

理研ニュース

No. 199 January 1998

理化学研究所

2 ● 年頭のあいさつ

・ 理事長 有馬朗人

3 ● 研究最前線

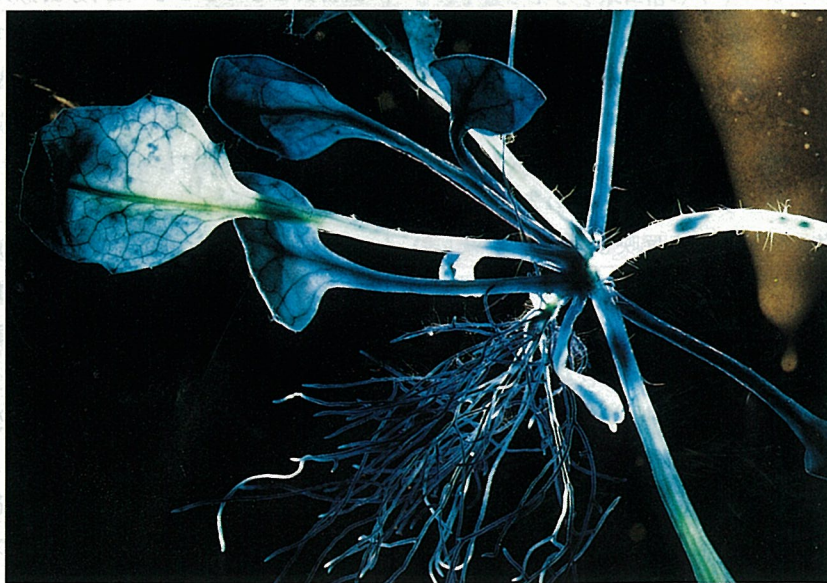
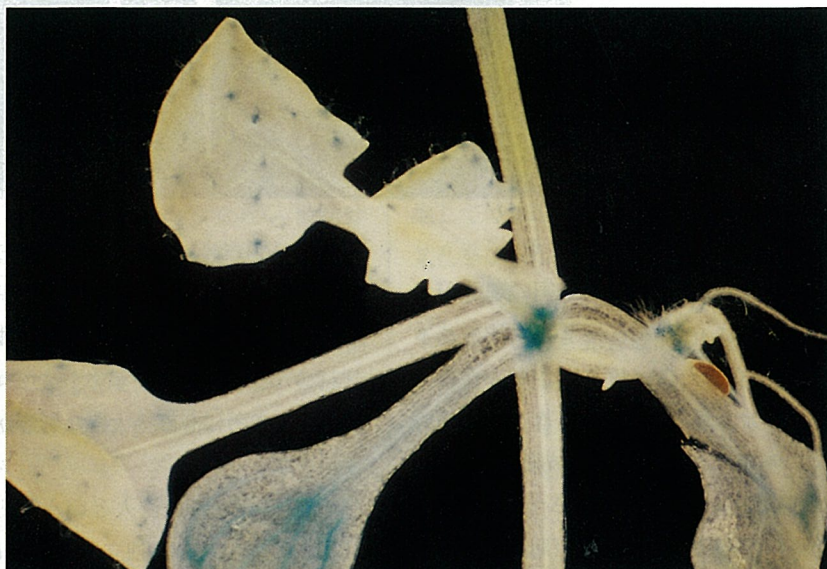
・ 環境に適応する高等植物の知恵を探る

7 ● SPOT NEWS

・ アルコール感受性を左右する遺伝子

8 ● 原酒

・ Working Mother のつぶやき



モデル実験植物シロイヌナズナと花

乾燥応答性遺伝子のトランスジェニック植物による解析 (上: 乾燥前、下: 乾燥後、青色は遺伝子が乾燥により働いていることを視覚化した)

さらなる科学技術の発展のために 理事長 有馬朗人



新年おめでとうございます。

近年、科学技術に関する国の理解が深り、すでに1995年には「科学技術基本法」が成立したことはみなさんよくご存知のことと思います。その基本法に基づき1996年7月には「科学技術基本計画」が閣議決定されました。こうして、日本の科学技術は一層の進展が期待できる環境に整ってきました。

しかし、昨年あたりから、国の財政状態が非常に悪くなってきたこともご存知のことと思います。科学技術の発展は我が国の重要施策として財政的にも他の分野よりは多少優遇されていますが、国全体の経済情勢を反映して、極めて厳しい状況といえます。

