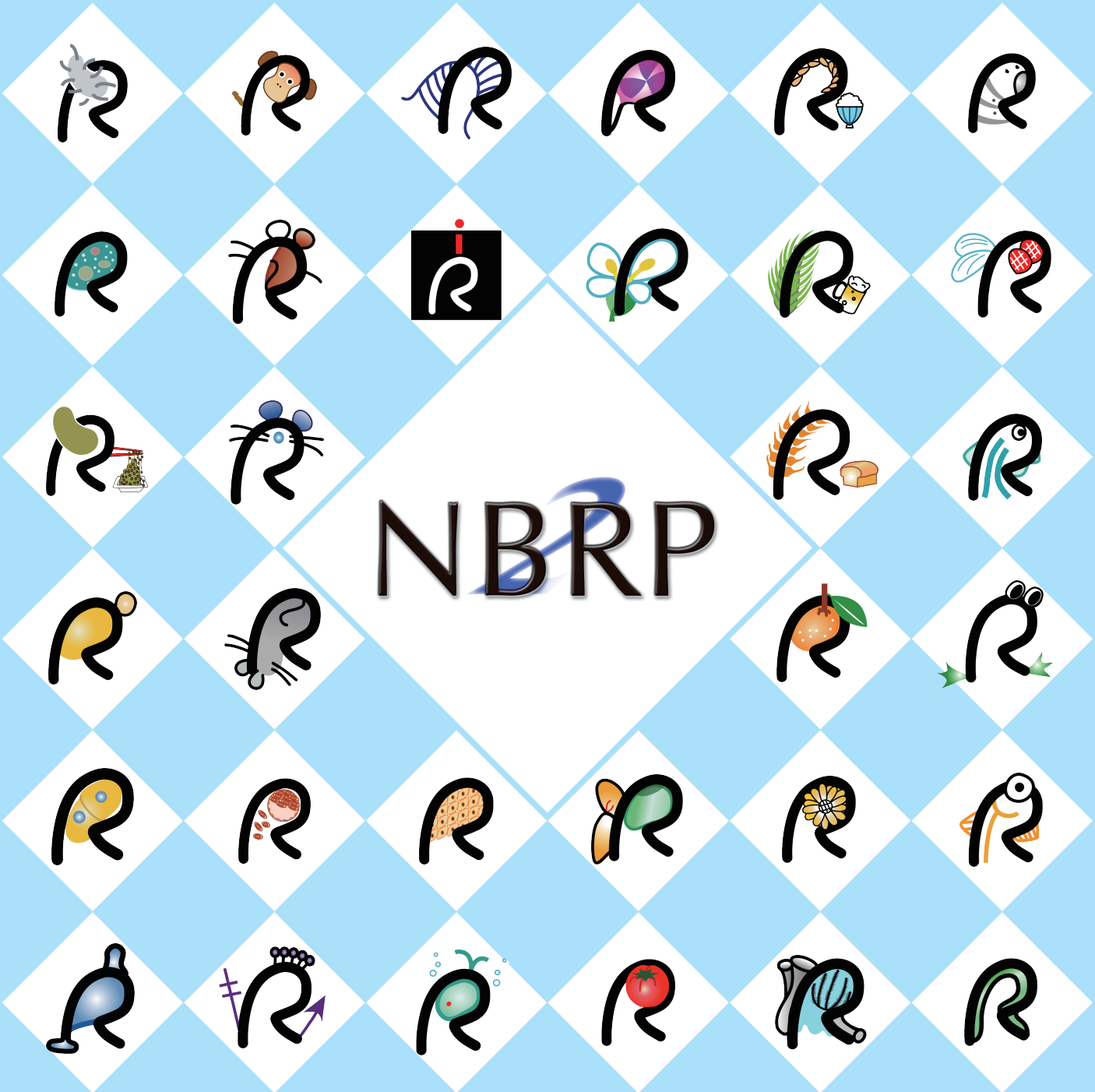
BMB2008 特別企画 NBRP シンポジウム

「リソース整備の現状と将来展望」

―研究コミュニティとの対話から―

《講演要旨集》



日 時：2008 年 12 月 9 日（火）16:45 ～ 19:15
会 場：第 19 会場（神戸国際会議場 1 階メインホール）

ＮＢＲＰシンポジウム「リソース整備の現状と将来展望」
－研究コミュニティとの対話から－

日　時：12 月 9 日（火） 16:45 ～ 19:15
会　場：第 19 会場（神戸国際会議場 1 階・メインホール）

プログラム

司会：城石俊彦（情報・システム研究機構国立遺伝学研究所）

16:45 ～ 16:50　開会の挨拶
　文部科学省ライフサイエンス課

16:50 ～ 17:10　基調講演「温故知新」
　黒川　清（政策研究大学院大学教授，前内閣特別顧問）

【NBRP 実施機関から】

17:10 ～ 17:30　「田島・園田コレクション細胞　～古モンゴロイド大陸移動の軌跡～」
　檀上稲穂、中村幸夫
　（中核的拠点整備プログラム[ヒト・動物細胞]，理化学研究所バイオリソースセンター）

