

Patchwork people

ヒトのつぎはぎを理解する

Nature Vol.437(1084-1086)/20 October 2005



C. DARKIN

ひとりひとりの形質を作り上げているのは、遺伝子構成上の小さな差であると長く考えられてきた。しかし実際には、個人の特徴はDNAの大きな領域の再編成によって決まるようだ。これは、疾患を解明するための鍵となるかもしれない。Erika Check が報告する。

昨年10月、研究者たちは「生命の書」ともいべきヒトゲノムの解読を終えたと発表した。これでヒトゲノムの全配列は、DNAの4種類の塩基が順序よく並ぶ文字列によろしく置き換えられた。そしてこのゲノム配列のテキストは、地球上のあらゆる人間で事実上同じだと考えられた。たとえば髪の色などの目立った個人差も、せいぜい1文字程度

の誤植によるちがいでしかないのだと解釈された。そして研究者たちが取り組む次の大仕事は、そういった小さな誤植(差異)のうち、疾患に関連するものを見つけ出すことだとされた。

しかし、全配列を印刷したそのインクも十分に乾かないうちに、一部の研究者たちが、「生命の書」の決定版といえるものなんて本当にあるのかという疑

問を抱きはじめた。ひとりひとりのゲノムをざっと読んだところ、奇妙で意外な不規則性が見つかったのだ。テキストのパラグラフ全体が重複している人がいるかと思えば、テキストのかなりの部分が欠落していたり、逆向きに印刷されていることさえあった。こうした大きな「テキストの改訂」は、あらゆる種類の人々で行われており、一見して健康で

正常な多くの人々も例外ではなかった。その結果、「生命の書」としての標準版など実際にはない可能性がにわかにかえられるようになり、われわれは考えられていたよりも互いに大きく異なるのではないかと思われはじめた。

現在、研究者たちは、ゲノム上のこうした大きな変異を人間の健康や疾患に結びつけようとは始めている。また、このような変異は正常な人間の多様性と進化を説明するものだと指摘する研究者さえ出てきた。常々、多様性も進化も、DNA上のわずか1つの塩基の差で説明するにはあまりにも複雑すぎるのではないかと思われてきた。「最初にヒトゲノムの全ぼうを目の当たりにしたときには、ついに配列の決定版が手に入ったと誇りに思ったものだ。だが、解読終了から数年もたないうちに、われわれはずいぶん遠いところに来てしまった。いまでは、ヒトゲノムは単数形ではなく複数形で表記されるようになってきている」と、オックスフォード大学（英国）でゲノム科学を研究するChris Pontingは語る。

このような変異がそれほど広く存在するとは、大きな驚きだ。というのも、これほど大きな変異は従来、深刻な遺伝病と関連づけられてきたからだ¹。たとえば、DNAのまとまった領域が欠失すると、重要な遺伝子が除去されることになる。遺伝子のコピーが余分に存在すれば、タンパク質の過剰な産生につながり、細胞内で微調整される生化学的なバランスが崩れてしまう。また、ある程度の長さのDNA領域が別の場所へ移動したり、DNA領域の向きが逆転したりすると、遺伝子を制御するシグナルを大きく変えてしまう恐れがある。

こうした変異の多くについて、現時点では明らかな疾患との関連はわかっていない。しかし研究者たちは今、こうした変異が微妙な役割を果たしているのではないかと考えるようになってきている。たとえば、遺伝子と環境との複雑な組み合わせが原因となる病気のかか

りやすさに影響しているのかもしれないというのだ。そして、そういった詳細を明らかにするため、2つの主な公的プロジェクトが進行中である。プロジェクトでは健常者を対象に、変異の規模を測るカタログ作りが進められている。米国立衛生研究所（NIH）が資金提供するプロジェクトがその1つで、民族的背景が異なる10人の、ゲノムの構造上の差違に注目している。もう1つのプロジェクトは、Genome Canada社と英国に本部のあるウェルカムトラストによるもので、ヒトの遺伝学的多様性を探る大規模研究「国際ハップマッププロジェクト」に参加した270人を対象に、遺伝子の差違を探るべくゲノムが詳細に調べられている。また複数の篤志家が、ゲノム上の大きな変異が心血管障害、パーキンソン病、精神疾患、自閉症といった複雑な疾患の原因となっているのかを研究するためのプロジェクトに資金を提供している。