こういう時期ですので、理化学研究所としても順風満帆というわけにはいかないでしょう。困難なときに国民の理解をよりよく得るためには、われわれ研究者が確実に研究の成果をあげていくことが大切だと思います。そのためには、研究者とそれを支援する技術系、事務系の職員とが三位一体となつての、さらなる研究活動を推進する必要があります。

さて、2001年には大きな行政上の改革が行われることになりました。科学技術庁と文部省を統合して、教育科学技術省（仮称）とする方向が示されたことで、理化学研究所にも直接大きな影響が予想されます。

さらに、独立行政法人という考え方も示されました。その独立行政法人には、公務員としてなるものと、非公務員としてなるものという2つの大きな流れがあり、理化学研究所のような特殊法人はもとも公務員ではありませんから、後者の独立行政法人になる可能性が大いにあります。

その際、独立行政法人がどういうものであるか、理化学研究所の研究を推進していく上で、それが有利なものであるか、不利なものであるかということ、これから慎重に検討を加えていく必要があります。

理化学研究所が今後どのように発展すべきかということは、この2年の間にじっくり考えていかななくてはならないと思います。実際には2001年まではまだ3年の時間があるのですが、2年の間に

十分準備して、3年目にそれを実行に移すという心構えが必要であります。

厳しい状況のもと、今年は決して楽な年ではありません。私個人の感想として2年前と昨年正月には、かなり楽観的な気持ちを持っておりましたけれども、この正月はきわめて慎重な態度になっております。

財政状態が厳しい状況ですが最初に申しあげましたように、科学技術の発展を推進していかなければならないという、国の意志、日本全体の意志はきわめて強いものを感じます。また、国民が理化学研究所の活躍を期待していることもはっきりしております。そこで私は職員一同の大いなる奮闘を期待しております。さらに今後の科学技術の発展のために、理化学研究所が全力で邁進しなければならないと考えています。

しかし、何事においても、大事なことは健康であるということです。皆様におかれましても健康に留意され、よい一年であることをお祈りいたします。

環境に適応する高等植物の知恵を探る

あと3年で21世紀がやってくる。今世紀末で60億を数える地球上の人類は、21世紀に入るとわずか50年のうちに100億人に達すると予測されている。こんなに増え続ける人口を果たして地球は養っていけるのだろうか。食糧をどうやって確保するか、生活を支えるエネルギーをどのように作りだすか、そして環境の悪化をいかに防ぐか。たがいにからみあうこの3つの問題をうまく解決できるかどうか人類生存のキーポイントであることは誰の目にも明らかだろう。食糧の根本は植物である。環境を維持するのもまた植物である。人類が遺伝子を操作する技術を手にしたのは20世紀もおわりの四分の一になってからだったが、当初この技術の応用の可能性がさまざま語られるなかで、植物の遺伝子操作こそ応用技術の本命と言われた。しかし、医療への応用をにらんで動物の遺伝子操作がまず注目され、研究も進んだ。植物の遺伝子研究はそれに比べると遅れをとった感じがしないでもない。だが、最近、モデル植物を用いて植物の遺伝子レベルでの理解が急速に進みはじめた。21世紀に入ると植物の遺伝子操作の研究と応用がますます重要になってくるに違いない(写真1)。



写真1 遺伝子の解析作業

植物はいったん地上に根を張り芽を出して生長すると、環境がどう変化しようと基本的にその場所を離れることができない。場所を移動して環境を変えればよい動物と違って、高温、低温、乾燥、冠水、強い紫外線、塩分などの周囲の条件の変化や、病害虫、動物や風による傷害などに対して、その場で対応し、適応して生き続け、子孫を残さなくてはならない。そのために巧妙な生理的、生化学的な適応システムを発達させてきた。複雑、精緻、そしてフレキシブルでしたたかな環境適応戦略を30億年の生命進化の過程で獲得してきたのである。植物分子生物学研究室の篠崎一雄主任研究員らのグループは、乾燥という環境ストレスをテーマに選んで、植物はこれにどんなしくみで適応しているのか、その戦略を分子レベル・遺伝子レベルで解こうとしている。

いろいろある植物の乾燥耐性のメカニズム

植物は環境の乾燥に対してどんなふうに対応しているのだろうか。極度に水分の少ない砂漠のようなところに生きている植物は、サボテンにみられるような特殊な形状をもっている(写真2)。葉はすっかり退化して針となり、無駄な蒸散を抑制する。吸い上げた水分はなるべく保持してられるように茎は肉厚に変化し、根にも水分を貯えるしくみを備えている。乾期と雨期が交代する地域の植物には、世代交代を雨期のうちにすませてしまうものがある。昼間は気孔を閉じて水分の蒸散を防ぎ、夜だけ気孔から二酸化炭素を吸収して光合成をおこなう植物もある。



