

日本は、「ねらいを定めて高精度に」読む戦略

西村尚子（サイエンスライター）

チンパンジー染色体の電子顕微鏡写真。青く光っているのが22番染色体。

日本はアメリカに先立ち、2004年、チンパンジー22番染色体の完全解読に成功した。日本とアメリカでは、霊長類ゲノム研究の手法や考え方にどのようなちがいがあのだろうか。

「チンパンジーゲノムの全体像がみえたのは、世界で初めてのことで、非常にエキサイティングだ」。今回のアメリカ、ワシントン大学を中心とするチームの成果に対して、日本の専門家の多くは、まず、そうコメントした。そのうえで、「精度が99%しかない点に対しては、彼らが用いた全ゲノムショットガン法の限界ともいえるが、少しがっかりという気もする」との声も聞かれた。

2004年、日本は、ドイツ、中国、韓国、台湾の5か国と国際チームを組み、チンパンジーの22番染色体を99.998%という驚くべき高精度で読み終えている。このときの日本チームは、ヒトゲノムプロジェクトの時に21番染色体を担当したメンバーとほぼ同じ。2004年の成果は、同年5月27日発行の*Nature*に掲載され¹、「ヒト化への道筋を照らす、世界初の成果」との報道が各国でなされた。

先行した日本、追いつきたいアメリカ

「ヒトゲノムの解読が進むなか、日本は早い段階でチンパンジーゲノムを解読する必要性を感じていた」。そう話すの

は、ゲノム生物学が専門で、日本のチンパンジーゲノム解読の第一人者である、国立情報学研究所の藤山秋佐夫教授だ。

藤山教授は、2002年に、ヒトとチンパンジーのゲノムの差がわずか1.23%であることを突き止めている²。このときには、チンパンジーの3亜種のうち、ベルス亜種に属する雄の試料を使って、1番から23番、X、Yにいたる全染色体のBACライブラリーを作成し、それぞれのBACクローンの両端500塩基対を解読した。そのうえで、ヒトゲノムデータから該当部分を拾いだし、ヒトとチンパンジーの両者の配列を比較したのだ。BACライブラリーとは、抽出したゲノムDNAを制限酵素でバラバラに切断し、各断片をBAC（バクテリア人工染色体）に組みこんで増やしたものだ。一度作ってしまえば、ライブラリーとして保持しているかぎり、さまざまな研究に使うことができる。

並行して、2001年に日本チームは前述の計5か国でコンソーシアムを作り、本格的なチンパンジーゲノム解読の方もスタートさせていた。一方のアメリカは、ヒトゲノム完全解読後も、「エン

コード計画」を立ち上げることで、さまざまな生物ゲノムの解読を進めていた。「ただし、アメリカは、はじめはチンパンジーゲノムに興味を示さなかった。ところが、日本のプロジェクトを耳にしたとたんに態度を一変させ、チンパンジーの全ゲノムを読むといいだした」。藤山教授は、当時をそう振り返る。

日本は、ねらいを定めて高精度に

チンパンジーのゲノムを読むにあたり、日本などの国際チームは、すでに詳細な解析を終えているヒト21番染色体に対応する「チンパンジー22番染色体」にねらいを定めた。限られた予算でやりくりするため、その解読手法も、多くのスーパーコンピュータとばく大な費用を必要とする全ゲノムショットガン法ではなく、コンパクトな「階層的ショットガン法」を採用した。

ゲノム試料として使われたのは、藤山博士が用いたのと同じベルス亜種に属する、3個体の雄から採取されたリンパ芽球細胞。そのうち、日本チームは、京都大学霊長類研究所で暮らすゴンの試料を用いることになった。