驚きの結果

こうした大型プロジェクトのきっかけとなった先駆的研究は、2002年にはじまった。ヒトゲノムの配列を決定する取り組みの結果、さまざまな人のDNAを驚くほどの精密さで比較できるツールを手に入ると同時に、大量のデータが得られはじめたのだ。研究者たちは当初、新たな知見に驚き、時には頭を抱えることもあった。

ブリガム・アンド・ウィメンズ病院（マサチューセッツ州ボストン）の細胞遺伝学者Charles Leeは、新しい技術の1つを遺伝子検査に利用できないか検討していた。ところが、実験では失敗が続いた。対照群となるべき健常被験者たちの遺伝子配列上に、大きな異常が何度も見つかったからだ。対照被験者の一部は、特定の遺伝子のコピーを他の人よりも明らかに多くもっていたが、外見上はあくまで健康そのものだった。

Leeの疑問は、2003年後半にトロントで開催された会議での発表のため

にカナダを訪れた際に解消されることになる。トロント小児病院のSteve Schererも、同様の奇妙な現象、つまり正常で健康な被験者でも特定の遺伝子のコピー数が異なるという現象に出くわしていることを知ったのだ。

一方、コールドスプリングハーバー研究所（ニューヨーク州）では、分子遺伝学者Michael Wiglerが別の手法で、白人とアフリカのピグミー族の男性2人のゲノムを比較していた。そしてWiglerもまた、重要な脳内化学物質をコードする遺伝子で、被験者2人のコピー数が異なるという予想外の結果を得ていた。「非常に興奮すると同時に、とても不安になった」とWiglerは語る。一方の男性に、統合失調症にかかりやすくなる突然変異を見つけてしまったのではないかと案じたのだ。

しかし、続く実験で彼の研究グループは、ヒトの精子で活発な別の遺伝子についてもコピー数がちがっていることを見いだした。「この結果には本当に当惑した」とWiglerはいう。そして続く1年間、研究チームは同様の現象を示す多くの例にぶつかった。「これはきわめて一般的な現象なのだと気づくまでに、それほど長い時間はかからなかった」とWiglerは話す。

実際のところ、これはどれほど一般的なものなのだろうか。Wiglerのグループは昨年7月に、健常被験者20人を調べた結果、人によってDNA領域のコピー数が異なる場所がゲノム上に221か所あることを報告した²。そういったコピー数の変化の一部は、複数の被験者で認められる、「多型」だと判定された。個々人のあいだで決まってちがいが現れることの多い、ゲノム上の特異的な部位を「多型」という。「生命の書」のたとえでいえば、コピー数の多型は、ある項目のなかで特定のパラグラフが人によってバラバラにくり返されているようなものである。

Wiglerの研究チームが発見したおよそ76個の変異が多型だとされた。そし

て各被験者は、それぞれのゲノム上にそのうち約 11 の多型をもっていた²。その後まもなく Lee と Scherer は、55 人を調査した結果、255 か所でコピー数の多様性が認められ、そのうち 102 か所が多型であると報告した³。

いろいろな変異

しかし、コピー数の多型だけで話は終わらない。今年初め、ワシントン大学(シアトル)の Evan Eichler の研究チームは、ちがうタイプの目立った変異も起きている証拠を得たと発表した⁴。研究チームは、被験者となったある 1 人の女性のゲノムの一部を、ヒトゲノムプロジェクトで得られた「標準型」ヒトゲノム配列と比較した。そして、どちらかのゲノムで DNA が再編成されていた可能性のある、297 か所の部位を明らかにした。再編成には、DNA 領域の挿入や欠失が含まれていた。片方のゲノムでは、長い領域の配列が逆転する「逆位」も認められた。

「生命の書」のたとえに戻ると、それらは、失われたページ、もしくは繰り返しのあるページ、または段落全体が逆から読まれる部分に相当する(右図参照)。「この結果は、変異に関するまったく新しい世界だ。1 つの塩基対の差からかなり大きな異型まで、ゲノム全体を眺めるのに新たな視点が得られつつある」と Eichler は語る。

ゲノム研究者たちは現在、ヒトゲノム上に広くみられるコピー数の多型、逆位、欠失、重複などのきわめて多様な再編成をまとめて、「構造的変異」とよんでいる。そして少なくとも 800 か所あるといわれる個々の異型 (variant) 全体を合わせると、それはヒトゲノムの約 3.5% を占めることがわかっている。このゲノム上の異型の数は、既知の「1 塩基多型 (SNPs)」(生命の書でいう 1 文字の「誤植」)の数に追いつきつつある。このため、構造的変異が多様性の主要な源である可能性も十分にある。ヒトゲノムプロジェクトで予想された、「われわ