写真2

こうした特殊なしくみを備えた植物も数々あるが、ふつうに私たちの身のまわりにある植物も乾燥に対してさまざまな防御策を備えているのである。環境が乾燥してくると植物は生長を抑制し、葉の気孔をぴったり閉ざして水分の蒸散を抑える。気孔が閉鎖すれば二酸化炭素が取り込めないから光合成能力は低下する。

さらに乾燥が進むと、こんどは適合溶質とよばれる物質を細胞レベルで蓄積して細胞が乾いてしまうのを妨げる。適合溶質とはプロリン、グリシンベタイン、ポリオール類や糖類などで、いずれも分子量が小さく水に溶けやすいので浸透圧の調節に適しているばかりでなく、膜やたんぱく質と水素結合によって結びつき、細胞を脱水による傷害から保護するように働いている。

多遺伝子による環境適応戦略

生理的・生化学的な反応や細胞レベルでの乾燥応答がおこなわれる背景には遺伝子レベルでの適応戦略が隠されている。篠崎主任研究員らはモデル植物としてシロイヌナズナを用いて、乾燥ストレスに応答する遺伝子を50ばかり見つけた(図1)。これらの遺伝子のうちいくつかは実際に乾燥耐性に直接関与することがトランスジェニック植物実験系

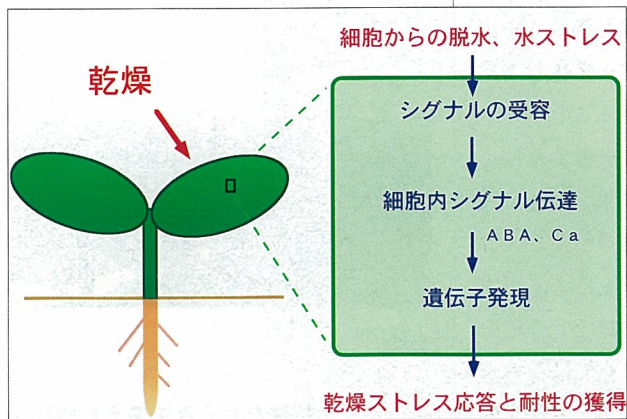


図1 細胞レベルでの乾燥に対する応答と耐性の獲得

を用いて遺伝子を植物に導入することによって明らかにされつつある。

「植物の反応は静的で目立ちませんが、乾燥ストレスへの対応は決して単純ではありません。多くの遺伝子が関与するたいへん複雑な系で、全体を理解するにはたくさんの遺伝子をとって解析していかなくてはなりません。最初に考えていたより遥かに込み入ったものでした」と篠崎主任研究員は言う。

研究の目標は3つある。ひとつは乾燥ストレスに対する遺伝子レベルの応答を解析すること、もうひとつは乾燥ストレスを植物細胞がどんなふう感知し、そのシグナルを細胞内に伝達し、どのように遺伝子発現を調節しているかを知ることである。さらにこれら多様な遺伝子を用いて、乾燥に強い遺伝子操作作物を作る



写真3 シロイヌナズナの栽培

ことも将来の大きな目標としている。

植物分子生物学研究室はシロイヌナズナの株で埋め尽くされている。整然と並んだいくつもの棚には、ちょうどアブラナを矮小にしたような高さ20cmほどのひょろとした草が大量に育っている(表紙写真:左側)。ある株は白い

小さな花を咲かせ、ある株は種子を実らせている。この草は実験室のなかで手軽に栽培できるうえ、世代交代が早く1年に6回も種子がとれる(写真3)。さらにゲノムサイズがおよそ1億塩基対と植物のなかで一番小さく、遺伝子を導入してトランスジェニック植物をつくりやすい。つまり、ゲノム解析や遺伝子導入実験のモデル植物として扱いやすい利点を数多く備えているのである。

さて、乾燥ストレスを受けたシロイヌナズナにはどんな変化が起こっているのだろう。根を引き抜いて放置されたシロイヌナズナでは10時間ほどで水分の90パーセント以上が失われ、乾いてパリパリの状態になる。このような厳しい乾燥条件でも水を与えるとシロイヌナズナは回復して成長する。乾燥状態になると植物体には植物ホルモンの一種であるアブシジン酸(ABA)が合成され、その量は時間とともにだんだん増えて10時間後にはほぼ飽和状態に達することが判明した。このアブシジン酸は植物の乾燥ストレス応答において大切な役割を果たす成長制御物質なのである。