階層的ショットガン法は、ヒト 21 番染色体の解読でも用いられた方法だ。まず、抽出したゲノム DNA を制限酵素でバラバラに切断し、各断片を BAC に組み込んで、BAC ライブラリーを作成する。その後、すでに得られている遺伝子マーカーを用いて、染色体上に各遺伝子の位置関係を示した物理地図を作成し、この物理地図を手がかりに、各断片のクローンを順番通りにならべたクローン地図を構築する。実は、このクローン地図こそが、高精度データ獲得の鍵で、この後は、各断片の配列を読んでクローン地図通りにつなげていけばよい。すると、最後には全配列が組み上がる。

手作業の多い階層的ショットガン法は、車でいうとマニュアル車にたとえることができる。これに対し、今回、アメリカを中心としたチームが用いた全ゲノムショットガン法は、オートマ

車だといえる。全ゲノムショットガン法は、かの有名なグレイグ・ベンターが編み出した方法で、全ゲノムを最初からランダムな短い断片に切断し、各断片の配列を端から読んで、スーパーコンピューターの力を駆使してつないでいくというものだ。

パワフルな全ゲノムショットガン法では、きわめて短い時間に、ある程度の精度の配列が決定できる。ただし、同じ塩基配列が何度もあらわれる反復配列などの位置を正確に決めることがむずかしいという短所を合わせもつ。また、配列を組み立てる最終段階で、そのあやまりを修正する作業を繰り返し行わなくてはならず、そこにばく大な費用がかかる。しかもばく大な費用をもってしても、断片のゲノム上の位置を決められずにギャップとして残る部分が出ることは避けられない。

「安価だという理由で、階層的ショッ

トガン法を選んだが、各国で分担するには、BAC ライブラリーを使う階層的ショットガン法の方が都合がよく、しかも高精度なデータが得られた」。日本チームのメンバーの一人、国立遺伝学研究所の斎藤成也教授は、そう話す。

