

米国における国際共同研究活動の報告

森田 鉄兵

鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科

活動報告

米国における国際共同研究活動の報告

森田 鉄兵

鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科

キーワード： NIH, 遺伝子発現制御, 転写終結

要 旨

2017年度科研費国際共同加速基金（国際共同研究強化）に採択され、2018年7月より翌年1月まで、アメリカ国立衛生研究所（National Institutes of Health；NIH）内の国立がん研究所（National Cancer Institute；NCI）に滞在し、Susan Gottesman博士の研究室において研究を遂行してきた。7ヶ月の滞在を通して行った研究の概要と、筆者が見たNIHでの研究や教育の環境などを報告する。

1. はじめに

筆者は、これまで大腸菌をモデル生物に用いて、遺伝子発現の調節因子である小分子RNA (small RNA; sRNA) の研究を行ってきた^{1,2)}。RNA シャペロンである Hfq (Host Factor Q β) 依存的に機能する sRNA は細菌に広く保存され、細菌感染やバイオフィーム形成のような人間社会に深く関わる細菌生理において重要な役割を持つ。また応用的な側面では、人為的な遺伝子発現調節の材料として期待される分子である。筆者らの研究グループは、sRNA の作動機構、機能構造、および生合成についての研究を展開し、上述した細菌生理の理解や応用研究の基盤形成に関わってきた。これらの成果を踏まえ、2018年から翌年にかけて、sRNA 研究のさらなる発展、および国際的な研究ネットワークの形成を目的とし、科研費国際共同加速基金（国際共同研究強化）の助成のもと、アメリカ国立衛生研究所（National Institute of Health ; NIH）にある Gottesman 研究室で共同研究を遂行してきた。本稿では、主な研究成果、および NIH での研究や教育の環境について筆者が感じたことを紹介する。

2. NIH, および訪問した研究室の紹介

NIH は、世界を代表する研究拠点である。NIH は、国立がん研究所（National Cancer Institute ; NCI）など様々な研究所により構成され、世界中から多くの研究者や医療従事者が集まる。また、敷地内中央には巨大な臨床センターが建ち、世界各地より難病と闘う患者も訪れる。このように、NIH は数多くの研究所や臨床センターを擁するが、敷地は広大であるため日本のような息苦しさを感ずることはない。その広さは、鹿やガチョウなどの動物が悠々と生息していることから窺える（図 1）。

筆者が所属した NCI は、由緒ある研究所である。その名の通り、がん研究が中心の研究所ではあるが、他にも様々な研究が行われている。筆者が訪問した Gottesman 研究室は、大腸菌の遺伝子発現制御の研究を行ってきた研究室であり、Building 37 内にある（図 2）。遺伝子発現とは、DNA 上に収納されている設計情報（遺伝子）

を元に、転写、翻訳により、機能分子であるタンパク質を発現させる過程であり、遺伝子発現制御研究とは、細胞の状況に応じて遺伝子の発現過程が調節を受ける仕組みを明らかにする研究である。例えば、単細胞である細菌では、外環境の変化に起因するストレスに応じて遺伝子発現が調節され、適応に必要な細胞環境を整える。また、ヒトを含む高等真核生物では、細胞分化の際に、周囲の細胞からの情報を元に遺伝子発現が調節されることにより、細胞に個性がもたらされる。このような遺伝子発



図 1 Geese stroll in the garden
悠々と生息するガチョウ（カナダゲーズ）。
その他にも、鹿やリスなどが生息している。



図 2 Building 37

現、およびそれを調節する仕組みは、すべての生物に備わる共通した概念であり、生物の一つの定義として捉えることができる。このような考えは、1961年 Jacob と Monod が “anything found to be true of *E. coli* must also be true of Elephants.” (「大腸菌で発見された真理は、象でもまた真理である」) と提唱して以来、今日に至るまで生命科学の基礎になっている³⁾。すなわち、遺伝子発現制御の仕組みの研究は、がん研究に留まらず、我々ヒトの成り立ちにも当てはまる生命原理を解き明かす研究領域と言える。