乾燥応答性の遺伝子の発現はどう調節されるか

乾燥ストレスを受けた植物の細胞内ではどんなことが起こっているのだろうか。適合溶質や植物ホルモンのアブシジン酸などができているだけではない。乾燥状態の植物の細胞内には特異的なタンパク質がいろいろつくられているのである。これらのタンパク質は、実際に乾燥耐性に働く機能タンパク質と、細胞の乾燥ストレス応答の制御に関与する調節タンパク質に大きく分けられる(図2)。

機能タンパク質には、適合溶質の合成酵素、膜を介した水の輸送にかかわる膜チャンネルタンパク質、膜を安定させる働きをもつシャペロンなどの親水性タンパク質、変性したタンパク質をもとの状態に戻す熱ショックタンパク質、ストレスを受けたことで発生する活性酸素を分解する解毒酵素、プロリンなど浸透圧を調節する物質を合成するための酵素等がある。そして調節タンパク質には細胞内

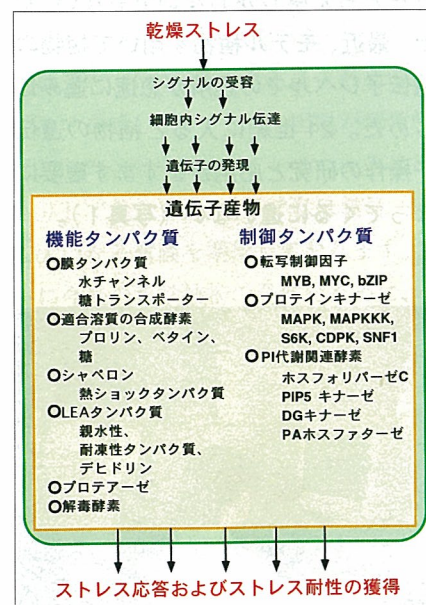


図2 乾燥ストレス誘導性遺伝子の機能

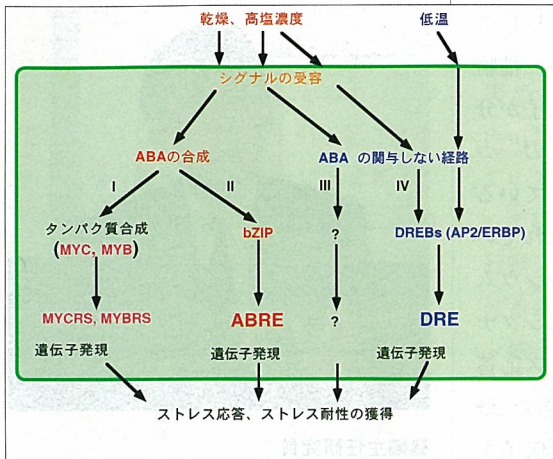


図3 乾燥ストレス応答における4種の細胞内シグナル伝達系

のシグナル伝達にかかわるプロテインキナーゼやホスホリパーゼC、遺伝子の転写に関与する転写因子など多様なタンパク質群が見つかった。このような物質を総動員して植物は乾燥に耐える。

こんなにたくさんのタンパク質ができているということは、すなわちこれらのタンパク質合成を司令する遺伝子が乾燥ストレスによって誘導されていることを示す。そこで篠崎主任研究員らは植物ホルモンのアブシジン酸を外から加えてみて、これらの遺伝子が誘導されるかどうかを調べてみた。すると、ある遺伝子は誘導されるが、別の遺伝子は誘導されなかったのである。つまり、乾燥ストレスによって遺伝子が発現する経路として、アブシジン酸が関与する経路としない経路とがあることになる。さらにくわしく調べてみると、アブシジン酸関与系にも2種類あり、直接かかわって早い反応を生じる系と別のタンパク質の合成を経てゆっくり応答をする系とがあることが判明した。関与しない経路のほうにも2種類あることがわかってきた(図3)。

つぎに、乾燥によって誘導される遺伝

子の調節領域をトランスジェニック植物を用いて解析した(表紙写真:右側)。乾燥ストレスがかかってくると、そのシグナルが細胞内を伝達されて核のなかに伝わる。そうすると転写制御因子が遺伝子のプロモーターに作用して、ある遺伝子の転写のスイッチをオンにする(図4)。アブシジン酸によって誘導される多くの遺伝子の転写調節領域には