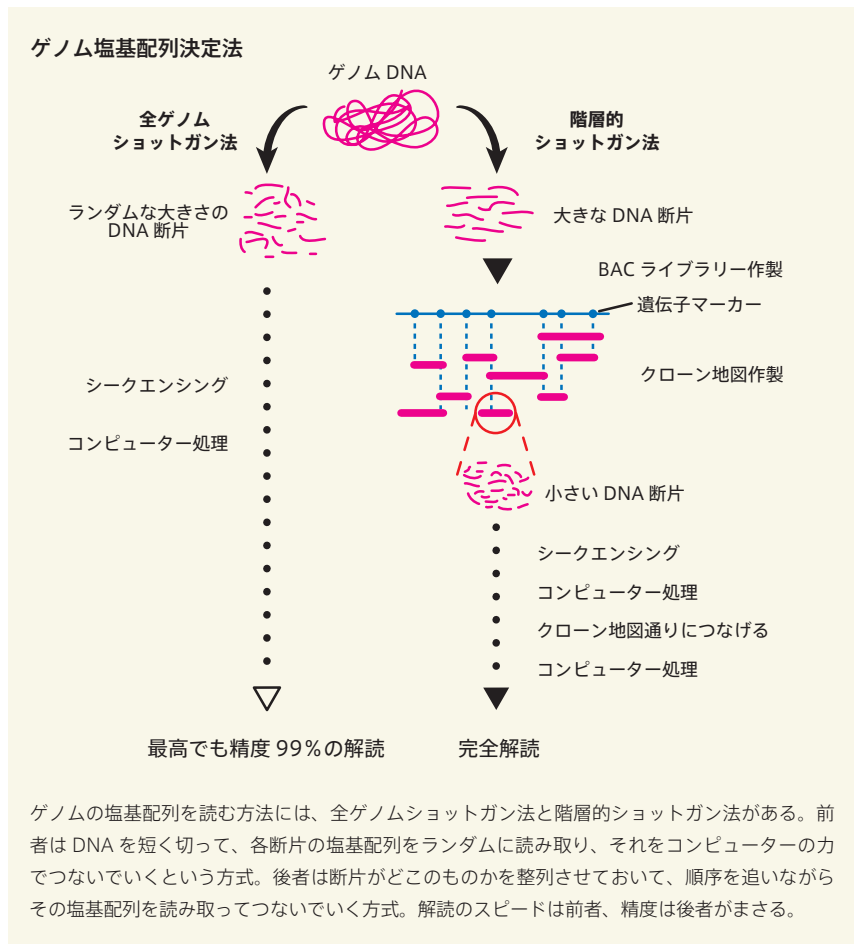
高精度データがもたらしたもの

数十から数百塩基対の配列が、さまざまな部位で繰り返しあらわれる反復配列は、多くの生物種でみられ、ヒトやチンパンジーなどの霊長類では、とくに多いといわれる。日本などの国際チームは、BAC クローンをていねいに地図上に並べていくことで反復配列の場所も正確に決め、99.998% という高精度のデータを得た。

その結果、「22 番染色体のゲノムサイズが約 4649 万塩基対で、272 個の遺伝子が含まれていること」、「ヒト 21 番染色体では偽遺伝子（配列は生体内で機能する遺伝子ときわめて似ているが、機能をもつタンパク質をコードしていない DNA 配列）になっているのに、チンパンジー 22 番染色体では遺伝子として機能しているものがあること」などが明らかにされた。なかでも特筆すべきなのは、ヒト 21 番染色体とチンパンジー 22 番染色体との詳細な比較を行ったことで、6 万 8000 か所にもおよぶ DNA 断片の挿入や欠失部位のちがいを明らかにしたことだ。

挿入も欠失も、生物が進化する過程でしばしば起きる現象だとされている。ただし、チンパンジーとヒトを比較しただけでは、ある配列が「ヒトで挿入したものなのか」、あるいは「ヒトで欠失したものなのか」は判断できない。日本などの国際チームは、挿入や欠失の部位に対応するゴリラとオランウータンのゲノム配列をも調べ、これらを丹念に比較する作業を行った。

こうして得られたのが 6 万 8000 か所の挿入と欠失部位だが、さらに詳細にみることで、挿入部分の多くは SINE、LINE、LTR などとよばれる反復配列で、ある例外を除き、これらの反復配列は



ヒトでもチンパンジーでもほぼ同じ割合で見られることがわかった。その例外的な配列とは、SINE の一種である「Alu」とよばれる反復配列。ヒト 21 番染色体では Alu が 75 か所にみられたのに対し、チンパンジー 22 番染色体では 10 か所しかみられなかったのだ。

SINE、LINE、LTR などは、自らをコピーしてゲノムの別の部位に転移していく「レトロポゾン」の一種だと考えられている。真核生物のゲノムには、多くのレトロポゾンが入りこんでおり、ヒトでは実にゲノムの 40% 以上がレトロポゾンで占められている。分子系統学では、こうしたレトロポゾンの増幅を、系統関係を推定するために利用することもある。

長年レトロポゾンの研究を続けている、東京工業大学の岡田典弘教授は、「レトロポゾンの多くはゲノムのゴミではないと思うが、なかには進化や種分化に寄与したものもあるのではないかと考えている。こうした考えに否定的な科学者もいるが、白黒をつける決定的な証拠はまだ得られていない。

アメリカの成果に対する日本の評価

冒頭でも述べたとおり、今回のアメリカを中心とするチームの成果について、日本の専門家の多くは、部分的な情報しか得られていなかったチンパンジーゲノムの全体像を浮かび上がらせたことを高く評価している。そのうえで、理化学研究所ゲノム科学総合研究センターの榊佳之センター長は「ヒトとチンパンジーの単一塩基の置換率が全ゲノムで 1.2% だったこと、両者の遺伝子を比べたときにヒトで進化スピードが高いと思われるものが約 3% あることなど、私たちの 22 番染色体解読で得た結果と矛盾しない結果を出してくれた」と話す。ただし一方で、「日本は、アメリカと多少、考え方が異なる」とも話す。日本の専門家は、ヒトとチンパンジーがきわめて近い関係にあるので、ゲノムも高精度で読まなくてはならないと考えているのだ。

