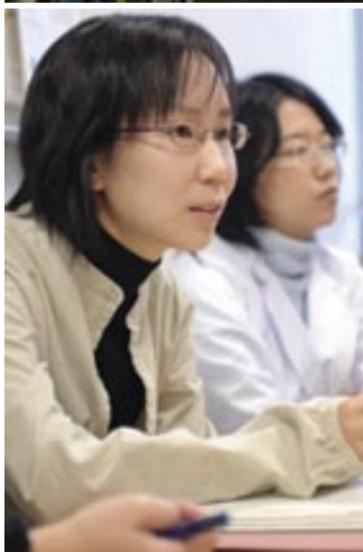


データについて話し合うポストドクの李さん（中国出身）と荒木教授。



留学生とは英語でのコミュニケーションも大切にする。韓国出身の卓さんは、総研大を修了した後も、ポストドクとして研究を続けている。

ることがわかった。次に、この複合体に複製の開始を命じるいろいろな因子が存在することが明らかになっていった。前述のSid2は、細胞周期とこの複製前複合体を結ぶ重要な因子である。

国際的な研究コミュニティーへ参加

荒木教授は、常に質の高い研究を継続し、染色体複製の制御にかかわる研究をリードしてきた研究者の一人である。分子生物学の発祥の地といわれる米国コールド・スプリング・ハーバー研究所では、2年ごとに染色体複製に関するミーティングが開かれるが、荒木教授は1990年代初頭から参加し、研究成果を発表しつづけてきた。

複製の研究は一時の流行の時をすぎ、世界各国からミーティングに参加するのは100グループほどに落ち着いた。ただし、どのグループもレベルの高いよいライバルである。彼らと互していくためにも、国際的に評価の高いこうしたミーティングへの参加は、現在も続けられている。

荒木研の研究者たちも、もちろん参加するので、英語でのプレゼンテーションやディスカッションはもとより、研究内容も磨かれることになる。

情熱をもって打ちこむ

20年近く同じ研究テーマに向き合ってきた感想を尋ねると、荒木教授は一瞬間をおいて、こう答えた。「まだ、先に行き着かないし、やるべきことがまだあるから、飽きません」。そして、次のように続けた。「ここ数年のうちに、染色体の複製開始に関与する因子はすべて見つかるでしょう。そして、それらの因子がどのような関係を結んでいるかという全体像が、いよいよ見えてくるのです」。これらのすべての因子の発見や、全体像の解明に、荒木研のメンバーが今後どのようにかかわってくるのか、それも楽しみである。

荒木研には、「自分の情熱を研究に注ぎ込むことのできる人にきてほしい」というのが、荒木教授の願いである。研究生活を自らコントロールして、自分のエネルギーを効果的に研究に費やしてほしいというのが、どうも荒木研の「自由」の本質のように受け取れた。

RNA干渉とヘテロクロマチン

村上洋太

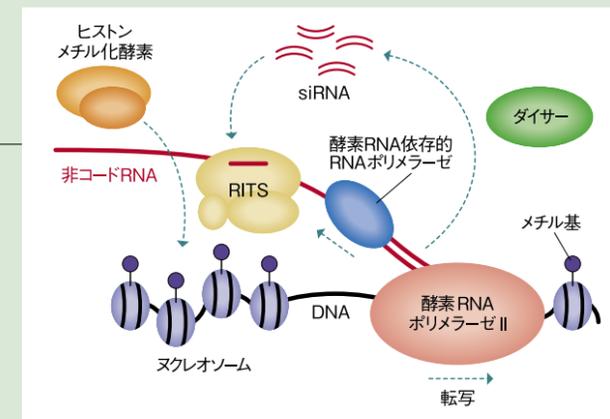
京都大学ウイルス研究所助教授

染色体のテロメアやセントロメアなどの領域には、ヘテロクロマチン構造が形成されていて、転写や組換えが抑制されている。その領域のクロマチンは凝縮した、特徴的な高次構造（ヘテロクロマチン構造）を形成し、そのヒストンタンパク質は、特異的なメチル化といった化学修飾を受けている。ヘテロクロマチン構造は染色体の正常な機能を維持するために重要であるだけでなく、発生・分化における遺伝子発現の制御にもかかわっている。

