

教員インタビュー

研究を語る

Talk about research

上野 勝 准教授

Ueno Masaru AP
細胞物質化学研究室



テロメアを中心とした染色体の研究とがん治療への応用研究

- ▲ 染色体の安定な維持や機能発現に関する新しい発見
- ▲ 環状染色体の発現に関わる遺伝子および維持に関わる染色体パッセンジャー複合体に関する発見
- ▲ 染色体を標的としたがんや遺伝病の新しい治療法の開発

- ▲ 生物学プログラム
- ▲ 生命医科学プログラム

分裂酵母を用いたテロメア研究で世界初の機能解明に成功。

上野先生が研究するのは染色体である。染色体には、分からないことがまだまだ残されている。

- ・長さ2mのDNAが6μm（マイクロメートル）の細胞核に収まって、どうしてもつれないのか？
- ・約2万個の遺伝子のうち、それぞれの細胞内で特定の遺伝子しか機能しない機構は？
- ・DNA複製のエラーは60億塩基対に6回。なぜそんなに正確なのか？
- ・92本の染色体が46本ずつ均等に分配される機構は？
- ・細胞はどのようにDNA損傷を認識し、修復するのか？

こうした染色体の神秘に惹かれた先生は、さまざまな角度からこれらの解明に挑んでいる。

なかでも、先生が目指すのは「テロメア」だ。テロメアとは、染色体末端に存在する繰り返しのDNA配列（テロメアDNA）とそれに結合するタンパク質から構成される大きな複合体のこと。テロメアは、細胞分裂のたびに短くなり、長さが限界に達すると細胞は分裂を停止して老化する。しかし、細胞が分裂を続けること、染色体の末端がダメージを受け、末端を維持するため細胞が老化することなどが分かっている。このように、テロメアDNAの長さは老化やがんと密接に関係することから、テロメアの研究は老化やがんの制御に応用できる可能性があるという。

「がんの主な原因は染色体の異常です。がん細胞を正常細胞と比べてみると、染色体の数が違ってたり、異なる染色体同士がつかったり切れるなど、大変不安定になっている。染色体を安定に保つことができれば、がんの防止につながります」と上野先生。



また、老化については、細胞核内に収まっている核小体や核膜の働きにも関心を寄せる。「早老症のひとの核膜は大きく変形していたり、核小体が健康なひとよりも早いスピードで大きくなるということが分かっています。こうしたことから、核膜や核小体は人間の健康に大きく関わっていると言えるのですが、染色体の機能においてどのような役割を果たしているのかということはまだ全然分かっていないんです」。

上野先生がテロメアの研究を開始したのは1997年のこと。当時報告されていた分裂酵母のテロメア関連タンパク質は、二本鎖テロメアDNAに結合するTaz1（ヒトTRF1とTRF2の相同タンパク質）のみだったため、テロメアで機能する分裂酵母の新規タンパク質の探索とその機能解析に取り組むこととし、特にDNA複製、組換え、修復などに関与するヌクレアーゼMre11やヘリカースDna2、塩基配列非特異的一本鎖DNA結合タンパク質RPAなどがテロメアで機能するかどうかを世界に先駆けて解析した。

その結果、以下のような新事実を発見した。

- (1) taz1 破壊株はMre11 依存的にテロメア一本鎖突出[※]が形成される
- (2) DNA複製に必要な蛋白質Dna2がテロメア末端の一本鎖突出形成に必要である
- (3) DNA複製因子であるrpaとtaz1の二重変異株はテロメアDNAが急激に消失するが、そのテロメア消失はPot1の過剰発現によって抑圧される

こうした研究成果はその後、世界トップレベルの雑誌であるMolecular Cell Biology 2報とMolecular Biology of the Cell 1報に掲載され、高い評価を集めるとともに、上野先生はその功績によって、2008年度日本農芸化学会奨励賞受賞の栄に浴している。