3. 国際共同研究活動の成果

筆者は、「細菌型 sRNA における Hfq 結合領域の構造原理の解明」を研究課題に据え、Gottesman 研究室に7ヶ月間滞在し研究を遂行した。細菌、特にグラム陰性菌に広く保存される Hfq 結合型 sRNA は、環境変化などのストレス下において転写が誘導され、標的にするメッセンジャー RNA (mRNA) に作用し mRNA からタンパク質への遺伝子発現過程を調節する。筆者らの研究グループは、研究が進行している SgrS sRNA (Sugar transport-related sRNA) を含むいくつかの sRNA の Hfq との結合領域が、3' 末端に存在することを発見した⁴⁾。この sRNA 3' 末端構造は、ρ非依存的転写終結 (ρ-independent termination; RIT) により形成される。RIT は、mRNA やリボソーム RNA (rRNA) の転写においても見られる一般的な転写終結機構であり、転写後には RNA ステムループ構造、及

びそれに続く U リッチ鎖を形成する。sRNA の場合、7塩基以上のポリ U 鎖を形成するという特徴を持つ。筆者らは、ステムループ構造のステム部位の安定化により未成熟な転写終結が起こり、sRNA としての機能を持たない短いポリ U 鎖の RNA が合成されることを発見した⁵⁾。このことは、ゲノム上の sRNA の RIT 領域が、3' 末端に7塩基以上のポリ U 鎖を持つように転写を終結するのに適した熱安定性のステムを形成することを示唆する。本研究課題では、大腸菌に約 100 種類存在する sRNA のステム部位の熱安定性に着目し、sRNA 構造原理を解明することを目的①にする。また、これまでの研究のなかで、sRNA が機能する環境下、すなわちストレス下において、sRNA 遺伝子の転写開始促進に加えて、RIT 効率の上昇という転写終結段階での sRNA 合成促進という現象を発見した⁶⁾ が、その分子機構は不明である。そこで、本研究課題では、RIT 調節機構を解明することを目的②にする。①に関しては、米国滞在中、ステム部位の安定性が他と比較して高い2つの sRNA (DsrA sRNA, Spot42 sRNA) を用いた解析系を構築し、現在解析を進めているところである。②に関しては、SgrS sRNA の RIT 効率に影響を及ぼす遺伝子を探索するための大腸菌株を構築し、過剰発現することにより RIT を抑制する遺伝子をいくつか同定した (図3)。今後これらの遺伝子 (因子) の作用解析を通して、RIT 調節の分子機構を解明したいと考えている。



図3 Working model for the role of the factor in transcription termination
本研究では、細菌で一般的なρ非依存的転写終結を抑制する因子 (水色) を単離した。

4. NIHでの研究や教育の環境

さて、NIHの一日は規則正しい。多くの研究員は朝9時前後に出勤し、夕方5時を過ぎると家路につく。土日にはほとんど人がおらず、カフェやコンビニも閉まっている。最先端の研究の場であるNIHだと意気込んで臨んだ筆者にとっては、少々拍子抜けであった。渡航前には、研究棟の灯りが24時間消えることがなく、常に実験が行われている印象を持っていたからである。その後の7ヶ月間の滞在を通して、この規則正しさと最先端の研究成果とをつなぐ秘訣を見出すことはできなかったが、筆者なりに考えたことを後述する。一つ目は、研究室を主宰するPrinciple Investigator (PI)と研究員との距離である。PIと研究員は、実験を始める前には特に徹底的に議論し、また綿密な下調べを行う。その上で実験が行われるため、目的にした科学的問いに対して、得られる実験結果の解釈は極めて明解になる。こういった作業を繰り返しているため、研究員たちは、自分たちが行っている研究の意義や目的を明確に自覚している。二つ目は、日常的に行われるセミナーである。NIHの人々は世界中から研究者を招待し、セミナーやワークショップを通して、彼らから最先端の研究を知ることができる。また、PIたちは、セミナーの前後に招待者とお互いの研究について議論し、双方にとって有用な情報を交換する。三つ目は、風通しの良さである。NIHに滞在して驚いたことの一つは、実験機器や試薬の貸し借りについてのメールが、部署の中で頻繁に行き交うことである。研究が進むことを第一に考え、研究室の垣根を越え研究所一体で取り組む風土が育まれている。

