

チンパンジーゲノム解読：親戚たちとの違い

Jean Weissenbach

チンパンジー染色体の1本がほぼ完全に解読された。

この成果は、我々と親類のチンパンジーとの間に見られる外観や行動の違いについて、どのように語ってくれるのだろうか。

原文：Genome sequencing: Differences with the relatives

Nature Vol.429 (353-355)/27 May 2004; www.naturejpn.com/digest

「アの箱舟」に乗り合わせた現生生物のゲノム配列情報を集める努力を継続することには、大きな意味がある。本誌5月27日号 p. 382¹ で報告されているように、ゲノム配列情報を活用して進化の根本的問題に取り組むことができる。そして、こうしたアプローチが偉力を発揮できるかどうかは、利用できる配列情報の量と質(すなわち精度)にかかってくる。

チンパンジー(*Pan troglodytes*)のゲノム配列解読に意義があることは、さまざまな場面で繰り返し説明されている(概説として参考文献2を参照のこと)。また、米国では公的資金援助の下、何力所かの巨大な塩基配列解析センターが参加して、チンパンジー全ゲノムの概要(ドラフト)配列がすでに作成されている³。だが、この概要配列にはギャップ(配列間の間隙)や配列のあやふやな部分が数多く含まれており、これが幾つかの解析をする上で障害となっている。

今回の成果¹は、この米国版の概要配列とは全く独立に旧世界の国際研究共同体が成し遂げたもので、チンパンジー22番染色体をほぼ完全に、そして現在のヒトゲノム配列と同じ精度で解読した。したがって、このチンパンジー染色体の配列精度は、ヒトでこれに相当する染色体(21番染色体)との間で信頼度の高い比較解析を行うのに充分である。「進化の隣人」ともいべき両種のゲノム配列は600万年ほど前から分岐を始めたものであるため、1本のチンパンジー染色体であっても、ヒトゲノムを観察し、その最近の進化について結論を引き出すための独自の視点をもたらしてくれる。今後待ち望まれるのは、もちろん、現時点でヒトとチンパンジーの間に見られる形態や生理や行動の違いを説明できる配列上の変化を突き止めることである。

国際研究共同体はチンパンジー22番染色体とヒト21番染色体を並置し、1塩基ごとに比較対照した。すると、チンパンジー染色体の塩基置換頻度は1.44%となった。チンパンジー22番染色体の塩基配列は誤差1万分の1以下の精度で決定されているため、配列決定誤差の影響は(1.44%の)1%以下にすぎない。驚くべき数(68,000)の挿入/欠失(どちらかの染色体について)部位も見つかり、そのDNAの長さも小さいものから大きいものまでさまざまだった。

この1塩基置換の頻度は、過去に報告された数値範囲に収まったが、挿入/欠失の頻度と大きさの分布にはまたも驚かされた。大部分の挿入/欠失は30塩基以下だが、54キロ塩基に達するものもあった。300塩基以上のものには多くの場合、転位因子(動く遺伝子とも呼ばれ、自己増殖して新しいコピーを全ゲノムにわたって挿入するDNA配列)が含まれていた。今回の研究チームは、この300塩基以上の挿入/欠失部位について、対象を大型類人猿のゴリラとオランウータンにまで拡大して比較解析することに成功した。これによって、配列の変化がヒトあるいはチンパンジーのどちらの系統に起こったものかを推論することができ、その変化が挿入なのか欠失なのかを区別することができた。つまり、ある配列が一方の系統に挿入されたものなのか、それとも他方の系統で欠失したものなのかを判別できたのである。この比較解析から、300塩基前後の挿入配列は主としてAlu配列と呼ばれる転位因子であり、この種の挿入がヒト系統に偏って起こったことがわかった。欠失やこれ以外の挿入は、ヒトとチンパンジーの両系統間で同様の頻度で起こったようである。