17:30 ～ 17:50　「野生メダカリソースに学ぶ性決定機構の多様性」
　酒泉　満（中核的拠点整備プログラム[メダカ]，新潟大学理学部）

【研究コミュニティから】

司会：漆原秀子（筑波大学大学院生命環境科学研究科）

17:50 ～ 18:10　「感染症モデルとしてのショウジョウバエリソースの利用」
　倉田祥一朗（東北大学大学院薬学研究科）

18:10 ～ 18:30　「植物培養細胞リソースを用いたペプチドホルモン探索」
　松林嘉克（名古屋大学大学院生命農学研究科）

司会：小幡裕一（理化学研究所バイオリソースセンター）

18:30 ～ 18:50　「マウス利用者とリソースセンターの狭間で」
　米川博通（NBRPマウス運営委員会委員長，東京都臨床医学総合研究所）

18:50 ～ 19:10　「モデル細菌研究のリソース整備と今後の展望」
　小笠原直毅
　（NBRP原核生物遺伝資源（大腸菌・枯草菌）運営委員会委員長，奈良先端科学技術大学院大学）

19:10 ～ 19:15　閉会の挨拶
　小原雄治（NBRP 推進委員長，情報・システム研究機構国立遺伝学研究所）

基調講演　「温故知新」

黒川　清
政策研究大学院大学教授，前内閣特別顧問

園田・田島コレクション細胞　～古モンゴロイド大陸移動の軌跡～

檀上稲穂、中村幸夫
中核的拠点整備プログラム[ヒト・動物細胞]，理化学研究所バイオリソースセンター

アフリカで生じたヒトの祖先の一部は約 7 万年前にアフリカを離れ、その後数万年をかけてユーラシア大陸を移動し 5 万年前にはオーストラリア大陸に、4 万年前には西部ヨーロッパおよびシベリアに、3 万 9 千年前にはアジアに到達した。アジアに到達したモンゴロイドの一部はさらに 1−2 万年前にアメリカ大陸に移動したと考えられている（図１）。長年の研究により出アフリカ以降の人類の移動経路の解明は進みつつあるが、より詳細な解析のためには、質の高い研究資料及び試料が不可欠である。

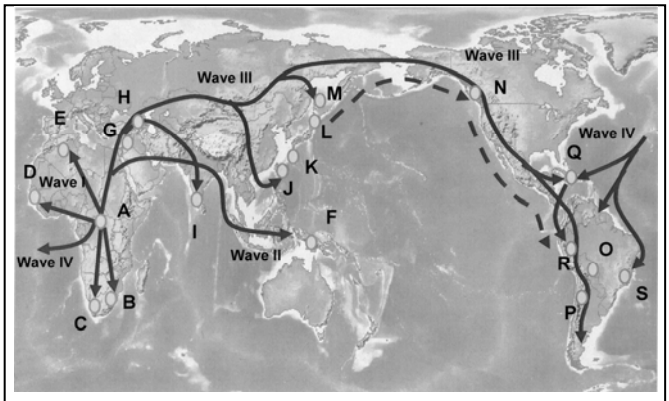


図１ 世界のHTLV-I 感染者の分布と人類の移動仮
（資料提供　愛知県がんセンター研究所長　田島和雄先生）

鹿児島大学の園田俊郎名誉教授と愛知がんセンター田島和雄研究所長らは HTLV-1（Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1）の疫学的研究のために、30 年近い年月をかけて 200 以上の世界各地から混血の進んでいないモンゴロイド系少数民族の血液サンプルを採取した。コレクションは 3,500 人以上から採取し凍結保存した末梢血単核球で、特に南米およびカムチャッカ半島で採取した検体が充実しており、既に滅亡した民族など二度と同規模・同質の血液を採取できない検体も含まれる学術的に希少かつ貴重なコレクションである（表１）。