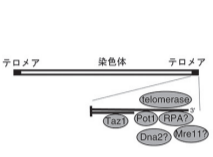


図1 / テロメアと分裂酵母テロメア結合タンパク質分裂酵母では、染色体の末端に (GGTTACA)n の繰り返しの配列 (テロメアDNA) がほぼ規則的に約300塩基存在する。Taz1 は二本鎖テロメアDNAに、Pot1は一本鎖テロメアDNAに特異的に結合する。RPAは一本鎖非特異的DNA結合タンパク質、Mre11はDNA修復に関与するヌクレアーゼ、Dna2はDNA複製に関するヘリカースで、これらのタンパク質がテロメアで複合体を形成するかどうかは分かっていなかった。Telomerase (テロメラーゼ) はテロメアDNAを伸長する酵素を食んだRNAタンパク質複合体

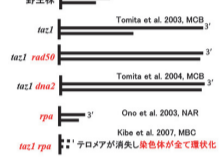


図2 / 上野グループが明らかにした分裂酵母のDNA修復、複製因子のテロメアにおける表現型。染色体末端のテロメアDNA部分のみを直線で示した

※「一本鎖突出」…テロメアDNAは、二本鎖部分と末端の一本鎖部分からなり、一本鎖部分はDNAの3'末端部分が突出している。3'末端とは、OH基の付いたデオキシリボースの3'位の炭素が向いている側。

がんや遺伝病と関連性のある環状染色体に関する新発見を続々と。

新たな発見はその後続く。上野先生とそのグループは、染色体研究の過程で、ある遺伝子が機能しないとテロメアが短くなり、その後、染色体の末端同士がくっついて丸くなる、いわゆる『環状染色体』が形成されることを発見した。『環状染色体』の発現自体はすでに見つけていたが、関与する遺伝子を特定したのは世界初のことであった。

これを機に、上野先生は環状染色体の研究も開始する。「ヒトの細胞でも環状染色体は見つかっていて、特に、隆起性皮膚繊維肉腫などのがんでは約7割が、高分化型脂肪肉腫では85%が環状染色体を持つということが分かっています。ということは、環状染色体を持った細胞だけを殺すことができれば、がん細胞を殺すことができるのではないかと考えまして、環状染色体の特徴について、詳しく研究するようになりました」。

するとその後、先生のグループでは、環状染色体になるような酵母を使って、環状染色体を持った酵母の弱点を探るようになり、その過程で、『染色体パッセンジャー複合体』というタンパク質が環状染色体の維持に必要であるというところを発見する。この発見は、2018年1月の広島大学のプレスリリースに取り上げられたほか、米国科学誌「PLOS ONE」オンライン版にも掲載された。現在、環状染色体についてこれまで深く研究している研究者は、世界でも上野先生ただ一人である。

先生の研究はさらに進展中だ。

染色体研究によるがん治療への応用研究に関しては、酵母の遺伝子改変によってがんの特徴を持たせた酵母を作成し、その酵母の弱点を探ることで、がん細胞の新しい弱点を見つける研究をおこなっているとのこと。

この研究は、2012年に文部科学省に採択された事業により、広島大学に設置された『広島大学核内クロマチン・ライブダイナミクスの数理研究拠点』の枠組みの中で進められているもので、上野先生もそのメンバーのひとり。

ここでは、さまざまな融合領域研究が実現していることから、今後の研究の進展が大いに楽しみです。

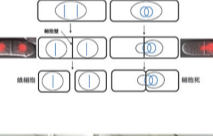


図3 / (a) 環状染色体を持つ酵母細胞は、染色体パッセンジャー複合体の機能が少し低下した場合でも、娘細胞に染色体（姉妹染色体）が均等に分配され、正常に細胞が分裂する。(b) 環状染色体を持つ（がん細胞と似た特徴を持たせた）酵母細胞で、染色体パッセンジャー複合体の機能が少し低下した細胞では、環状染色体の分配が正常に行われず、染色体が不均等に分配されない状態で、細胞壁が形成される。その結果、細胞が正常に分裂できず死滅する。染色体パッセンジャー複合体の機能が少し低下した場合でも、環状染色体が正常に分配される酵母の顕微鏡写真（図左側）と、染色体パッセンジャー複合体の機能が少し低下したことで環状染色体が正常に分配されない時の酵母の顕微鏡写真（図右側）を、それぞれ図の左側と右側に示した。核に存在するタンパク質に赤い蛍光タンパク質をつなぐことで核を可視化した



