

## The X factor



## 「ガーリー」遺伝子のひみつ

Nature Vol.434 (266-267)/17 March 2005

Erika Check

P.GINTER

女性の象徴とでもいうべきX染色体の配列は、「ヒトをヒトたらしめるもの」について考える遺伝学者にとって格好の研究対象だ。Erika Checkが報告する。

今年の1月、ハーバード大学のサマーズ学長が「科学の分野では男性の方が女性より優れている可能性がある」という趣旨の発言を行ったことで暴動寸前の騒ぎが持ち上がった。この騒動から浮き彫りになったのは、男女差に関する古い偏見がキャンパスの内外に残る一方、男女の知的能力の差については結局ほとんど何もわかっていないということだ。

対照的に生物学の分野では、知の殿堂たる大学よりも家庭でこそ女性は落ち着けるといまだに信じる人たちに対し

て疑問を投げかけている。ヒトに特徴的な知的能力のルーツを探るなかで遺伝学者は、「フェミニン染色体」とでもいうべきX染色体に熱い視線を注いでいる。女性にはX染色体が2本あるが、男性には1本しかない。ネイチャー3月17日号に発表されたX染色体の全塩基配列<sup>1</sup>からは、この染色体上にあるかなり多くの遺伝子が脳機能の動きに重要なタンパク質をコードしていることが明らかになった。

このことが、進化生物学者の間で激しい議論を呼んでいる。X染色体を調べて

いけば、ヒトが近縁種と異なる理由が分かるかもしれないと考える研究者さえいる。人間は詩を書いたり原子爆弾を設計したりできるのに、どうしてチンパンジーはできないのか。X染色体がその秘密を握っているのかもしれない。「これまでX染色体の研究は退屈だと思われていましたが、それが間違いだったといまは考えが改められてきました」とオーストラリア国立大学（キャンベラ）の進化遺伝学者Jenny Gravesは言う。

不思議な観察結果がある。米国で1890年に実施された国勢調査の記録

を詳しく調べていた当時の医師たちは、知的障害のある男児の数が女児よりも多いことに気がついた<sup>2</sup>。X染色体に関する理解が進んだことで現在、その理由が分かりはじめています。というのもこの男女差は、脳機能に関する遺伝子がX染色体上に数多く存在することを反映した結果なのではないかというわけだ。つまり、女性の場合は個々の細胞内に収められた2本のX染色体のうち1本を使用するので、仮にその一方に欠損遺伝子があったとしてもそれは細胞の一部にしか影響しない。ところが男性の場合はX染色体が1本しかないため、X染色体上にある脳機能に関連する遺伝子が異常をきたせば、その異常遺伝子の発現は回避することができないということになる。

### すべては頭のなかに

さまざまなタイプの精神遅滞がこれまでにX染色体上の遺伝子の欠損と関連づけられてきた。その数は欠損遺伝子がゲノム全域にわたって「ランダム」に分布されるならばこれほど多いはずはない。ある研究によれば、ヒトで精神的な障害を引き起こす恐れのある遺伝子欠損は221個知られており、このうち約10%がX染色体上に位置する。既知のヒト遺伝子のうちX染色体上にある遺伝子数が4%に満たないことを考えれば、その多さが分かる<sup>3</sup>。

詳細な研究から、精神障害と関連する特定の遺伝子群が、正常な脳機能にとっても大切なことも明らかになってきている<sup>4</sup>。たとえば、国際研究チームが10年以上前に、精神障害を含むさまざまな問題を引き起こす疾患である脆弱X染色体症候群の原因遺伝子を同定した<sup>5</sup>。現在では*FMR1*と呼ばれるこの欠損型

遺伝子は、通常は神経細胞が脳全体にシグナルを送ることを可能とする、遺伝情報の輸送に関与するタンパク質を作ることがわかっている。また*MECP2*と呼ばれる遺伝子の変異すると、あらゆる種類の精神疾患に至ることが知られている。この変異型遺伝子がコードするタンパク質は、正常な学習や記憶、そして脳細胞の成長に必要とされる他の遺伝子の発現抑制との関連が指摘されている<sup>4</sup>。