表１ 検体採取地域と個体数

Country	Locality	no. of individuals
Ecuador	5 & others	147
Peru	10	69
Bolivia	38 & others	473
Chile	28 & others	580
Colombia	40 & others	685
Venezuela	8 & others	274
Brazil	1	5
Paraguay	7	149
Argentine	41	101
Jamaica	4	61
Costa Rica	1	1
Kamchatka	4 & others	311
Europe	6 & others	295
Asia	5 countries	367
Africa		42
Total		3560

2005 年の園田教授の退官に際し鹿児島大学よりこのコレクションの譲渡を受けた理研バイオリソースセンターは、このコレクションをより多くの研究者に提供するために Epstein -Barr virus による B 細胞株の樹立を開始した。これまでに約 400 人分の B 細胞株の樹立に成功し、遺伝資源としての整備が進んでいる。樹立に成功した B 細胞株は理研細胞バンクにおいて厳正な品質管理の下で維持されている。樹立された B 細胞株を用いた人類遺伝学的解析も進行中で、園田・田島コレクションの有用性を示す結果が得られると期待している。

本シンポジウムでは園田・田島コレクションの概要と理研細胞材料開発室の取り組み、および現在進行中の人類遺伝学的解析結果の一部を紹介する。

野生メダカリソースに学ぶ性決定機構の多様性

酒泉　満
中核的拠点整備プログラム[メダカ], 新潟大学理学部

1990 年にヒト・マウスの性決定遺伝子 *SRY/Sry* が同定された。しかし、哺乳類以外の脊椎動物で *SRY* の相同遺伝子は見つからず、性決定遺伝子の実体は不明のままであった。メダカでは、体色を決定する遺伝子座が偶然性決定遺伝子の近傍に位置することから、XX-XY 型の性決定機構をもつことが古くから知られていた。また、稚魚に性ホルモンを投与することで雌雄両方向への性転換を誘導できることから、X-Y 間には性決定領域以外に構造・機能的差異がないことも推定された。メダカの生殖巣は孵化時期に性分化すること、遺伝的に多様なメダカ近交系が確立されたことなどを背景にして、我々は、ポジショナルクローニング法と野生集団内の自然突然変異検索により、Y 染色体上にメダカの性決定遺伝子 *DMY* を同定した。*DMY* は、脊椎動物で 2 番目の性決定遺伝子となったのである。

ところが、性決定遺伝子としての *DMY* の普遍性を検討したところ、メダカに最も近縁なハイナンメダカだけが *DMY* をもつこと、ZZ-ZW 型の性決定様式をもつ近縁種も存在することが判明した。つまり、*DMY* はメダカとハイナンメダカに固有の遺伝子で、進化的に極めて新しい性決定遺伝子であることになる。これは、ハイナンメダカ以外の近縁種には *DMY* とは異なる性決定遺伝子が存在することを示している。また、*DMY* が *DMRT1* という精巣の分化・維持に関わっているとされる遺伝子の重複に由来することと考え合わせると、近縁種の性決定遺伝子は未知の性決定遺伝子であるのみならず、性決定・性分化過程に関わる脊椎動物に共通の遺伝子機構の解明に繋がることも期待できる。このように、性決定機構の異なる近縁種が多数存在し、遺伝子地図、ゲノム概要配列などのゲノム関連情報が整備されたメダカは、脊椎動物の性決定機構とその進化を遺伝学的、分子生物学的に解析できるたいへんユニークな系であると言える。

感染症モデルとしてのショウジョウバエリソースの利用

倉田祥一朗
東北大学大学院薬学研究科

ショウジョウバエの感染防御反応を制御する Toll 受容体の研究が契機となり、哺乳動物の Toll 様受容体（TLR）が同定され、そして、TLR が重要な働きを果たしている感染防御機構（自然免疫）が爆発的に解明されたことからわかるように、ショウジョウバエは感染症研究のモデル生物として重要な役割を果たしてきた。