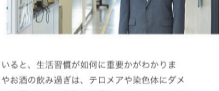
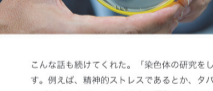
分裂酵母での発見をヒト細胞にも。染色体と生活習慣との関連に関する情報発信も。

先生の研究で特徴的なのは、ヒトと仕組みが似ている分裂酵母という単細胞生物を使って染色体の研究を行い、その研究で見つけたことをヒトの細胞を用いて検証するという方式を取っている点だ。「そうすることで、短期間に新しいことを発見することができる」とともに、修士課程の学生が一から実験を始めても短期間で実験手法が習得でき、うまくいけば2年間で論文1報が書けるくらいの研究結果が得られる」と先生は言う。

一方で、染色体に関わる基礎研究では、前述のように、数理分子生物学プログラムの先生方の協力のもと、染色体や核内の分子の動きや位置を数字的な手法を使って詳細に解析している点にも特徴がある。「スピニングディスク蛍光顕微鏡という最先端の機器を活用したり、数学的な解析を加えることによって、これまで生物学者が見つけられなかったような、新しい生命現象が見つかりつつあります」。

根本には、生命の基本原則を知りたいという関心と、がんの治療に貢献したいという思いが、同じくらいのウエイトで存在するという上野先生。今後は、どのような展望を抱いているのだろうか。

「染色体の動きや空間配置を定量的に解析することで、これまで発見されていない新しい生命現象を発見したいですね。また、がん細胞の特徴を持たせた酵母を使って、がんの弱点を見たい。さらに、染色体を標的にした新しい薬物の発見やその作用機構の解明をおこないたいんです」。



こんな話も続けてくれた。「染色体の研究をしていると、生活習慣が如何に重要かがわかります。例えば、精神的ストレスであることや、タバコやお酒の飲み過ぎは、テロメアや染色体にダメージを与えます。一方、適度な運動は、テロメアの保護やがんの予防に効果的です。そこで、生活習慣と染色体、テロメアの関係について、社会にわかりやすく発信していきたいと思っています」。

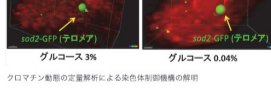
現在も、市民講座などを開いて、そうした情報発信にも努めているとのこと。しかし、「大事だと分かっているけど、なかなか実行できないのが報で、何度も伝えることで、その重要性が分かってもらえるようにしていきたい」と力を込める。

そして、「わたしたちが分裂酵母で見つけたことが、ヒトの細胞でも同様になっていたら、もっとすごいですね。それをいま研究しているところです」と先生。

人類にとって、希望の大発見が発表される日も、そう遠くない未来にありそうだ。



スピニングディスク蛍光顕微鏡



クロマチン動態の定量的解析による染色体制御機構の解明



上野 勝 准教授
Ueno Masaru AP
細胞物質化学研究室

- 1990年3月 大阪府立大学 工学部 卒業
- 1992年3月 大阪府立大学大学院 工学研究科 博士課程前期 修了
- 1992年4月 京都大学大学院工学研究科 博士課程後期 入学
- 1992年9月 京都大学大学院工学研究科 博士課程後期 退学
- 1992年10月 京都工芸繊維大学大学院 工学科学研究科 博士課程後期 編入学
- 1995年3月 京都工芸繊維大学大学院 工学科学研究科 博士課程後期 修了
- 1995年 博士（学術）
- 1994年4月～1997年1月 日本学術振興会 特別研究員
- 1995年4月～1997年3月 米国マサチューセッツ工科大学 ホワイトヘッド研究所 博士研究員
- 1997年4月～2005年3月 静岡大学 理学部 化学科 助手
- 2005年4月～2005年7月 静岡大学 理学部 化学科 助教授
- 2005年8月～2007年3月 広島大学大学院先端物質科学研究科分子生命機能科学専攻 助教授
- 2007年4月～2019年3月 広島大学大学院先端物質科学研究科分子生命機能科学専攻 准教授
- 2019年4月～ 広島大学大学院 統合生命科学研究科 准教授
- 2008年3月 日本農芸化学会 農芸化学奨励賞 受賞