1つの遺伝子の欠損を理解したからといって、X染色体を持つことで我々は小説を書いたり方程式を解いたりできるのだと言い切れるわけではない。しかし、X染色体上の遺伝子が、高次の認知機能と関連することを示す間接的な証拠はいくつかある。ヒントの1つは、英国在住の4,000組の双子を対象とした研究から得られた。女子の双子は、2本の持つX染色体のうち1本を母親から、もう1本を父親から受け継ぐが、ふたりはそれぞれが2本のX染色体のうちの一方をランダムに不活性化している。このため一卵性双生児の姉と妹の場合、互いに異なる遺伝子が発現されている可能性がある。対照的に男子の一卵性双生児の場合は、1本のX染色体を母親からのみ受け継ぐため、必然的に同じX連鎖遺伝子が活性化されることになる。ロンドン大学キングスカレッジのIan Craigをリーダーとするこの研究では、言語を操る能力や良好な社会的関係を築く能力といった知性と関連する一部の形質に関して、女子より男子の双子の方がより似ていることを報告している<sup>7</sup>。

しかしなぜ、ヒトの認知能力に影響を及ぼす遺伝子はX染色体上に集中しているのだろうか。進化遺伝学者たちは、

哺乳類の2本の性染色体(X染色体とY染色体)が、かつては同じものだったと考えている。哺乳類が、祖先である爬虫類と分岐を始めた約3億年前に、原始X染色体と原始Y染色体は個体の性別を決定する役割を獲得した。それぞれの染色体には当初、ゲノム上のさまざまな部位に由来する遺伝子が蓄積し始めたが、長い時間がたつにつれてこの2本の染色体は別の道を歩み始めた。つまりY染色体は縮み始め、その多くの遺伝子が失われていった。

### 強固な基盤

最終的に性染色体は、精子と卵を作る細胞分裂時に、他の染色体の対では可能な遺伝物質の交換ができなくなった。こうしてX染色体は、哺乳類ゲノムのなかでも極めて安定した染色体の1つとなった。そして矛盾するよう話だが、X染色体上の遺伝子は強い進化圧を受けるようになった。

X染色体は、雄の世代を経るたびその存在を大きく前進させられるか、もしくははじめに後退するかという環境に身をさらすことになる。雄のX染色体は1本だけなので、どのような新しい変異であってもそれは必ず派手に現れるのだ。また成功した雄は複数のパートナーとの間に非常に多くの子孫を設ける種馬的存在となる可能性があるため、雄にも雌にも有利に作用するX染色体上の変異は、集団全体に一気に広がることになる。

種としてのヒトでは、その知性および社会的スキルが成功の鍵を握っていると考えられており、X染色体上の遺伝子は速やかに進化して、必要な「脳の力」をもたらしてきたようだ。「高次の認知能力の獲得が、ヒトの進化に重要な過程

だったと仮定すれば、こうした機能がX染色体上にあることは理解できます」と、ヒト遺伝学者でデューク大学（ノースカロライナ州ダラム）ゲノム科学・政策研究所の所長を務める Hunt Willard が言う。

この進化の過程は性選択によって進んだとウルム大学（ドイツ）の Horst Hameister の研究チームは挑発的な推測をしている<sup>3</sup>。ヒトの進化の初期のころ、女性は知性ある男性をどんどん好むようになったと Hameister たちは考える。その仮説によれば、非常に優れた知性に関連する遺伝子と、知性ある男性に魅かれることに関連する遺伝子は強く連鎖しているので、子孫に同時に遺伝するとされている。また、優れた知性は生存にも有利に働いた。クジャクの雄の尾のように目立ってしまうがために捕食者に対して脆弱となるような、性選択を受ける他の特徴とは違って自然選択によって抑えられることはなかった。