哺乳動物の TLR が病原体の構成成分を認識して、感染防御反応を誘導するのに対して、ショウジョウバエ Toll 受容体のリガンドは、内因性のサイトカイン様ペプチドであり、病原体センサーの実体は不明であった。そこで、現在、ショウジョウバエリソースとして京都工芸繊維大学ショウジョウバエ遺伝資源センター（DGRC）で維持されている GS 系統を用いた機能獲得型変異体のスクリーニングを行い、病原体センサーであるペプチドグリカン認識タンパク質（PGRP）-LE を同定した（PNAS 2002）。GS 系統樹立当初より開始した世界有数規模のスクリーニングであり、PGRP-LE の他にも、Toll 受容体と独立して働く新規受容体の同定にも成功している（未発表）。その後、同じく DGRC で維持されている NP 系統を用いて、PGRP-LE が血液中だけでなく、細胞内でも病原体センサーとして機能していることを明らかにした（EMBO J. 2004, Nature Immunol. 2006）。そして最近、細胞内で PGRP-LE は、恒常性維持機構であるオートファジーを誘導する事で細胞内寄生細菌の排除を行っていることが明らかとなった（NatureImmunol. 2008）。また、薬剤でオートファジーを誘導すると、細胞内寄生細菌が排除されることも明らかとなり、赤痢や結核などの重篤な感染症を引き起こす細胞内寄生細菌による感染症の対策に手がかりを与えることとなった。この解析には、遺伝学研究所系統保存研究センターで維持されている RNAi 系統が使用された。

化学療法剤の開発により制圧されると思われた感染症が、再び猛威をふるう兆候を見せ始め、21 世紀は感染症の時代とも言われている。一見すると、全く無関係とも思える「感染症の克服」といった命題にも、バイオリソースは重要な役割を果たす事を強調したい。

植物培養細胞リソースを用いたペプチドホルモン探索

松林嘉克
名古屋大学大学院生命農学研究科

細胞外分泌型のペプチド群には、翻訳されたそのままの形（前駆体ペプチド）では生理活性を示さず、様々な翻訳後修飾やプロセシング（限定分解）を経て初めて生理活性を示すペプチド（成熟型ペプチド）になるものが少なくない。このような場合、成熟型ペプチドとして細胞外に分泌された後の構造を知ることが生理機能解析や受容体同定を行なう上で重要である。

植物細胞培養液は、このような分泌型ペプチドのプールとして魅力的であり、これまでにも複数のペプチドホルモンの探索源として用いられてきた歴史がある。演者らは、クロロフェノール抽出とアセトン沈殿により培養液からペプチド群のみを高純度で取り出す技術を確立し、培養液中に存在する分泌型ペプチドの網羅的な解析を行なってきた。

本シンポジウムでは、特にチロシン硫酸化ペプチドにターゲットを絞ったペプチドミクスにより同定された 18 アミノ酸硫酸化ペプチド PSY1 について紹介する。PSY1 は、理化学研究所バイオリソースセンターより提供されたシロイヌナズナ T87 細胞の培養液中に見出された分子であり、強い細胞増殖促進活性を示す新しいペプチドホルモンである。

Amano, Y., Tsubouchi, H., Shinohara, H., Ogawa, M. and Matsubayashi, Y. Tyrosine-sulfated glycopeptide involved in cellular proliferation and expansion in *Arabidopsis*. *Proc Natl Acad Sci USA* **104**, 18333-18338 (2007)

マウス利用者とリソースセンターとの狭間で

米川博通
NBRP マウス運営委員会委員長，東京都臨床医学総合研究所

今年は、C.C. Little により最初の近交系 DBA が作られてから、99 年目にあたる。この約 1 世紀の間に、バイオリソースとしてのマウスは、飛躍的な発展を遂げた。そのエポックメイキングな事柄として、コンジェニック系統やリコンビナント近交系の開発、胚操作、胚・配偶子凍結保存等生殖工学の確立とそれを基礎とした遺伝子改変マウスの作製技術の確立、マイクロサテライト遺伝子座の発見と遺伝学への応用、マウス全ゲノムシークエンスの解読と SNP、トランスクリプトーム解析による機能的マイクロ RNA 遺伝子群の網羅的発見、コンソミックマウスの樹立など、枚挙するに暇がない。

古くから研究に用いられていた近交系マウスの主な系統（Old inbred）は、W.E. Castle を中心とする研究者集団（前述の Little もその一人）で開発され、汎世界的にそれらの系統が利用されるようになった。これらの華やかな成功と共に、実験用マウスの歴史の黎明期に深く関わりを持った一人の婦人の功績も我々は忘れてはならない。その人の名は A.E.C. Lathrop、合衆国マサチューセッツ州 Granby に住み、ペットマウスの販売を生業としていた。彼女は、その販売の傍ら、膨大なマウスの収集、交配による新しい系統の作出を行った。彼女が 50 歳で悪性貧血のため亡くなったとき、彼女の膨大なコレクションとその交配・表現型の、これもまた膨大な記録が残された。しかし、幸いにもそれらの大部分は、当時創設されていた Jackson 研究所に引き取られ、そこでこれらのマウスは新たな役割、すなわち実験用マウスとしての役割を与えられることになった [1]。マウスにおけるバイオリソース活動の原点が、まさにここにあった。すなわち、膨大なコレクションを行う人々（必ずしも研究者とは限らない）とその科学的価値を見抜く怜悧な科学者との連携である。

