「情報理工 】情報生命 】バ イ オ 】バイオナノ 】物質理工 】知能社会 】デ ー タ

原核生物分子遺伝学研究室

https://bsw3.naist.jp/maki/









(写真左から)

教授(兼任): 髙木 博史 hiro@bs.naist.jp 准教授: 秋山 昌広 akiyamam@bs.naist.jp 助教: 小林 和夫 kazuok@bs.naist.jp

私たちの研究室では、ゲノムの正確な複製がどのような基本的な仕組みに支えられているのかについて、 ゲノム構造の単純な微生物を用いて研究しています。また、忠実な複製とは逆に、不正確な複製による 突然変異の発生とその抑制のプロセス、あるいは、抗菌剤の作用機序であるチミン枯渇による細胞死で 生じるゲノム不安定性も、微生物で研究しています。

研究を始めるのに必要な知識・能力

大学で生物の授業を受けていることが望ましいですが、特にバックグラウンドは問いません。また、微生物を取り扱った経験も問いません。染色体複製、あるいは、突然変異やゲノム不安定性の研究に興味があり、意欲のある方なら誰でも歓迎します。

研究室の指導方針

生命の基本的問題に強い興味を持つ学生に、研究者や社会人として活躍できる基礎的な力を養える教育に全力を注いでいます。また、就職希望の学生には、就職活動に十分配慮して研究指導を行います。

この研究で身につく能力

材料として微生物(大腸菌)を用いて、分子遺伝学とゲノム生物学の手法を駆使しながら多面的な研究を精力的に推進しています。これらを通じて、微生物やDNAについての様々な実験手技や解析法を身につけることが出来ます。また、教員の直接指導の元で、それぞれ独立した研究テーマで日々の研究を主体的に進めてもらう過程で、プロジェクト遂行力を養えます。さらに、日々の成果についての教員や他の学生との議論を通じて、新たな課題を見出す力(問題発見力)、あるいは、その課題に対してどのように取り組めばよいのか考えて行動する力(問題解決力)も養えます。

修了生の活躍の場

本研究室の卒業生は、微生物関係に限らず様々な業種に就職して活躍しています。令和2年度の修了生の就職先は、大塚製薬と日清 製粉です。

過去の修了生の主な就職先は以下です。第一三共、大正製薬、田辺製薬、キッセイ薬品、アース製薬、帝國製薬、ブリストル・マイヤーズ、ヤンセンファーマ、ノエビア、味の素、黄桜、オリエンタル酵母、ホクト、ヤマキ、雪印メグミルク、キューサイ、昭和産業、イーピーエス、朝日工業、アズワン、有人宇宙システム、トヨタ自動車、キアゲン、東洋紡、ヒューマンリソシア、日本赤十字、島津製作所、浜松ホトニクス、三菱化学、日本IBM、マツモトキヨシ、京都大学、大阪大学、名古屋大学、国立がんセンター、国立遺伝学研究所、奈良県立医科大学、環境科学技術研究所、放射線医学総合研究所、京都産業大学、金沢医科大学、岐阜聖徳学園大学など。

研究内容

ゲノム複製では、複製開始点で形成されたY字型の複製フォークが、鋳型DNA上を移動しながら新生DNAを合成します。そのとき、複製フォークの進行は、染色体DNA上の様々な要因によって常に妨げられています。その阻害要因は、DNAの自然損傷、DNAに結合している蛋白質、転写中のRNAポリメラーゼ、染色体の高次構造などです。さらに、ヌクレオチドの欠乏によるDNA合成の基質不足も、複製フォークの進行を阻害します。これらの要因による複製フォークの進行阻害は、突然変異やゲノム不安定性による発がんや遺伝疾患、あるいは、細胞死に繋がります。

(1) 複製フォークは、染色体上をどのように進行しているのか

基礎生物学の教科書に記載されているように、複製フォークで働く複製酵素の基本的な機能は、分子レベルで理解が進んでいます。 一方、「複製フォークが、様々な複製阻害の要因に溢れている染色体上をどの様に動いているか(複製フォークの動態)」は、突然変異やゲノム不安定性の解明に不可欠ですが、その全容は微生物でも真核生物でも明らかではありません。私たちは、染色体での複製フォークの動態解析を、大腸菌を用いて微生物で初めて可能にしました。そして、染色体上の複製フォーク動態の基本原理の解明を目指して、この新しい解析法を駆使して研究しています。また、複製フォーク動態の異常によって発生する突然変異や染色体異常について、その発生と抑制の機構も研究しています。

(2) ヌクレオチド欠乏の環境で、ゲノム不安定性はどのように生じるのか

チミンの飢餓(枯渇)はDNA複製を阻害し、真核生物でも微生物でも、細胞が劇的に生存力を消失する「チミン飢餓死」を生じます。 医療現場で長年使われている抗がん剤5-FU(5-フルオロウラシル)や抗菌剤トリメトプリムは、チミン合成を阻害してこのチミン飢餓死を誘導しますが、その細胞死の機構は何れの生物でも謎です。大腸菌のチミン飢餓では、複製開始点周辺のゲノム領域が選択的に消失します。しかし、DNA合成の基質不足による複製阻害はゲノム全般で起きるので、このゲノム消失は単純なチミン不足だけでは説明できません。私たちは、チミン不足に依存して複製フォークを停止するゲノム領域をこのゲノム消失部位に発見し、チミン飢餓死のゲノム不安定と細胞死のメカニズム解明を目指して、この複製停止領域を解析しています。

研究設備

各種培養装置、DNA解析装置、顕微鏡、分光光度計、遠心機 など

研究業績・共同研究・社会活動・外部資金など

研究業績

[1] K. Uchida et al., Mol. Microbiology, 70, 608-622, 2008

[2] T. Mori et al., Genes Genet. Syst., 87, 75-87.2012

[3] M. Ikeda et al., Genes Genet. Syst., 87, 221-31, 2012

[4] A. Furukohri et al., Nucleic Acid Res., 40, 6039-6048, 2012

[5] T. M. Pham et al. Mol. Microbiology, 90, 584-596, 2013

[6] M. Ikeda et al., Nucleic Acid Res., 42, 8461-72, 2014

[7] K.W. Tan et al., Nucleic Acid Res., 43, 1714-25, 2015 [8] M.T. Akiyama et al., Genes Cells, 21, 907-914, 2016