ACGTGGC (ABREとよぶ) という塩基配列を共通にもつ部分があることを篠崎主任研究員らは見つけた。また、アブシジン酸を介さない反応にかかわる遺伝子ではTACCGACAT (DREとよぶ) という領域が共通に存在することもわかった。さらに最近、これらの配列に結合し遺伝子の転写を調節する転写因子を明らかにした。

このように、乾燥に応答する遺伝子の発現を制御する多くの因子が分子レベルで明らかになってきた。これらの多様な因子が存在していることにより、植物細胞が乾燥に対して複雑な応答をしていることの分子的な理解ができるようになった。

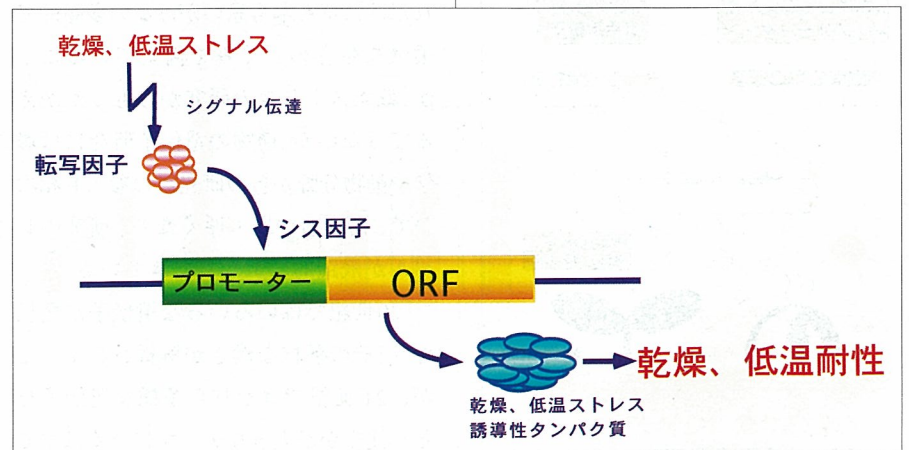


図4 乾燥、低温ストレスによる遺伝子発現

たのである。

シグナル伝達系はどうなっているのか

乾燥ストレスに対する植物の応答として現われるさまざまなタンパク質があること、そしてそれらをつくる遺伝子の発現がどのように調節されているかを見てきたが、それではいったい植物細胞は乾燥という刺激をどこでどう受け取り、どういう道筋で核まで伝えるのだろうか。つまり細胞のなかでのシグナル伝達はどのようにおこなわれているのだろうか。篠崎主任研究員らのもうひとつの関心はここにある。

細胞膜のセンサーが乾燥を感知するのは細胞の浸透圧の変化によるらしい。大腸菌や酵母といった微生物では、ヒスチジンキナーゼが関与する2成分の制御系によって、浸透圧の変化が伝えられることがすでにわかっている。こういう仕組みは生物にとっては基本的な機能だから、植物にも同じ伝達系があるのではないかと篠崎主任研究員は考えている。すでに浸透圧センサーの遺伝子をクローニングしており、これを植物に導入してど

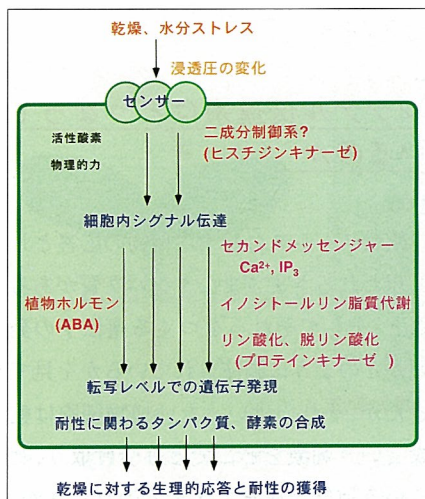


図5 乾燥ストレス応答の細胞内シグナル伝達

んな働きをするかを解析することになっている(図5)。

そうやってキャッチされた乾燥ストレスを伝えて遺伝子発現に至るまでのシグナル伝達系としては、動物と同じく植物にも何段階にもわたるリン酸カスケードがありそうである。動物ではシグナル伝