我が国のバイオリソースが国家レベルの事業として認められ、理研バイオリソースセンター（BRC）が発足したのは 2001 年、17 年ほど前のことである。幸い、私もその関係者の一人として、BRC の行うマウスのバイオリソース事業をその最初からつぶさに見ることができた。またその間、私は BRC に対していくつかの提言を行った。その 1 つは、これまで研究者の集めた特徴のあるマウスのコレクションがその研究者の定年退職等で失われることに対する危機回避（情報収集とコレクションの保全）、第 2 は BRC 初代所長の森脇和郎とそのグループが収集した野生マウスのコレクションを世界最大・最高の水準にまで高めること、などがその骨子であった。後者には、私が「近交系マウスの祖先を探る」という研究を森脇と共に行ってきたという強い思い入れの他に、ノックアウトマウスなどによる遺伝子背景の効果、すなわち修飾遺伝子の存在とその重要性が認識をされ始めたからでもあった。

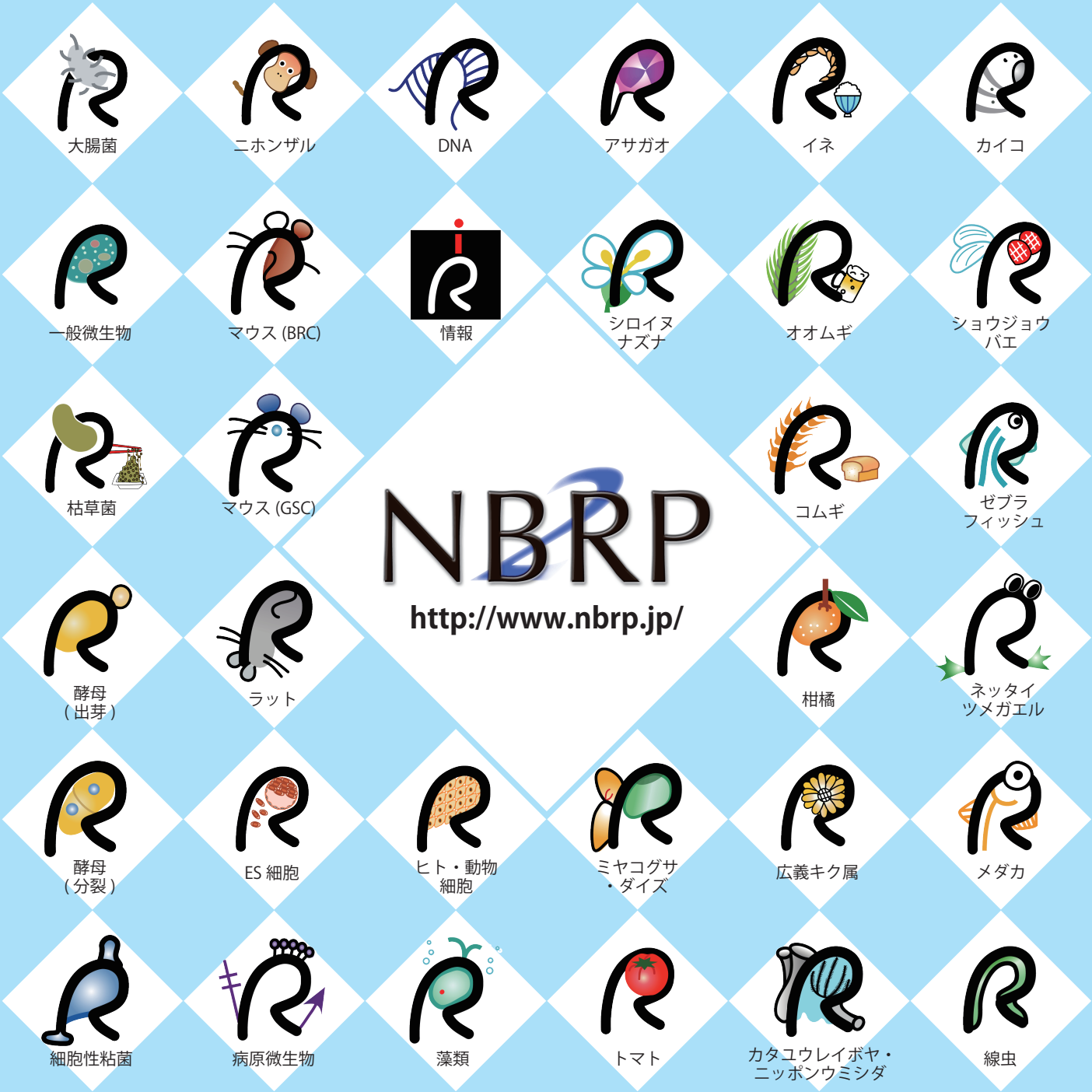
文献上、近交系マウスの祖先にはアジアとヨーロッパマウスの 2 種類が存在していた。しかし、mtDNA の多型からも、核の Biochemical Marker からも、アジアマウスの痕跡は非常に薄く、ごく少数の Biochemical Marker と Y 染色体上に存在する反復配列の一部がアジアマウスの関与を示していたに過ぎない [2]。その後、ゲノム科学が進展し、マイクロサテライトや SNP が利用できるようになり、C57BL/6 等の Old inbred と MSM/Ms など野生マウス由来の近交系のゲノムの比較から、Old inbred のゲノム構造、特に染色体構造はアジアマウスとヨーロッパマウスのモザイク構造を示すことが分かってきた。このことが Old inbred に大きな遺伝的多型を与え、それがバイオリソースとしてのマウスの位置を高めることにもつながっていったと私は考えている。本シンポジウムではこれらの背景のもと、利用者の一人としての立場からマウスのバイオリソース事業について、私見を述べてみたい。

