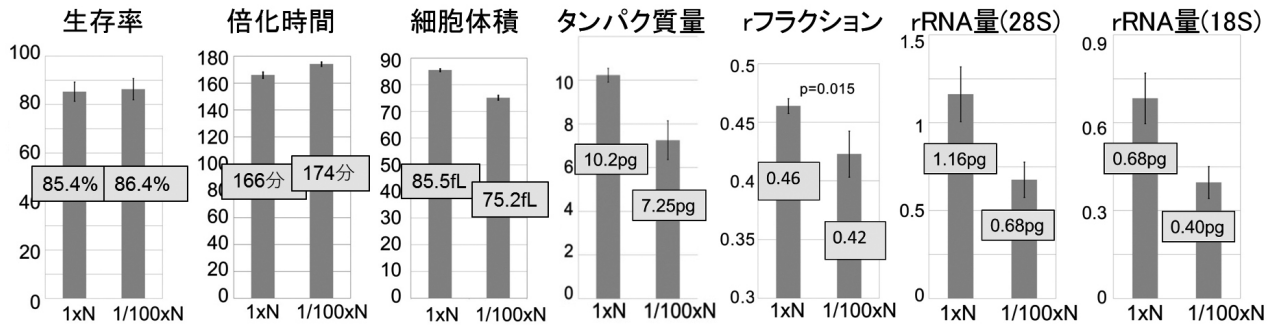


図3 異なる窒素濃度により培養された分裂酵母細胞の比較

分裂酵母の4個のrRNAは、大きい方から、28S、18S、5.8S、5Sと呼ばれている。図に示すrRNA量は、このうち、28Sと18Sの定量を行った結果。

計測によるrの値は、0.46から0.42へと減少していた。一方、細胞あたりのリボソーム数は、rRNA量の測定により、約40%減少していると考えられた。リボソーム数が40%も少ないということは、細胞の持つタンパク質合成能力がそれだけ少ないことを意味しているが、それに関わらず、倍化時間が僅か5%しか増加していないことは、細胞が持つ優れた適応能力を示している。この際、mRNAのrフラクションが、0.46から0.42へと減少していたことは、細胞が、低窒素環境への適応において、「リボソームを作るために使われるリボソームの割合」を自律的に調節する仕組みを有していることを示している。

あるシステムが何らかの製品やサービスというアウトプットを生み出している場合、システムが使うリソースのすべてがアウトプットに直結するわけではない。一部のリソースは、システムのアウトプットを維持、調整するための内部機構に使われる。そうであれば、リソースに限りのある場合、そのうちのどれだけを内部機構の維持に使い、どれだけをアウトプットに使うかは、システムの効率的運用に不可欠の問題である。増殖細胞に置き換えて考えると非リボソームタンパク質の生産は、システムのアウトプットであり、リボソームは、システムのアウトプットを維持、調整するための内部機構と考えることができる。このとき、「リボソームを作るために使われるリボソームの割合」とは、システムが利用可能なリソース(この場合には、合成可能な総タンパク質量)のうち、内部機構の維持調整のために費やすリソースの割合を意味する。上述したとおり、分裂酵母細胞は、自らの置かれた環境に応じて、rフラクションを調節することにより、利用可能なリソースの効率的で、自律的な配分を実現していた。生物界のみならず、非生物学的な様々なシステムにおいて効率的で自律的なリソース配分が求められるとき、ここで見出されたrフラクションの調節に見習うべきものは、少なくないと考えられる。

謝辞

本稿で紹介した研究成果は、情報通信研究機構未来ICT研究所 原口徳子博士(現大阪大学大学院生命機能研究科)、同機構脳情報通信融合研究センター Leibnitz Kenji 博士、大阪大学大学院生命機能研究科 平岡泰博士、同大学院情報科学研究科 村田正幸博士、荒川伸一博士らとの共同研究によるものです。

【参考文献】

- 1 Chikashige Y, Arakawa S, Leibnitz K, Tsutsumi C, Mori C, Osakada H, Murata M, Haraguchi T, and Hiraoka Y, "Cellular economy in fission yeast cells continuously cultured with limited nitrogen resources," Sci. Rep., vol.5, article number: 15617, Oct.21, 2015.

近重裕次 (ちかしげ ゆうじ)

未来ICT研究所
フロンティア創造総合研究室
研究マネージャー
博士(理学)
分子遺伝学、ゲノムサイエンス