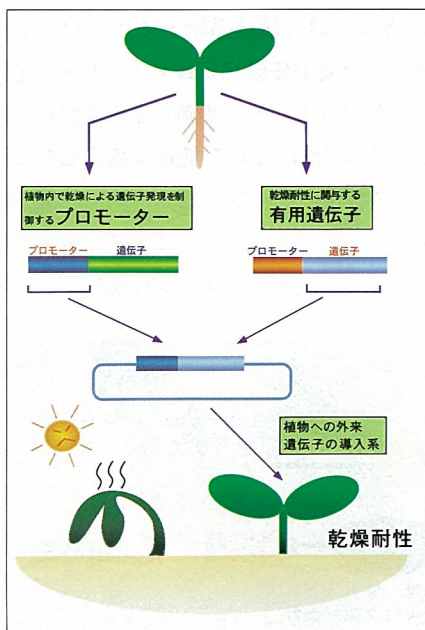


図6 乾燥耐性作物作出のポイント

達系の鍵となるリン酸化酵素としてMAPキナーゼが知られているが、植物でもMAPキナーゼの数多く遺伝子が分離されており、どうやらそのうちの一つは浸透圧のシグナル伝達系で働いているらしい。また、一般に動物で知られているイノシトール3リン酸や、カルシウムをセカンドメッセンジャーとするシグナル伝達系も、植物の浸透圧ストレス応答に関与していることも分かってきた。研究室ではいまそれに関与する遺伝子を探っているところである。

花開くかニュー・プラント・バイオテクノロジー

2万個の植物遺伝子のうちどれだけが環境ストレスにかかわっているのだろうか。どんなふうに役割分担し協力体制をつくっているのだろうか。

「まだまだ研究するべきことはいっぱいありますが、分子生物学的方法にゲノム科学的方法を組み合わせれば、その全容が明らかにできると考えています」と篠崎主任研究員は言う。

脳神経系や免疫系という動物のもつ高次システムを植物はもっていないが、それだけに草も木も思いがけない多層的で柔軟な生存のしくみを備えていることが、乾燥ストレスの研究からもうかがえるのではないかと。植物の遺伝子研究には農学や動物分野からの研究者の参入も相次いで、研究者の層も厚くなり、研究のレベルが飛躍的に上がってきている。

「20世紀ではいろいろな遺伝子が発見され、その多様な働きが解析されましたが、21世紀ではそれら多様な遺伝子をどう使うかが大きなテーマになるはずで」という篠崎主任研究員の言葉のよう



篠崎主任研究員

に、基礎研究の成果がいずれは乾燥に強い作物、低温や塩水に強い作物などの作出に結びつくことだろう(図6)。実際に乾燥に反応する遺伝子を植物に導入して、耐乾燥性を増す試みもされつつある。私たちはこれまで長いこと、かけあわせや選抜によってよりよい作物や花の品種を得てきた。最近では遺伝子操作作物も口に入るようになってきた。病害虫に強い大豆や熟してもくずれずおいしさを保つトマトはその例である。しかし、こうした大豆にしてもトマトにしても単一の遺伝子を操作することによって作られた作物である。乾燥に強い米や小麦などをつくるには、遥かにたくさんの遺伝子を操作しなくてはならない。実現は先のことかもしれないが、もっと複雑な系を人間がコントロールするニュー・プラント・バイオテクノロジーは来世紀には現実のものになりそうである。

文責：広報室

監修：植物分子生物学研究室

主任研究員 篠崎一雄

取材・構成：古郡悦子

アルコール感受性を左右する遺伝子

アルコールは、カフェインやニコチンと並んで世界で最も多く使用されている脳に作用する薬物の一つである。アルコール中毒による社会的コストは、アメリカ合衆国で年間約1000億ドル、日本でも年間6兆円にもものぼるといわれている。しかしながら、その脳での作用メカニズム—アルコールが脳にどのように作用し「酔う」という現象を引き起こすのか—については意外なことにあまりよく分かっていない。このためアルコールの脳での作用メカニズムを解明するため多くの研究がなされているのであるが、そのうちの1つのアプローチの方法として、アルコール感受性に影響を与える遺伝子を探すというものがある。もし、そのような遺伝子がみつければ、その遺伝子とそれによってコード(符号化)されているタンパクの性質や作用を調べることにより、アルコールが脳でどのような働きをしているかが分かるかもしれないというわけである。今回、筆者らのグループは、*fyn*(フィン)という遺伝子がアルコールの行動レベルの感受性の決定に関与していること、この遺伝子によってコードされているタンパクがアルコールの脳に対する抑制作用を回復させることを見いだした(Science Vol.278, 240Oct. 1997pp.698)。

fyn 遺伝子は脳・胸腺・精巣などに発現している非レセプター型チロシンリン酸化酵素の一種であるFynというタンパクをコードしている。岡崎共同研究機構の八木健・助教授(当時理研基礎科学特別研究員)は、遺伝子ターゲティングという手法を用い *fyn* 遺伝子のみを特異的に欠失したマウス(Fyn欠失マウス)を作製した。マウスは普通、尻尾をもって仰向けにひっくり返されると、必ずすぐ起きあがるが、アルコールの投与を受けると酩酊状態になり起きあがれなくなる(正立反射の消失;写真)。こ

