

2021年 8月
博士号取得報告書
久門 智祐

2015年の夏より、University of PennsylvaniaのPhD課程(生物学)に在籍する久門智祐です。Cellから論文が出版されました¹。CellはNatureやScienceとともに三大科学雑誌に数えられる、生命科学における世界最高峰の学術雑誌です。研究が上手くいっていなかった時期も長かっただけに、喜びもひとしおです。それを博士論文として提出してデフェンスに臨み、無事博士号を取得することができました。

研究の概要

真核生物のゲノムの大半は遺伝子をコードしないノンコーディングDNAです²。そのノンコーディングDNAのなかには、遺伝子の発現を制御する配列のほか、機能が不明なためゲノムのダークマターとも呼ばれる大量のリピート配列が存在します。そして多くのリピート配列は利己的な遺伝因子 (Selfish Genetic Elements) だと考えられています³。通常の遺伝子は生存や繁殖に有利なものが自然選択により生き残りますが、利己的な遺伝因子はそれを持つ個体の生存や繁殖に不利であったとしても、それを持つ個体が増えるように進化してきました。利己的な遺伝因子は生存や繁殖に不利なため、利己的な遺伝因子を抑制する仕組みも進化してきました。利己的な遺伝因子は抑制の仕組みを侵攻するようさらに進化をして、利己的な遺伝因子とその抑制の仕組みは常に進化的軍拡競争 (Evolutionary Arms Race) の状態にあります。

進化的軍拡競争はゲノム上のどこでも起こり得ますが、そのうちのひとつがセントロメアです。セントロメアは細胞分裂の際の遺伝情報の分配に必要な不可欠な部位で、CENP-A、CENP-B、CENP-Cと呼ばれるセントロメアに結合するタンパク質が1985年に発見されました⁴。その後の研究でCENP-AとCENP-Cは遺伝情報の分配に重要な役割を果たすことがわかりました⁵。しかし遺伝情報の分配というすべての生物に共通の機能を持つにも関わらず、CENP-AとCENP-Cはとても早く進化することが知られていて、セントロメアのパラドクスと呼ばれています⁶。2001年に提唱された仮説⁶によると、セントロメアは利己的な遺伝因子で、より生殖細胞へ分配されるよう進化し、CENP-AやCENP-Cは利己的なセントロメアを抑制するように進化したとされます。利己的なセントロメアがどのように生殖細胞へと分配されるかという研究は進められていましたが⁷、どのように利己的なセントロメアを抑制するかはわかっていませんでし

¹ <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.037>

² T. Kumon, K. Ohta, in *Long Noncoding RNAs*, R. Kurokawa, Ed. (Springer Japan, Tokyo, 2015), pp. 93–110. (ICUと東大での研究に関連した総説)

³ A. Burt, R. Trivers, *Genes in Conflict: The Biology of Selfish Genetic Elements* (Harvard University Press, 2006).

⁴ W. C. Earnshaw, N. Rothfield, Identification of a family of human centromere proteins using autoimmune sera from patients with scleroderma. *Chromosoma*. **91**, 313–321 (1985).

⁵ W. C. Earnshaw, Discovering centromere proteins: from cold white hands to the A, B, C of CENPs. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. **16**, 443–449 (2015).

⁶ S. Henikoff, K. Ahmad, H. S. Malik, The Centromere Paradox: Stable Inheritance with Rapidly Evolving DNA. *Science*. **293**, 1098–1102 (2001).

⁷ L. Chmátal, S. I. Gabriel, G. P. Mitsainas, J. Martínez-Vargas, J. Ventura, J. B. Searle, R. M. Schultz, M. A. Lampson, Centromere Strength Provides the Cell Biological Basis for Meiotic Drive and Karyotype Evolution in Mice. *Current Biology*. **24**, 2295–2300 (2014); A. Iwata-Otsubo, J. M. Dawicki-McKenna, T. Akeru, S. J. Falk, L. Chmátal, K. Yang, B. A. Sullivan, R. M. Schultz, M. A. Lampson, B. E. Black, Expanded Satellite Repeats Amplify a Discrete CENP-A Nucleosome Assembly Site on Chromosomes that Drive in Female Meiosis. *Current Biology*. **27**, 2365–2373 (2017); T. Akeru, L. Chmátal, E. Trimm, K. Yang, C. Aonbangkhen, D. M. Chenoweth, C. Janke, R. M. Schultz, M. A. Lampson, Spindle asymmetry drives non-Mendelian chromosome segregation. *Science*. **358**, 668–672 (2017); T. Akeru, E. Trimm, M. A. Lampson, Molecular Strategies of Meiotic Cheating by Selfish Centromeres. *Cell*. **178**, 1132–1144 (2019).