チンパンジーゲノム解析計画が擁護される

大きな理由の1つは、1塩基多型(SNP; ヒト集団中に見られる1塩基変異の多型)のうちどれが祖先型かを確定できることにある⁴。この情報は、例えば糖尿病や高血圧といった複雑な疾患の遺伝子変異部位をマッピングする遺伝的相関性研究において重要なものとなる。チンパンジー22番染色体の配列をもとに、共同研究体はヒト21番染色体に存在する約20,000カ所のSNPの祖先型を確定した(ただし、今回得られたチンパンジー22番染色体の配列の大部分は1個体由来のものであるため、チンパンジー集団中にも同一部位で1塩基多型が起きている可能性はある)。比較の結果は、予想されたとおり、トランジション(アデニンかグアニンどちらかのプリン塩基が他方のプリン塩基に、あるいはシトシンかチミンどちらかのピリミジン塩基が他方のピリミジン塩基に置換される変異)によるSNPの方が、トランスバージョン(プリン塩基からピリミジン塩基への変異、もしくはその逆)よりも高頻度であった。さらに、グアニンもしくはシトシンに起きた変異の方がアデニンまたはチミンに起きた変異よりも高頻度であった。

ヒトとチンパンジーの身体の差異を作り出すものを探るうえで、ゲノム配列の違いは最初の取っ掛かりにすぎない。次に、この違いがどのような意味を持つのかを知る必要がある。ひょっとすると配列変異の多くは何の影響も及ぼさないものかもしれない。また、影響を持つ変異の中には、非タンパクコード領域や調節遺伝子に生じて遺伝子発現の量や部位やタイミングに影響するものがあるかもしれない。それ以外に、遺伝子がコードするタンパク質のアミノ酸配列を変え、活性を低下させたり上昇させたりする変異もあるかもしれない。また、どちらかの系統で遺伝子がまる

と失われたり出現したりした可能性もある。

ヒトとチンパンジーのゲノム配列が広範囲にわたって類似していることから、多くの研究者はアミノ酸変異を起こすような変化はそれほど高頻度ではないだろうと考えてきた。しかし驚くべきことに、研究共同体は遺伝子のタンパク質コード領域に見られる配列変異が、非コード領域の変異よりも際だって低いわけではないことを見いだした。ただし、こうした遺伝子のうち一部は、最近になって生じた偽遺伝子(欠陥を持ち機能しない遺伝子コピー)らしい。また、今回比較できた231個の活性があると見られる遺伝子のうち179個は、ヒトとチンパンジーでタンパク質コード領域の長さが同じだった。この179個の遺伝子のうち140個には1個以上のアミノ酸変異があったが、おそらく活性への影響はごく少ないか、まったくないだろう。しかし、コード領域の長さが同じ179個を除いた残りの52個のうち47個の遺伝子には、かなりの構造変化が見られる。

研究共同体は今回、ヒト21番染色体とチンパンジー22番染色体の遺伝子について、予備的な発現比較実験まで行ってしまった。2種類の組織について調べただけだが、彼らの解析結果によると20%の遺伝子が発現量に有意な差を示した。こうした知見から推測するに、この染色体が哺乳類全遺伝子の1%を持つとすると、ヒトとチンパンジーのゲノム全体では何千個もの遺伝子がタンパク質の構造上の変化が発現量の違いを示すことになる。これは、我々人類が類人猿と決別する際に決定的に作用したとされる仮説上の遺伝子変化の探索が、そう簡単にはいかないことを意味する。

2種の間に見られる形態や生理や行動の大きな差違が、単に小規模な変化が蓄積した結果以上のことが原因となっているならば、我々の前途には最も決定的な配列変化を見つけ出すという挑戦的課題が待ち受けていることになる。例えば、言語能力の発達に重要だと考えられているFOXP2遺伝子産物は、ヒトとチンパンジー間で2カ所のアミノ酸しか違わない。おそらく、この遺伝子はヒトの進化系統で選択の対象となったのだろう。もっとも、この遺伝子が言語能力に果たす役割はヒトとチンパンジーの比較⁵からではなく、ヒトの変