の正立反射の消失している時間を調べたところ、Fyn欠失マウスはFynを持っている兄弟のコントロール(対照)のマウスに比べて2倍以上になっていた。アルコールの分解速度に差はなく、また、正立反射を消失させる別の薬物に対する感受性に差はなかったため、運動能力に障害があるわけでもなかった。従って、Fynは脳のアルコール感受性を変化させていると考えられる(図)。

では、Fynはどのような働きによって行動レベルのアルコール感受性を変化させるのであろうか? Fynはチロシンリン酸化酵素であるので、アルコール投与後の脳内でのチロシンリン酸化されたタンパクの量を調べると、チロシンリン酸化されたNMDA受容体の量が増加すること、この増加はFyn欠失マウスでは見られないことが分かった。さらに、自治医大の川合述史教授らの協力により、Fynがアルコールによって抑制を受けるNMDA受容体の機能の回復に関与していることも明らかになり、これにより行動レベルのアルコール感受性が影響を受けている可能性が示唆された。

さて、筆者はそもそもアルコールの常用者ではあるが、アルコールの研究者ではない。Fyn欠失マウスの脳や行動を調べることによって、Fynの脳での役割を明らかにする研究を行っている。これまでに、Fyn欠失マウスでは、学習・記憶

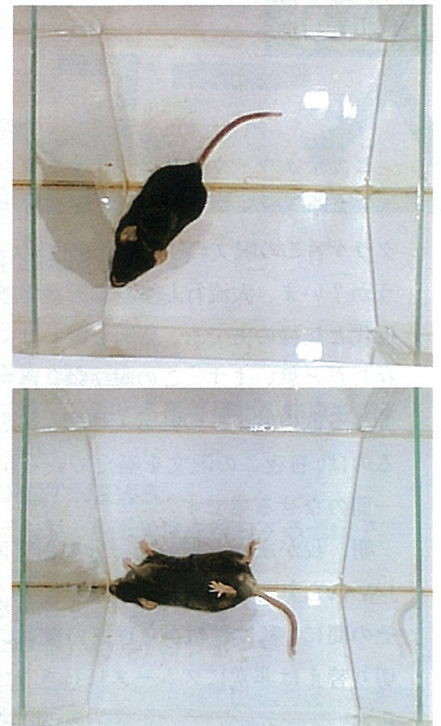


写真 Fyn欠失マウス(上:アルコールなし、下:アルコール投与)

能力の差はほとんど見られないが、恐怖反応が強く、攻撃性も低下しているという様な情動行動(≒感情)の異常が見られることが分かっている。「臆病で、お人(?)好しで、お酒に弱い」というFyn欠失マウスをさらに詳細に調べることにより、遺伝子・脳・行動がそれぞれどのように関係しているかについての興味深い示唆が得られるだろう。

脳科学総合研究センター
神経回路メカニズム研究グループ
情動機構研究チーム
研究員 宮川剛

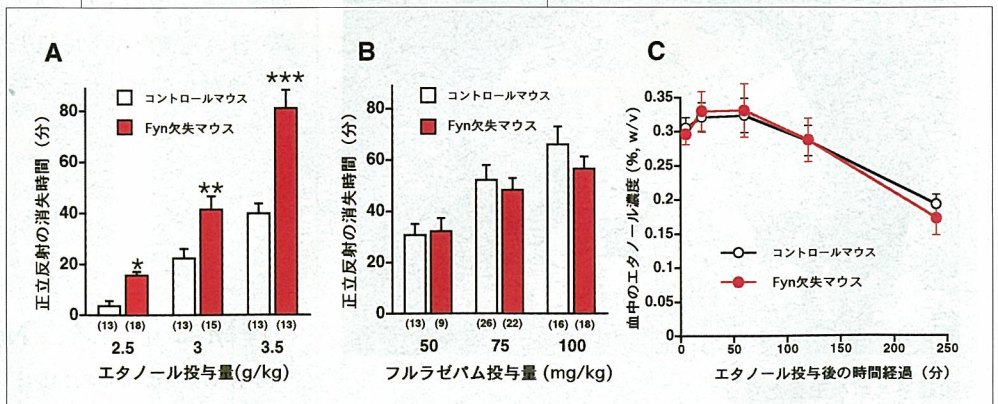


図 Fyn欠失マウスでは、アルコールによる正立反射の消失時間が長かったが(A)、別の正立反射を消失させることができる薬物に対する感受性に差はなかった(B)。血中のアルコールの代謝速度にも差はなかった(C)。