一方、RNA干渉とは、20～25塩基の小さな二本鎖RNA分子を介して、遺伝子発現を抑制するシステムである。この小さなRNAはshort interfering（干渉）RNA、略してsiRNAと呼ばれる。siRNAは、RNA分解活性をもつタンパク質複合体に一本鎖RNAとして取り込まれ、それと相補的な配列をもつメッセンジャーRNA（mRNA）を分解して、遺伝子発現を阻害するのである。RNA干渉は、もともと細胞に侵入してきたウイルスやトランスポゾン（可動性DNA）などに対する防御機構として進化してきたシステムである。

RNA干渉には、siRNAやsiRNAに結合するタンパク質複合体のほかに、siRNAを作り出す酵素など、いくつかの因子が関与している。最近の研究により、こうしたRNA干渉関連因子群が、ヘテロクロマチン構造の形成・維持を行っていることが示され、注目を浴びている。

分裂酵母には、高等真核生物と類似したヘテロクロマチン構造がみられるが、分裂酵母のセントロメアヘテロクロマチンを解析した結果、次のようなことが見いだされた。簡単にいうと、まず染色体のヘテロクロマチン領域で転写が起こり、非コードRNAが生み出される。次に、RNA干渉関連因子群の働きで、その非コードRNAからsiRNAが形成され、そ



RNA干渉に依存したヘテロクロマチン形成の仕組み（モデル）
siRNAをはじめ、RITSタンパク質複合体や、ダイサー、RNA依存性のRNAポリメラーゼは、RNA干渉で中心的な役割を担う物質である。

のsiRNAを含むタンパク質複合体がもとのDNA配列に結合して、その部分にヘテロクロマチン構造が形成されるというものである。

詳しい反応過程を図に示した。非コードRNAとは、タンパク質をコードしない（タンパク質を発現しない）RNAである。そのRNAに対して、RNA依存性のRNAポリメラーゼという酵素の複合体が作用し、RNA分子が二本鎖になる。その二本鎖RNAを、RNA分解酵素のダイサーが短く切断し、siRNAを生産する。次に、RITSと呼ばれるタンパク質複合体が、このsiRNAの一方の鎖を保持して、おそらくは非コードRNAとの相補性を利用してsiRNAと相同な染色体領域に結合する。そして、RITSの働きにより、ヘテロクロマチンに特異的なヒストンメチル化酵素が、その領域のヒストンをメチル化し、ヘテロクロマチン構造が形成・維持されると考えられている。

興味深いことに、マウスやニワトリの細胞でも、セントロメア領域のヘテロクロマチン構造が、ダイサーに依存することが示された。脊椎動物でも分裂酵母と同様に、RNA干渉がヘテロクロマチン形成にかかわると考えられる。

当初ヘテロクロマチン領域で、非コードRNAの転写を行う酵素、RNAポリメラーゼの種類は不明であった。この酵素にはI、II、IIIの3種類が存在し、作用

する遺伝子の種類が異なる。最近、われわれは分裂酵母で、主にタンパク質をコードする遺伝子の転写を行うRNAポリメラーゼIIがその転写を行うことを示した。さらに、非コードRNAの転写は行えるが、その後のsiRNAの形成ができなくなるRNAポリメラーゼIIの変異株を単離した（Kato et al. *Science*, 2005, 309:467-9）。これはヘテロクロマチン領域中での非コードRNAの転写とその後のsiRNA形成の過程が、酵素RNAポリメラーゼIIによって共役されることを強く示唆している。そのほかにも、RNAの核外輸送やスプライシングなどのRNAの運命決定過程や、DNA損傷修復やクロマチン修飾といった現象が転写と共役していることが近年明らかにされつつある。

どうやら、染色体・核内のさまざまな機能が、転写と共役しているらしい。さらにごく最近、真核細胞の染色体の多くの領域でRNAポリメラーゼIIによる非コードRNAの転写が起こっていることが示された。RNA干渉とヘテロクロマチンの問題は、単にヘテロクロマチン形成過程の解明だけにとどまらず、これら非コードRNAの転写が、染色体機能・核機能においてどのような役割を果たしているかを考える上で、重要な示唆を与えるものとなるだろう。