た。さらに、CENP-AやCENP-Cと同時に発見されたにもかかわらず、CENP-Bの機能は謎に包まれていました⁵。3つの研究グループが独立にCENP-B遺伝子が破壊されたマウスを作成しましたが、生存や繁殖に大きな問題が見られなかったためです⁸。

私たちはCENP-Bの機能に加え、利己的なセントロメアを抑制する仕組みを発見しました。利己的なセントロメアはより多くのエフェクターを呼ぶことで、より生殖細胞へ分配されやすくなるのが先行研究により示されていました⁷。このエフェクターは正確な遺伝情報の分配に必要なため、利己的なセントロメアはこのエフェクターを呼ぶ経路を悪用していることとなります。悪用された経路を弱めたり、エフェクターを呼ぶ経路をもう一つ用意することで、利己的なセントロメアを抑制することができます。本研究では、CENP-Bは利己的なセントロメアに依存しない経路を介してエフェクターを呼ぶことで、CENP-Cは悪用された経路を弱めることで、利己的なセントロメアを抑制することを示しました。

今回の研究は進化細胞生物学という新しい分野の研究で、生物が進化の過程で自分自身のゲノムの中に潜む利己的な遺伝因子をどのように抑制してきたかを示しました。この進化細胞生物学のアプローチには様々な基礎研究と応用研究の可能性が考えられます。まず、種分化や不妊の仕組みの理解につながります。ひとつの種がふたつの種に分かれることを種分化と呼び、これはふたつの種のあいだで子供が生まれない仕組みができたことをいいます。利己的な遺伝因子とその抑制の仕組みはとても早く進化することが知られており、利己的な遺伝因子の抑制に失敗したため不妊となる可能性もあります。さらに、進化の過程で様々な生物はそれぞれの環境に適した仕組みを身につけてきました。コウモリは独自の免疫を身につけ⁹、ゾウやクジラなどは大きな体を作るための大量の細胞分裂をしてもガンにならないような仕組みを身につけました¹⁰。さまざまな病原体に対応できる免疫はどのようなものか、ガンになりにくい仕組みとはどのようなものか調べるためには、様々な生物を比べ、どのように進化してきたか、細胞や分子のレベルで調べる必要があります。進化の視点から細胞を調べる研究には、学術的な面白さだけでなく、応用へ向けた様々な可能性があります。

おわりに

ポストク先はMITの研究室に決め、今後も引き続き進化細胞生物学の分野で研究を進めていく予定です。昨年12月に東京で登記をした株式会社ビオビーの運営も徐々に進めていきます。まずは簡単な遺伝子検査とパーソナライズの事業からはじめたいと考えています。そして以前から進めていた教科書の執筆も並行していきたいと思っています。最後に、奨学金や交流会など、船井財団による過去6年間のさまざまな支援無くしてPhD取得に至ることはありませんでした。この場をかりてお礼を申し上げます。

⁸ D. F. Hudson, K. J. Fowler, E. Earle, R. Saffery, P. Kalitsis, H. Trowell, J. Hill, N. G. Wreford, D. M. de Kretser, M. R. Cancilla, E. Howman, L. Hii, S. M. Cutts, D. V. Irvine, K. H. A. Choo, Centromere Protein B Null Mice are Mitotically and Meiotically Normal but Have Lower Body and Testis Weights. *Journal of Cell Biology*. **141**, 309-319 (1998); A. V. Perez-Castro, F. L. Shamanski, J. J. Meneses, T. L. Lovato, K. G. Vogel, R. K. Moyzis, R. Pedersen, Centromeric Protein B Null Mice Are Viable with No Apparent Abnormalities. *Developmental Biology*. **201**, 135-143 (1998); M. Kapoor, R. Montes de Oca Luna, G. Liu, G. Lozano, C. Cummings, M. Mancini, I. Ouspenski, B. R. Brinkley, G. S. May, The cenpB gene is not essential in mice. *Chromosoma*. **107**, 570-576 (1998).

⁹ A. T. Irving, M. Ahn, G. Goh, D. E. Anderson, L.-F. Wang, Lessons from the host defences of bats, a unique viral reservoir. *Nature*. **589**, 363-370 (2021).

¹⁰ M. Sulak, L. Fong, K. Mika, S. Chigurupati, L. Yon, N. P. Mongan, R. D. Emes, V. J. Lynch, TP53 copy number expansion is associated with the evolution of increased body size and an enhanced DNA damage response in elephants. *eLife*. **5**, e11994 (2016); M. Keane, J. Semeiks, A. E. Webb, Y. I. Li, V. Quesada, T. Craig, L. B. Madsen, S. van Dam, D. Brawand, P. I. Marques, P. Michalak, L. Kang, J. Bhak, H.-S. Yim, N. V. Grishin, N. H. Nielsen, M. P. Heide-Jørgensen, E. M. Oziolor, C. W. Matson, G. M. Church, G. W. Stuart, J. C. Patton, J. C. George, R. Suydam, K. Larsen, C. López-Otin, M. J. O'Connell, J. W. Bickham, B. Thomsen, J. P. de Magalhães, Insights into the Evolution of Longevity from the Bowhead Whale Genome. *Cell Reports*. **10**, 112-122 (2015).