

なじみ深いメダカの全ゲノムを、日本のチームが独自に解読

武田 洋幸

日本でなじみのメダカのゲノム解読に、東京大学と国立遺伝学研究所のチームが成功した（論文はNature 6月7日号掲載）。脊椎動物では、これまでにヒト、チンパンジー、イヌ、ミドリフグなどのゲノムが解読されているが、日本産のモデル生物を対象に、日本独自で全ゲノムが解読されたのは初めて。生物進化の道筋やヒトと共通する病気の解明などが進むものと期待されている。解読プロジェクトに携わった東京大学の武田洋幸教授に話を聞いた。

全ゲノムショットガン法で精度 99.96%の解読

Nature Digest — 今回、なぜメダカのゲノムを読まれたのでしょうか？

武田 — メダカはアジアに広く生息している魚ですが、日本でも田や小川を行き来する小魚としてなじみのものです。日本では、遺伝学や発生学の実験材料としても、古くからメダカが使われてきました。体が透明に近いために発生や分化のようすが観察しやすく、飼育や繁殖が容易で世代交代のサイクルが短かったからです。研究に使われ始めた当初は、ゲノム全体を解読することなどまったく考えられていなかったのですが、さまざまな生物種のゲノム解読が比較的容易にできるようになってきた2002年に、国立遺伝学研究所の小原雄治先生（配列解読担当）と東大理学部私の研究室（メダカゲノム生物学担当）、東大新領域の森下真一先生の研究室（コンピュータ解析担当）とが共同で解読することになりました。

ND — どのようにして解読されたのでしょうか？

武田 — 私たちが研究に使うメダカは *Oryzias* 属のもので野生では15種ほどが知られていますが、研究室では産地別によりかなり厳密に系統化されています。今回は、そのうちの南日本由来の Hd-rR という系統（近郊系）を詳しく解読し、これと比較するために北日本のある系統のメダカのゲノムをおおざっぱに読みました。配列を読む方法には、大きく分けて、階層的ショット

ガン法と全ゲノムショットガン法^{*1}がありますが、今回は、難易度は高いのですが、予算と時間が少なく済む全ゲノムショットガン法に挑戦しました。というのは、同じように実験によく使われるゼブラフィッシュという小型魚類があり、アメリカやイギリスがすでにゲノムの解読を始めていたので、早く追いつき、追いつきたいと考えたからです。

ND — 見事に、その挑戦が成功したんですね。

武田 — そうです。全ゲノムショットガン法によって、ゲノムサイズの小さい細菌などの解読に成功した例はありましたが、サイズの大きい脊椎動物で高精度に読めた例はありませんでした。今回私たちは、約8億塩基対に及ぶメダカの全ゲノムのうち、89.7%にあたる約7億塩基対の配列を決定でき、その精度は99.96%と極めて高いものでした¹。私は、メダカの染色体上で目印となるような配列（マーカー）をすでにたくさん作っていましたが²、こうしたマーカーを利用できたことが大きかったと思います。さらに、森下先生がバイオインフォマティクスを駆使した新しいアルゴリズムを開発してくださったことと、メダカの近郊系はゲノムの個体差がほぼゼロであるためにDNA断片の配列を確実につなげたことも、成功へのかぎとなりました。解読できなかった約10%は、同じ配列の繰り返し部分ですが、こうした領域には遺伝子はないと考えられています。

神経系の遺伝子の進化速度が速かった

ND — 解読の結果、どのようなことがわかったのでしょうか？

武田 — まず、遺伝子の数が2万141個であることがわかりました。この数はヒトとほぼ同じで、内容的にも約8割がヒトの遺伝子とよく似たものでした。魚類ではミドリフグのゲノムがすでに解読されていますが、メダカとフグのゲノムを比較することで、魚類の4億年分くらいのゲノム進化がみえてきました。例えば、魚類の染色体は13本からスタートし、倍化を重ねることで、メダカが48本、フグが42本、ゼブラフィッシュが50本になったことがわかりました。

また、メダカは非常に種内分化が進んでいることがわかっていましたが、南日本系統と北日本系統とでは、ゲノムの実に3%に当たる部分の配列に違いがみられました。ヒトの間の多型は0.3%ほどで、ヒトとチンパンジーの間の多型が1.2%ほどであ

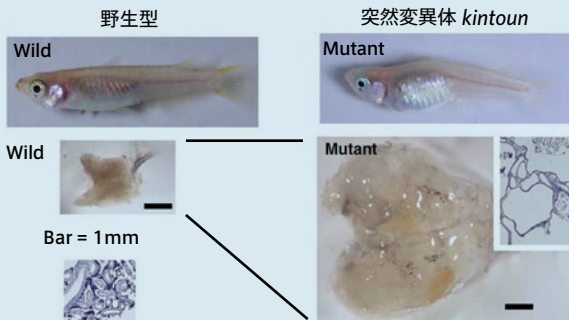


図1 腎臓にのう胞ができる変異体
右が変異体で、左は野生型。変異体では、発生10日後くらいに腎臓にたくさんののう胞ができ、腎臓機能が低下する。すでに原因遺伝子も特定できており、ヒトの多発性のう胞腎症のモデルになると期待されている。



武田 洋幸 (たけだ・ひろゆき) / 東京大学大学院理学系研究科教授。理学博士。専門は実験発生学、発生遺伝学。1958年、新潟県生まれ。1982年、東京大学理学部動物学教室卒業。1984年、東京大学大学院理学系研究科修士課程修了。1985年、東京大学理学部助手、1990年、理化学研究所研究員、1993年、名古屋大学理学部助教授、1999年国立遺伝学研究所教授を経て、2001年より現職。