Working Mother のつぶやき



筆者近影

ピカチュウ・カイリユウ・ヤドラン・ビジョン・コダック・コラッタ・ズバット・ギャロップ・サンダース・メノクラゲ。この呪文のようなもの、聞いたことがあるでしょうか？いま、大流行している「ポケモン」たちです。Kids世代と無縁の方でも、新聞を賑わせている、ポケモンはご存じだと思います。この呪文は、ポケモン151匹が全部でくる歌の始まりの部分です。何も見ないでここまで書けるのは、日夜この呪文を唱えている5歳の娘の母親である一面のなせる業です。

朝、我が家から歩いて2分の保育園に娘を送っていき、J-WAVEを聞きながら車に乗って10分、理研に到着です。その間に、私は母親から理研の職員になっています。この切り替えは非常にスムーズに行きます。保育園は6時まで預かってくれるので、9時から5時半までが、私に与えられた時間です。その間に、共同利用機器の維持・管理、依頼分析、共同研究、自分の研究及び雑務をこなさなければなりません。さすがに、学会前など忙しいときは、土日に出て来たり、私の父に娘のお迎えを頼みますが、これが頻繁になると、返って自分自身が疲れてしまい、効率が悪いので、バランスよく働かなければなりません。また、装置のユーザーや共同研究者に迷惑をかけないように、という事も大切です。装置に関しては、業者やユーザーとの密接な信頼関係をもつこと、また、何かトラブルがおきたときに、誰でも装置の立ち上げ・停止ができるように、マニュアルを作ることを心がけています。



娘晴子とポケモンたち

確か一昨年の夏、雷が相次ぎました。雷による停電は真空装置にはくせ者です。ある日、ちょうど帰るときに雷による停電がおき、あわてて、保育園の友達に電話をして、

娘を迎えに行ってもらいました。

そのとき、私がもう帰ってしまっ

たと思ったユーザーが、装置の部屋にかけつけてくれたのです。また、ある日は、私が完全に家に帰ってから、落雷による停電がおき、以前のユーザーが装置の部屋から自宅に電話をくれて、私に指示をあおいで下さったことがあります。そのときに、マニュアルが役に立ちました。こういうとき、「持つべきものは、頼れるユーザー」と思わずつぶやいてしまいます。

学会に申し込んだら、発表の日が娘の運動会だった！ シンポジウムの前日に娘が水疱瘡になってしまった！ このようにスリリングな毎日です。今はもう5歳になり体力が付き、熱を出すことはほとんど無くなりましたが、今だに会議や打ち合わせ、学会、装置の保守などがあるときは、「お願いだから、この日は熱をださないで」と心の中でいつもつぶやいています。

このようなめまぐるしいライフスタイルで、どういう時がうれしいか。やはり自分の研究分野でメジャーな雑誌に論文がacceptされた時、「やったね」と心の中で叫んでいます。また、学会のポスターセッションで、その大会の実行委員である忙しい先生がわざわざ足を運んで下さり、「ここの結果が聞きたくてね」と言われた時、「私のように、牛歩のようにのろい研究ペースでも注目して下さいる先生がいるのだ」と感激し、自分自身に祝杯をあげたくなります。

5時半になると、保育園に迎えに行くために理研を出ます。そこから、10分の間に母親にならなければならないのですが、これがとても難しいのです。特に忙しいときや、実験の途中でやめてきたときなど、頭の中は仕事のことで一杯で、ちっとも母親に戻れません。そういうときは子供も敏感に感じるようで、かえって機嫌が悪いものです。そうして、親子バトルの始まりです。夜、子供の寝顔を見ながら「あーあ、言い過ぎたな！母親失格！ごめんね」とつぶやいています。娘がちらかしたポケモンのおもちゃを片づけながら…。

表面解析室

前任技師 中尾愛子

理研ニュース No.199 January 1998

発行日：平成10年1月15日

編集発行：理化学研究所総務部広報室

〒351-0198 埼玉県和光市広沢2番1号

電話 (048) 467-9272 (ダイヤルイン) Fax (048) 462-4715

ホームページ [http://www.riken.go.jp]

制作協力：株式会社 スリーアイ パブリケーション