

染色体遺伝子検査の 分かりやすい説明ガイドライン Ⅲ



独立行政法人福祉医療機構長寿社会福祉基金(一般分)平成20年度助成金事業
介護予防のためソーシャルワーク従事者等への予防や判断情報伝達・知識の向上事業

平成21年3月1日
日本染色体遺伝子検査学会

第1章 遺伝子の理解が地球と生き物を守る

メダカから学ぶヒトゲノムの謎と医療へのインパクト

清水信義（慶應義塾大学名誉教授，慶應大先端研 GSP センター）

● はじめに ―ゲノム・遺伝子とは―

私は、この 20 年余り、生命科学の未踏の領域であったヒトゲノムを研究テーマとして、その解明を目指してきました。言い換えれば、ヒトとは何かを科学的に理解するための基盤を確立することに尽力してきました。さらに、ヒト以外の生物のゲノムを学びそれと比較することによって、遺伝子やタンパク質の祖先型を知り、それらが永い進化の過程で多様化し、さまざまな生物を創造する原動力となってきた様子を把握できるようになると信じて研究を続けています（図 1）。

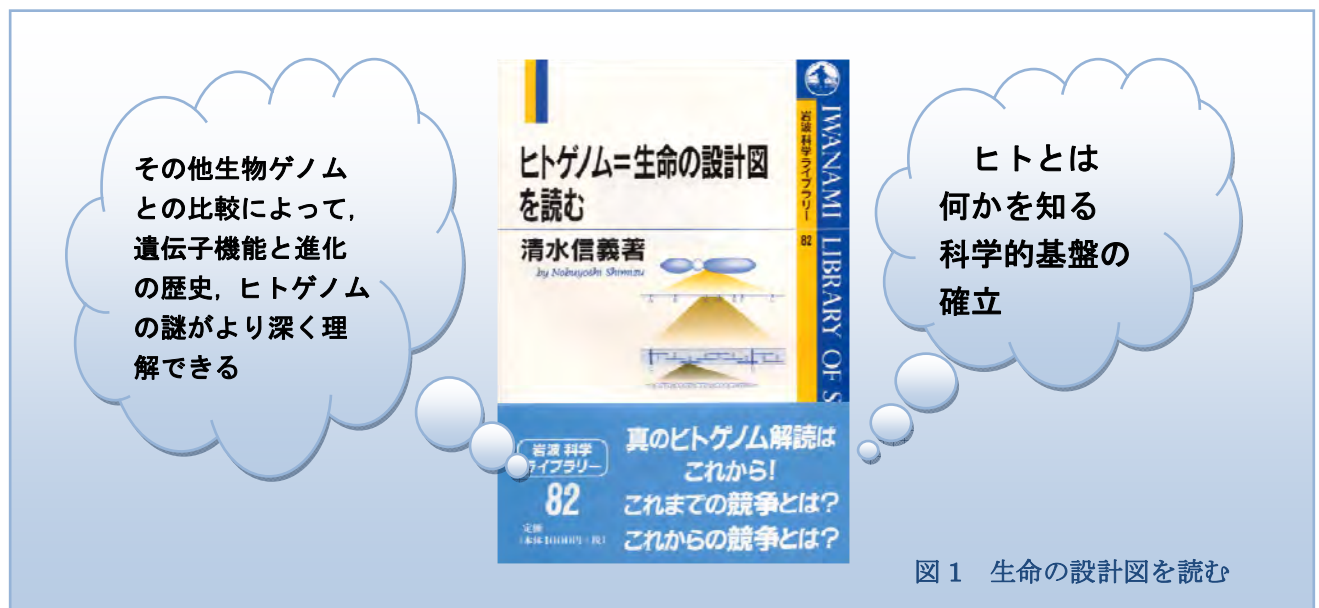


図 1 生命の設計図を読む

そもそも、ゲノム(Genome)とは、総じて生物の設計図のことをいうが、たくさんの遺伝子(Gene)が染色体(Chromosome)の上に並んでいる様子を想定し、それら 2 語をつないで作られた遺伝学の専門用語です。遺伝子の実体はおおむね DNA という化学物質であり、ヒトの身体の臓器を構築しているさまざまな細胞の核に含まれる染色体の主要な構成成分です（図 2）。DNA は糖とリン酸から成る長い鎖にアデニン(A)、シトシン(C)、グアニン(G)およびチミン(T)という 4 つの塩基が連綿と並んでできています。その塩基の並びの 1 区画が 1 個の遺伝子の単位として基本的な生命情報を蓄積しています。ヒト染色体の DNA は、電子顕微鏡で観察するときわめて長い糸状の分子で、環状では無く直線状です。1 個の細胞には 46 本の染色体（1 番～22 番の常染色体が 2 セット+2 本の性染色体 XY または XX）があり、それら染色体 DNA の端と端を全てつなぐと約 2m の長さになります。