れは互いに 99.9% 似ている」とは、もういえないのかもしれない。

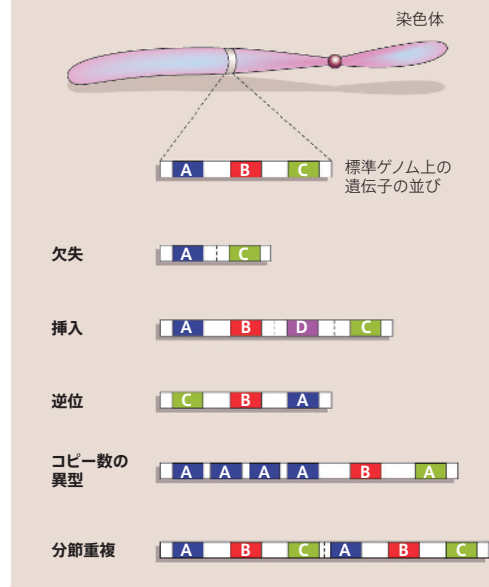
構造的変異に関する最大の疑問は、「それで何か意味があるのか」ということだ。そして、「意味あり」を示すヒントがすでにいくつか得られている。今年発表された Eichler の解析では、構造的変異中に見いだされた遺伝子の多くが、環境と人間との相互作用になんらかのかかわりをもっていることが報告された⁴。たとえば、薬剤を分解するタンパク質を作ったり、また、疾患に対する免疫系の機能を高めたりしている。このことから、人生のなかで感じるストレスや喜びに対するひとりひとりの反応のちがいは、構造的変異の一部のちがいによる、という説明にもうなずける。

微妙に作用する

今年 3 月、テキサス大学健康科学センター(同州サンアントニオ)の Sunil Ahuja たちは、この原理を裏づける、新しくめざましい証拠を発表した⁵。研究チームは、アフリカ人、ヨーロッパ人、アジア人、アメリカ人の各集団を対象に、免疫系に關与する遺伝子の平均コピー数を調べた。その結果、CCL3L1 とよばれる免疫系のタンパク質を産生する遺伝子のコピーが多いと、HIV に対する防御が高まることがわかった。この遺伝子のコピーを余分にもつ患者が HIV ウイルスに感染した場合、コピー数の少ない患者と比較すると、末期 AIDS になるまでの期間がより長かった。

また、発症の引き金が 1 つ 2 つの遺伝子ではなく、多くの遺伝子の相互作用によるものとされる肥満などの複雑な疾患に、構造的変異が新たな光を当ててだろうと考えられるもっともな理由もある。その 1 つとして、Eichler の研究などが、環境に対するわれわれの反応に構造的変異がかかわっていることを示している。環境因子は、複雑な疾患における重要な因子の 1 つだ。さらには統計解析の結果、構造的変異を示

ヒトゲノム上の変異



す領域が、ヒトでいまま進化途上にある遺伝子群を含んでいるという⁶。仮にこのような遺伝子群が自らを変化させる進化に重要な役割を果たしているとなれば、よかれ悪しかれ、われわれに何らかの影響があるはずだ。また仮に、このような作用がすぐに目に見える形で現れないのだとなれば、構造的変異を示す領域はゲノム上の他の部分と微妙に相互作用し、われわれにとってとても重要な形質に影響するのかもしれない。

「詳細に観察されたあらゆる領域で、ヒトの疾患に影響するコピー数の差があるとわかった今、複雑な疾患にコピー数の差が影響していなければおかしな話だ」と、英国ケンブリッジ近郊にあるウェルカムトラスト・サンガー研究所の進化遺伝学者 Matt Hurles は語る。そしてこの期待こそが、すでに着手されている複数の疾患研究をおし進めている。その好例が、自閉症に関連したコピー数多型をとらえようとするコールド・スプリング・ハーバー研究所の 1100 万ドル(約 13 億円)のプロジェクトである。

しかし、構造的変異と自然選択とのつながりはおそらく、さらに興味深い可能性を秘めている。はたして構造的

変異は、ヒトの進化を形作る助けとなる新しい突然変異を生みだしてきたのだろうか⁷。

ひとりひとりの「生命の書」

Eichler は、コピー数の差が、「分節重複」とよばれる反復 DNA の比較的長い領域の中でよくみられることを発見した⁸。こうした領域はヒトゲノムの約 5% を占め、すべてのヒトのゲノム上の同じ場所に存在している。分節重複はまた、問題を引き起こすこともあるようだ。卵や精子を作る過程で、分節重複がヒトゲノムの正確な複製を困難にしていると研究者たちは考えている。誤りは、欠失や逆位といった DNA 再編成のもとになり、新しい構造的変異が起り、世代を越えて受け継がれることになる。