X染色体上にあるヒトの脳機能と関連する多くの遺伝子は、ニワトリや魚類な

どの他の脊椎動物が持つ多様な機能とは遠い親戚関係にあるようだ<sup>8</sup>。つまり、ヒトの認知能力を高める際、X染色体は目的に応じて新たな一連の遺伝子配列を進化させてきたのではなく、いろいろな既存の遺伝子を利用してきたようだ。「古い遺伝子を新しく使いまわしているというわけです」と Hameister は語る。

これまで遺伝学者たちは、脳内における新しい役割を現在でも獲得しつつあるようなX染色体上の遺伝子を特定してきた。例えば *JARID1C* と呼ばれる遺伝子は、Y染色体上にある *JARID1D* と呼ばれる類似の遺伝子から進化してきたようだ。男性が、その1本しかないX染色体上に *JARID1C* 遺伝子の損傷型を受け継ぐと精神障害が発現する。そして、この欠損型遺伝子の働きをY染色体上の正常な対応遺伝子が補うことができないという事実は、*JARID1C* が、進化の過程で脳にとっても重要な役割を果たしてきたことを意味するように思われる<sup>9</sup>。

### 人格の問題

遺伝学者たちは現在、ヒトをヒトたらしめている理由を説明できるような他のX連鎖遺伝子の探索に乗り出している。ロンドンでは Craig のチームが、双子の子供たちのなかにおもちゃを仲良く使う能力や、他の子供を自分から進んで助ける能力などといった特定の「社交的能力」に秀でた、または劣った双子がいないか探している。そして遺伝子チップ技術で双子のDNAを調べあげ、こうした形質と相関する特定の遺伝的多様性を突きとめるつもりだ。特定の形質と関連するDNA領域が見つければ、染色体の

詳細な配列を決定して、関連遺伝子そのものの正体が突きとめられる。X染色体のデータと、ヒトの脳関連遺伝子に関する大量の情報を統合していけばこうした取り組みが成功する可能性は高くなるだろう。

X染色体と連鎖する脳障害に関連する遺伝子の探索を続ける研究者たちもいる。例えばヨーロッパでは、脳疾患に関連する遺伝子の目録を作成する会議が2年ごとに開催されている。研究者たちは、ヒトの脳機能に関してこうした研究を元にして現在までに集められた情報は全体のまだほんの一部に過ぎないと考えている。

どうやらヒトと他の動物を隔てる認知能力に関する「謎のX因子」を知りたいければ、X染色体こそ最初に目を向けるべき対象と言えそうだ。サマーズ氏と、その意見を同じくする人たちが当面よくかみしめるべき考えがある。たとえ科学界でキャリアを築く際に男性の方が女性より有利だという考え方にいくばくかの真実があるとしても、その知力の元は「ガリー」染色体上にあるかもしれないのよ、ということ。 ■

Erika Check は、ネイチャーの生物医学部門担当記者（ワシントン）。



始まりはX：ヒトの大きな脳はX染色体のおかげで進化を遂げたのかもしれない。

1. Ross, M. T. *et al. Nature* **434**, 325–337 (2005).
2. Johnson, G. E. *J. Psycho-Asthenics* **2**, 26–32 (1897).
3. Zechner, U. *et al. Trends Genet.* **17**, 697–701 (2001).
4. Ropers, H.-H. & Hamel, B. C. J. *Nature Rev. Genet.* **6**, 46–57 (2005).
5. Verkerk, A. J. *et al. Cell* **65**, 905–914 (1991).
6. Oostra, B. A. & Chiurazzi, P. *Clin. Genet.* **60**, 399–408. (2001).
7. Loat, C. S., Asbury, K., Galsworthy, M. J., Plomin, R. & Craig, I. W. *Twin Res.* **7**, 54–61 (2004).
8. Kohn, M., Kehrer-Sawatzki, H., Vogel, W., Graves, J. A. M. & Hameister, H. *Trends Genet.* **20**, 598–603 (2004).
9. Jensen, L. R. *et al. Am. J. Hum. Genet.* **76**, 227–236 (2005).