[1] H.C. Morse Origins of Inbred Mice, Academic Press, New York, 1978
[2] K. Moriwaki, T. Shiroishi & H. Yonekawa (eds). Genetics in Wild Mice, Japan Scientific Societies Press, Karger, 1994

モデル細菌研究のリソース整備と今後の展望

小笠原直毅
NBRP 原核生物遺伝資源（大腸菌・枯草菌）運営委員会委員長，奈良先端科学技術大学院大学

大腸菌・枯草菌は、基本的には病原性のない安全な細菌であり、単純な培養条件で、容易に細胞分裂を繰り返し、短時間で大量の菌体を得ることが可能である。しかも、ゲノムは一倍体であり、寒天培地上でコロニーを分離するという、単純な作業で均一な遺伝子型を持つ株を確立することができる。そして、大腸菌ではファージを用いて、枯草菌では自身の DNA 取り込み能を用いて、ゲノム DNA を人為的に改編する解析手法が整備され、細胞を維持する分子メカニズムを知るためのモデル生物として、分子遺伝学・分子生物学の誕生に貢献した。さらに、細菌のゲノムサイズは、1~10Mb と小型であり、ゲノム解析も容易である。実際、枯草菌・大腸菌のゲノム配列は、いち早く 1997 年に報告され、約 4 Mb のゲノムに 4,000 強の遺伝子がコードされていることが明らかにされた。また、ゲノム配列決定に続くモデル生物のゲノム研究の目標は、ゲノムに書き込まれている、各生物の生き方を決めている遺伝子の機能ネットワークを理解することである。それに、体系的に迫るために、枯草菌では、機能未知遺伝子のほとんどをカバーする約 2,700 遺伝子についての変異株バンクが作製された。その過程で同定された必須遺伝子の情報と既知遺伝子の情報を総合することにより、枯草菌の富栄養培地・37 度での増殖には、271 遺伝子が必須であることも報告された。大腸菌についても、全遺伝子のクローンセット、全遺伝子破壊株セットが作製されており、大腸菌の生育に必須な遺伝子は約 300 であり、遺伝子以外の生育に必須なゲノム配列(シス配列)は複製起点のみであることが決定されている。このように、大腸菌・枯草菌については、系統的な研究の歴史の中で、様々な変異株リソースと機能解析ツールが整備されており、細胞レベルで生物の働きを理解するために、これからも重要な研究対象である。そして、新たな遺伝子機能の解明と分子メカニズムの理解の深化、細胞構造構築のための分子機構の解明、そして、細胞機能のシステム的理解など、新たな研究の展開が期待される。



主　催：文部科学省 NBRP シンポジウム実行委員会
共　催：BMB2008

連絡先：ナショナルバイオリソースプロジェクト事務局
〒103-0022 東京都中央区日本橋室町 4-2-9 三徳日本橋ビル 4F
TEL: 03-3231-4271　FAX: 03-3231-4273
E-mail: nbrpjima@lab.nig.ac.jp