NIHには、教育機関としての役割もある。例えば、初夏には各地の大学から学生が実験技術や論理的思考を習得するために、Summer Internship制度を利用しNIHを訪れる。筆者が訪問した時はちょうどSummer Internshipの終わり頃であり、学生たちは、約一ヶ月に渡る研究成果を発表するためのポスター制作に取り組んでいる最中であった。また、NIHを訪れる人々は、教育棟において最新かつ高度な授業を受講することができ、実際に筆者もいくつかのワークショップに参加した。例えば、

英語を母国語としない国からの人々に対して開催されたワークショップでは、英語によるコミュニケーションやプレゼンテーションの方法などを学んだ。興味深いことに、出身国において高度な教育を受けてきた研究員に対して、ワークショップは、アルファベットの発音から始まる。教育における基本の重要性を改めて実感した。

5. おわりに

学会などで訪れることはあったが、今回のアメリカ滞在は、筆者にとって異国で生活した初めての経験であった。渡航前には不安を感じることも多々あったが、振り返ればあっという間の7ヶ月であり、今では本当に良い経験をすることができたと感じている。またアメリカでは、筆者は日本から来た外国人であり、そのようにアメリカで一人の外国人として過ごせたことはとても有意義であったと感じる。因みに、NIHで出会った韓国からの留学生の情報によると、現在、NIHに在籍するもっとも多いアジア人はインド人であり、ついで中国人、韓国人、そしてその次が日本人らしい。NIHを訪れる日本人は年々減少しているようで、一時期でも身をおいた者としては少々さみしく思う。今後、グローバル化は世界規模で加速していくことが予測される。本学の学生たちがそういった国際社会の中で日本人として活躍できる人材になるように育成に務めたい。

謝 辞

本稿で紹介したNIHでの研究は、本学 高木純一 理事長にご理解賜り実現することができました。また、半田哲郎 前薬学部長、原田均 薬学部長、佐藤英介 薬学科長、研究振興課 松原奈未 様、溝畑理江 様、教務課 水井智子 様には、特に多くのご助力を賜りました。研究の遂行にあたり、Susan Gottesman 博士、Nadim Majdalani 博士、Gottesman 研究室の構成員、及び饗場弘二 客員教授にご指導賜りました。科研費国際共同研究加速基金の助成により遂行することができました。これらの方々に、心より深くお礼申し上げます。

参考文献

- 1) 森田鉄兵. 細菌小分子 RNA の機能構造と生合成. 生化学. 2017 ; 89 : 551-554.
- 2) 森田鉄兵. Hfq 依存性小分子 RNA の作動原理. 鈴鹿医療科学大学紀要. 2018 ; 25 : 15-26.
- 3) Friedmann HC. From "Butyribacterium" to "E. coli". Perspectives in Biology and Medicine. 2004; 47: 47-66.
- 4) Otaka H, Ishikawa H, Morita T and Aiba H. PolyU tail of rho-independent terminator of bacterial small RNAs is essential for Hfq action. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2011; 108: 13059-13064.
- 5) Morita T, Nishino R and Aiba H. Role of the terminator hairpin in the biogenesis of functional Hfq-binding sRNAs. RNA. 2017; 23: 1419-1431.
- 6) Morita T, Ueda M, Kubo K and Aiba H. Insights into transcription termination of Hfq-binding sRNAs of *Escherichia coli* and characterization of readthrough products. RNA. 2015; 21: 1490-1501.

Joint international research in the United States

Teppei MORITA

Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Suzuka University of Medical Science

Key words: NIH, Regulation of gene expression, Transcription termination

Abstract

I had been in the United States for joint international research for 7 months. This report provides a brief description of my research experience there.

略 歴

森田 鉄兵 (博士 [理学]) 鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科 助教

学 歴：

平成 18 年 名古屋大学大学院 理学研究科 生命理学専攻 博士後期課程 修了

職 歴：

平成 17 年 日本学術振興会特別研究員 (DC2)
18 年 日本学術振興会特別研究員 (PD)
18 年 名古屋大学大学院 理学研究科 助手
21 年 鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科 助手
28 年 鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科 助教
30-31 年 Special Volunteer, National Institutes of Health

学会活動：

日本 RNA 学会
日本分子生物学会
日本細菌学会
日本ゲノム微生物学会
日本薬学会 (すべて正会員)

主な研究内容：

細菌小分子 RNA の作動原理の研究