ヒトの身体は 60 兆個の細胞で構築されているといわれているが、それぞれにきわめてコンパクトに納められています (図 3) . 遺伝子 DNA に傷がつく (塩基配列が変化すると、多くの場合病気を発症します. 一方、細胞にはミトコンドリアという小器官が複数存在しますが、その中には小さな環状の DNA が詰まっており、約 50 個の遺伝子を担っています. 核の染色体にある約 23,000 個の遺伝子に比べると圧倒的に少ないが、これらの遺伝子 DNA に傷がついても、やはり種々の病気を発症します.

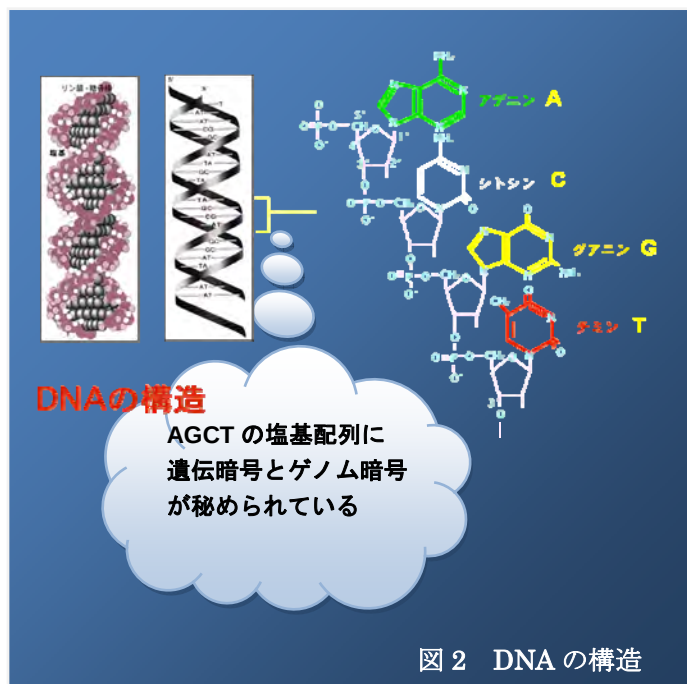


図2 DNAの構造

46本ある染色体の半分のセットは父親から、残り半分のセットは母親から由来しており、遺伝の基本になっています. 遺伝といえ、色盲や血友病など 5,000 に近い病気が知られていますが、顔・形や背丈、髪の毛の色や硬さ、つむじの巻き方、さらに耳垢の湿乾なども遺伝します. このようなヒトの遺伝の根源は設計図・ゲノムに秘められており、近年その実体としてのゲノム情報が塩基配列レベルで明らかにされつつあります. それに伴って、病気の原因遺伝子を診断や、その結果に基づいて治療の方針を決定、遺伝子治療の適用などが試みられています. さらに、ゲノム情報に基づいた治療薬の開発や予防医学の実践が可能になってきています.