たとえばアイスランドの研究者たちが今年はじめ、ヨーロッパ人の 20% に、集団間で現在も拡散を続けている遺伝子の大きな逆位がみられたことを報告している⁹。この逆位がみられる女性は、そうでない女性よりもたくさんの子どもをもつ。これは、なんらかの選択上の有利さをもたらす典型的な徴候の 1 つといえるだろう。

「変異に関するまったく新しい世界が、ゲノム全体に対する新たな視点を与えてくれる」

— Evan Eichler

また、ヒトとチンパンジーの比較研究ではすでに、構造的変異がヒトと類人猿との差に関連づけられている。コロラド大学（デンバー）とスタンフォード大学の研究者たちは昨年、ヒトと 4 種類の霊長類との間でコピー数の異なる遺伝子が 1005 個あると報告した¹⁰。また今年 10 月、Eichler の研究グループが、チンパンジーとヒトの間で構造再編成を起こしたと推定される 651 か所の領域を発表した¹¹。またこの研究グループは、このような異型のなかには、生殖や薬物代謝に関与する遺伝子を含む 245 個の



構造的変異をもとに、肥満しやすさを説明できるかもしれない（上の写真）。また、肥満を含む多様な疾患の新たな治療法の開発につながる可能性もある。



遺伝子が含まれることを報告している。さらに、1 塩基対の差よりも分節重複が、ヒトとチンパンジーの間のゲノム上の差をより多く作りだしてきたことも明らかにしている⁷。ヒトに特異的な重複に含まれる遺伝子は 177 個あるとされる。こうした重複は進化のホットスポットだと考えられ、この 177 の遺伝子が、われわれを人間たらしめている形質の創造を部分的に担っている可能性がある。

このような遺伝子上の相違は研究に有用でもある。Scherer の研究室では、チンパンジーとヒトのゲノム間における逆位に注目した解析の結果を先ごろ発表した¹²。研究チームは、逆位の可能性のある 1576 か所の部位を明らかにしており、23 か所については確認作業を終えている。さらにそのうちの 3 か所は、ヒトの個体間でちがいがみられた。この結果は、霊長類の進化の謎を解くためのヒントとなるだけでなく、逆位が DNA 上の有害な変異につながりやすいことを考えれば、今回明らかになった逆位がヒトの疾患に関連している可能性も考えられる。「構造的変異のなかの逆位に注目することで、疾患に関連する領域を見つけられるかもしれない」と Scherer は語る。

いいかえれば、「生命の書」のページ上に現れる奇妙な差は、単なる無意味な文字列なのではない。文字が並びかえられた文章が、実際に生か死かを決定しているのかもしれない。こうした文章の隠れた意味が明らかになれば、病気の診断、予防、治療に役立てることができるともかもしれない。ただし、その解読にはまだ何年もかかるだろう。現時点でいえること。それは、われわれひとりひとりがかなり独自の「生命の書」を手に行っていることに気づいた研究者たちがすでに、「ヒトであること」に対する、また、種としてのヒトを作り上げている書物に対する理解を変えつつあるということだ。 ■

Erika Check は、*Nature* の生物医学部門担当記者（ワシントン）。

1. Buckland, P.R. *Ann. Med.* **35**, 308-315 (2003).
2. Sebat, J. et al. *Science* **305**, 525-528 (2004).
3. Iafrate, A. J. et al. *Nature Genet.* **36**, 949-951 (2004).
4. Tuzun, E. et al. *Nature Genet.* **37**, 727-732 (2005).
5. Gonzalez, E. et al. *Science* **307**, 1434-1440 (2005).
6. Check, E. *Nature* **435**, 252-253 (2005).
7. Cheng, Z. et al. *Nature* **437**, 88-93 (2005).
8. Sharp, A. J. et al. *Am. J. Hum. Genet.* **77**, 78-88 (2005).
9. Stefansson, H. et al. *Nature Genet.* **37**, 129-137 (2005).
10. Fortna, A. et al. *PLoS Biol.* **2**, E207 (2004).
11. Newman, T. L. et al. *Genome Res.* **15**, 1344-1356 (2005).
12. Feuk, L. et al. *PLoS Genet.* preprint No. 2005, e56 doi:10.1371/journal.pgen.0010056.eor (2005).