ヒトゲノム解読以降、日本のゲノム研究予算は減り続けている。藤山教授は、「今回の解読では、アメリカから参加を求める声がかからなかったが、仮に求めがあったとしても、日本には参加するだけの資金力がなかったらう」という。藤山教授は、現在の日本人研究者が使っている生物ゲノム情報の多くがアメリカによってもたらされたものであることに危機感を抱いており、「ゲノム情報が生物学の重要な基礎であることを認識すべきだ」と主張する。

斎藤教授も「日本にはゲノム配列の決定を科学研究だと思わない研究者が多く、十分な予算もつかないために、欧米に大きく水を開けられている」と危惧し、榊センター長は「もう一度しきりなおし、重要だと思われる生物について、ゲノム配列を読むための日本の体制を再構築するべきではないか」と考えている。

ヒトを理解するための道とは？

このようにチンパンジーゲノムが解読されるのは、いうまでもなく、「何がヒトをヒトたらしめているのか」、「ヒト化はどのようにして起きたのか」といったことを理解するためだ。合わせて、ヒトとチンパンジーの間で、免疫システムや病気に関わる遺伝子の変異などを調べ、医学的に応用していくことも期待される。

ヒト化の解明という点では、「今回の成果だけでは十分ではない」というのが、日本における大筋の意見のようだ。しかし、ヒト化に関係しそうな領域を絞りこんで詳細に解析するには、おおまかではあるにしろ、全体像が必要となる。斎藤教授は「今回の成果で、今後の基盤が整備された」とし、藤山教授も「得られたゲノム情報は、すでに一般公開されており、ヒト化解明のための道を大きく広げたといえる」と話す。

ただし、もはや「ある特定の遺伝子がヒト化を進めた」と考える研究者は、あまりいないようだ。国立科学博物館人類研究部の篠田謙一博士も、「タンパク質

を作りだすための遺伝子変化がヒト化をもたらしたのではなく、遺伝子の発現のタイミングを制御する調節領域の変化が重要だったのではないかと話す。

ヒト化解明への道はなお遠いが、ただ 1 つ確実なのは、過去の人類に起きたゲノム変化を推定するには、現存する霊長類のゲノムを比較するしか術がないということだ。実際、今回のアメリカを中心とするチーム、および、昨年日本などの国際チームの比較解析によって、染色体の末端に近いサブテロメア領域で、遺伝子の重複や再編成などの変化が起きやすいことが示唆された。こうした領域は、ゲノムの進化に関わるホットスポットとして、さらなる解析が急がれる。

「生き物の歴史は染色体にある。今後は比較的早くに分岐したキツネザルやニホンザルなどの霊長類についても、ある程度のゲノム情報を手に入れたい」と藤山教授。斎藤教授も、「オランウータンやゴリラのゲノム配列、およびヒト集団内の遺伝的多型の解析を総合的に行う必要がある」とし、自らの研究室で、チンパンジーとゴリラにおける Rh 式血液型遺伝子や Hox 遺伝子群（多細胞生物の体の前後軸を決める一連の遺伝子）の塩基配列を解読している。

アメリカは、次の霊長類として、すでにオランウータンの全ゲノムを読みはじめている。日本チームは、22 番染色体に続いて、チンパンジーの Y 染色体を完全解読終了しており、現在、論文を投稿中だ。一方で、藤山教授らはオランウータンのライブラリーを作っているところでもあり、「今度は、ヒトゲノム計画のときのように、日米で再び協力できるかもしれない」とも話す。民族どうしの紛争やテロの絶えない国際社会だが、全人類が協力してこそ、ヒト化解明への道が開けると信じたい。

1. The International Chimpanzee Chromosome 22 Consortium, *Nature* **429**, 382-388 (2004)
2. Fujiyama, A. et al, *Science* **295**, 131-134 (2002)