異研究から示唆されたものである⁶。

チンパンジー系統で起きた配列変化の中でヒト特異的な形質と無関係なものを見つけ出すには、他の大型類人猿との比較が必要になってくる。ヒトとチンパンジーのDNAを比較することで生じた種々の疑問にもっと答えるために、目下必要なのはゴリラのゲノム配列情報だろうか。 ■

原子の腕時計

Robert Wynands

しょっちゅう時計を合わせなくてはならないのは億劫なことだ。では、原子時計を腕時計にするというのはどうだろう。製造技術が向上し、時間合わせの方法も進歩したおかげで、それも実現できそうになってきた。

原文: *The atomic wrist-watch*

Nature Vol.429(509-510)/3 June 2004; <http://www.naturejpn.com/digest>

正確な計時は現代社会の重要な基盤である。最も正確な計時装置、つまり各国の国立計量研究所にある一次原子標準器は大きな洋服ダンスほどの空間を占有し、 10^{15} 分の1あるいは3000万年に1秒という正確さで時間を記録している。しかし、誰もがこのレベルの性能を必要としているわけではなく、 10^{12} 分の1程度の安定度ならば靴箱くらいの大ささの時計で実現できる。このような装置は、遠隔通信等でマルチユーザーネットワークにおける高速データ伝送の同期をとるために、世界中で数千台が使われている。原子時計がもっと小さくなり、手ごろな方法で製造できれば、さらに広い範囲で利用されるようになるだろう。

小型の原子時計を実現しようとする際にぶつかる物理的な問題や技術的な問題のいくつかを解決する方法が今回見つかった。Liewらは *Applied Physics Letters*¹ や学会発表² で蒸気セル型周波数標準器を大量生産に適した数ステップの手順で小型化したと発表した。*Physical Review Letters* では、Jauら³ が小型の蒸気セル型原子時計に固有の欠点を解消す

著者の **Jean Weissenbach** は、Genoscope(仏国立塩基配列解析センター; Genoscope, 91000 Evry, France) に所属している。
e-mail: jsbach@genoscope.cns.fr

1. The International Chimpanzee Chromosome 22 Consortium *Nature* **429**, 382–388 (2004).
2. Olson, M. & Varki, A. *Nature Rev. Genet.* **4**, 20–28 (2003).
3. www.genome.gov/11509418
4. Hacia, J. G. et al. *Nature Genet.* **22**, 168–171 (1999).
5. Enard, W. et al. *Nature* **418**, 869–872 (2002).
6. Lai, C. S. L., Fisher, S. E., Hurst, J. A., Vargha-Khadem, F. & Monaco, A. P. *Nature* **413**, 519–523 (2001).

る今までにない動作モードを提案している。その結果、原子時計は一個あたり €100(約13,000円)以下の価格になり、その大きさと電力消費量は携帯端末さらにはハイテク腕時計にすら利用できるほどになるだろう。

従来の原子時計では、ギガヘルツ(10^9 Hz)周波数帯のマイクロ波を原子に照射している。マイクロ波が原子に吸収されることによって、最も確率の大きい2つの特定の原子内部エネルギー準位間の遷移を誘導し、マイクロ波の周波数変動が抑えられる。このようにして、周波数変動を抑えられたマイクロ波つまり原子時計の最も重要な出力信号は、原子の内部構造を巨視的に表わすことになる。セシウム時計では、最適周波数は1秒あたり9,192,631,770振動(周波数で9GHzの少し上)であり、したがって出力信号をこの数字で割れば、原子時計の1秒の「チクタク」が得られる。時計を動作させるために通常選ばれるエネルギー準位の特定のペアはセシウムの16に分裂した基底準位の内の中央にある準位である。これらの準位では、そのエネルギーの相違は磁場のゆらぎによって弱い摂動を受