1991年に理化学研究所にてゼブラフィッシュを用いた発生遺伝学、実験発生学の研究を開始(当時は日本で初めてゼブラフィッシュの実験系を導入した)。以来、一貫して脊椎動物の普遍的発生原理の解明をめざして、小型魚類を用いた研究に従事する。1999年、国立遺伝学研究所にて、メダカ変異体スクリーニングとメダカESTプロジェクトを推進。また、2002年よりメダカゲノムプロジェクトに携わる。

ることを考えると、メダカの3%は種が異なってもおかしくないほどの大きな違いであるといえます。とくに、神経系に関する遺伝子に多型が多くみられました。メダカはさまざまな環境に非常によく適応してきていますが、もしかしたら、適応や行動と神経系の遺伝子多型との間には何らかの関係があるのかもしれない。今後の研究が待たれます。ただし、生殖に関する遺伝子にはほとんど違いがみられませんでした。哺乳類では、生殖に関する遺伝子の進化速度が速く、脳神経系の遺伝子の進化速度は遅いので、魚類ならではのゲノム進化の傾向なのかもしれません。

ND — こうした成果は、今後どのような研究につながるのでしょうか？

武田 — 私は発生学者なので、メダカのゲノム情報を使って、左右軸の形成や神経系の発生、体節の形成などの仕組みを明らかにしたいと考えています³。実験ではENUという特殊な物質を使って突然変異を誘発し、さまざまな突然変異体を作り出しているのですが、とくに腎臓や肝臓の形成異常を伴ったものに注目しています。すでに、腎臓にのう胞ができる変異体を確立しており、その原因遺伝子も特定できています(論文準備中)。この病態はヒトで1000人に1人発症する多発性のう胞腎症とよく似ており、現在、ヒトでも同様の遺伝子に変異がみられるかどうかを調べています。メダカでは発生10日後くらいに腎臓にたくさんのう胞ができ、しだいに腎臓機能が低下し短命なことがわかっていますが(図1)、のう胞ができるようすを追うことで、ヒトの多発性のう胞腎症の発症機構の解明や治療法のヒントにつながると思われます。そのほか、脂肪肝のモデルになるような突然変異系統も得られており、医療分野への応用が期待されています。一方で、メダカは、産業として重要なサンマやヒラメ、マグロ、進化上注目されているシクリッド、トゲウオなどと近縁であるため、これらの魚のゲノム解析にも今回の成果が使えると思います。

ゲノム情報を一から作り出すことも重要

ND — ゲノム解読に予算がつきにくいなかでの解読で、何を感じられましたか？

武田 — 日本はゲノムの配列よりも、ゲノム情報に基づく応用研究、例えばタンパク質の解析などに予算が多く割かれていますが、今回の私たちの試みによって、ゲノム配列の一次情報を作り出すことがいかに有意義かということを示せたと思います。

また、生物学者と情報学者が協力し合うことで、どうしたら正確なゲノム配列を得られるかといったノウハウを蓄積することもできました。研究背景の異なるメンバーが議論するのはたいへんですが、どのように問えば欲しい回答を返してもらえるかを学ぶことができ、苦しくも楽しい、よい経験になったと思っています。得られたアルゴリズムはすでにほかの研究にも使われており、私の現在の研究でも森下先生に協力していただいています。ゲノム解読は国際競争になってしまうことが多いのですが、メダカは例外的に日本独自で解読できたことは幸運でした(一部のみドイツと共同で解読⁴)。おかげで、世界の目を気にせず、のびのび研究できました。

ND — 今後は、日本や世界でどのような研究が期待されるのでしょうか？

武田 — メダカは、日本の国家プロジェクトである「ナショナル・バイオリソース・プロジェクト」でも採択されてきており、全国で確立された300に及ぶ突然変異体系統の収集とゲノム情報との統合が進みつつあります。メダカの全ゲノム情報が得られたことで、今後は日本のみならず、世界中で突然変異体の解析と変異遺伝子の同定が大幅にスピードアップすることになるでしょう。進化や多様性の解明という点では、メダカの近縁種のゲノムをおおざっぱに読み、メダカのゲノム構造と比較することでさまざまなことがみえてくると思います。また、ポリプテルスなどの原始的な魚類のゲノム情報も必要になると思われます。メダカは絶滅するのではないかなどともいわれますが、実にタフな生き物です。田を再び小川と結ぶ工夫をすれば、また繁殖してくれると思っています。私自身はメダカを中心にゼブラフィッシュなども一部使うことで、研究を進めたいと考えています。

ND — ありがとうございます。 ■

聞き手は西村尚子 (サイエンスライター)

*1 階層的ショットガン法と全ゲノムショットガン法
どちらもDNAを切断して断片化し、各断片のコピーを作ったうえで塩基配列を読み取り、配列の重複部分をたよりにコンピューターでつないでいく方式。階層的ショットガン法では、比較的大きな断片を用意し、各断片のゲノム上の位置をあらかじめ調べたうえで配列を読むのに対し、全ゲノムショットガン法ではランダムに断片化してひと続きの配列に組み立てる。全ゲノムショットガン法のほうが、時間も予算も少なくて済むが、これまでは精度の点で階層的ショットガン法にはかなわなかった。しかし最近になってシステムや技術開発が進歩し、全ゲノムショットガン法でも高精度の配列データを得られるようになってきた。

1. Kasahara, M. et al. *Nature* **447**, 714-719 (2007)
2. Kimura, M. et al. *Mechanisms of Development* **121**, 915-932 (2004)
3. Horikawa, K. et al. *Nature* **441**, 719-723 (2006)
4. Sasaki, T. et al. *Genomics* **89**(1), 124-133 (2007)