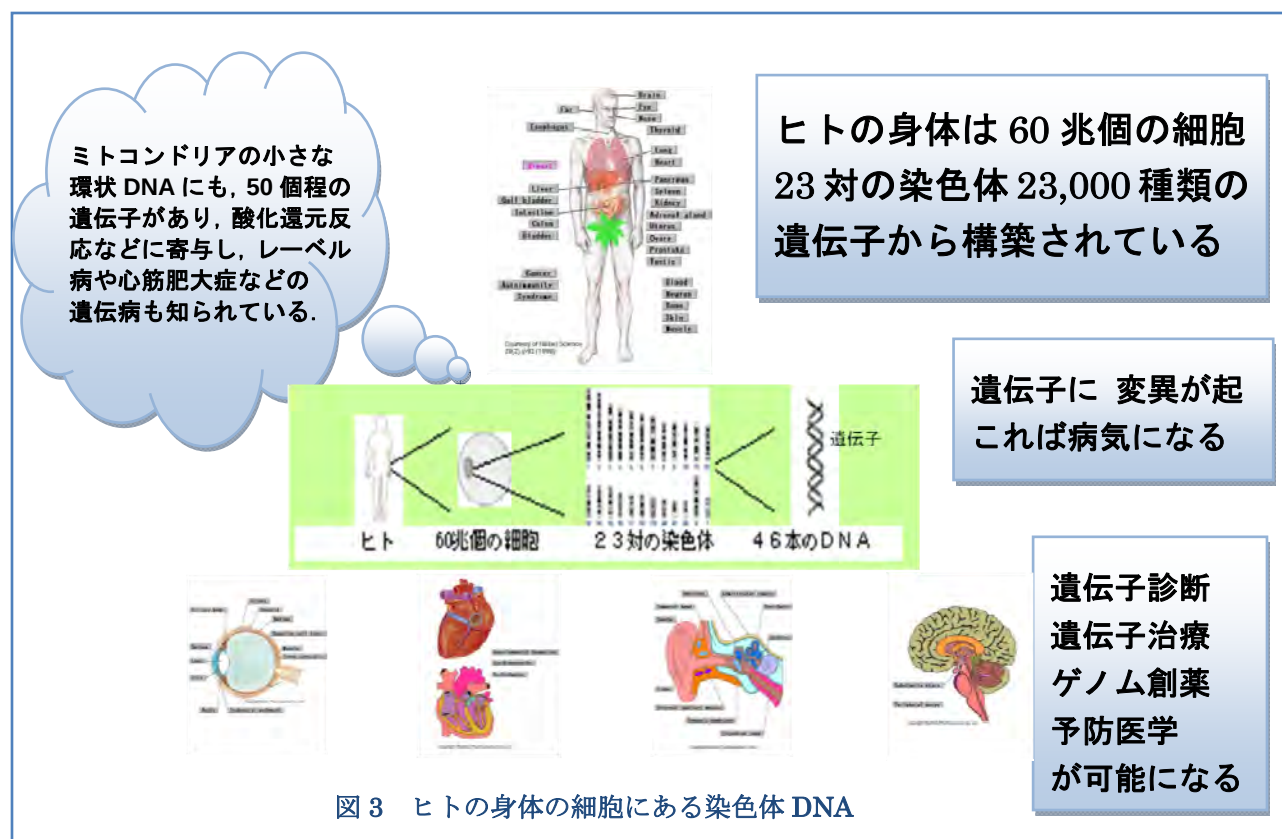
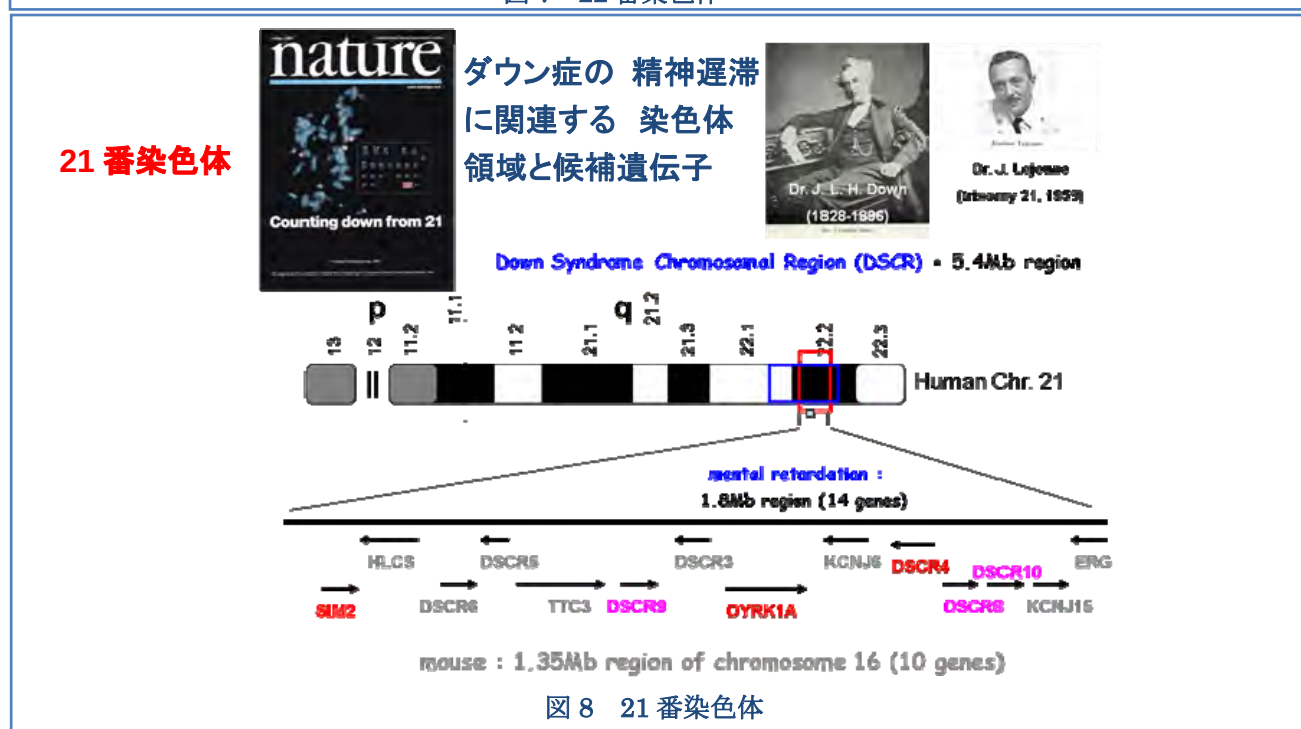
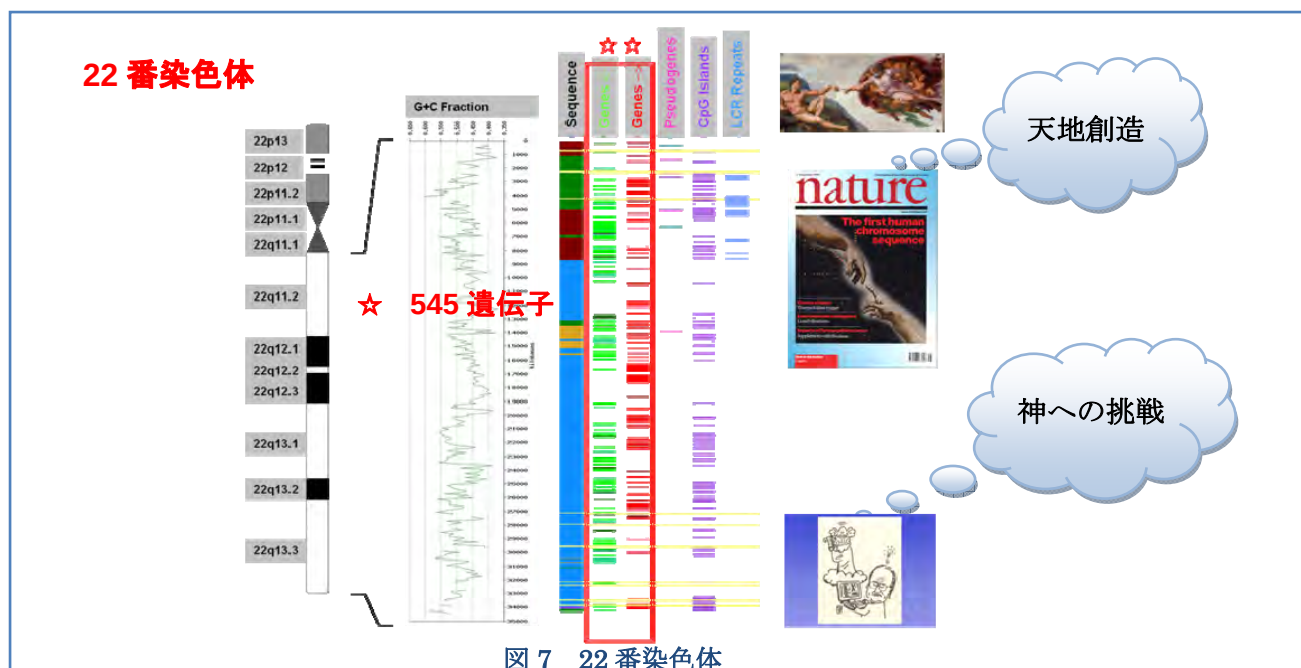


図3 ヒトの身体の細胞にある染色体DNA

遺伝子と遺伝子の間にはいつも大小のスペースがあり、驚くべきことに、いわゆるタンパク質をつくるための遺伝子情報（遺伝暗号）はゲノム 30 億塩基のわずか数%にすぎないということが見いだされました。遺伝子以外の膨大な量の塩基配列の意義は未だ不明な部分が多いが、私はそこに秘められた未知の情報を「ゲノム暗号」と称してより深く追究すべきだとがんばっています。

我々は 1999 年の暮れに、世界で初めてヒト 22 番染色体 3,400 万塩基の解読を完了し、545 個の遺伝子の存在と染色体のさまざまな特徴を、塩基配列レベルで詳細に記載した論文を発表しました（図 7）。さらに、2000 年の 5 月には、21 番染色体についても国際協力で完了しました。意外なことに、21 番は 22 番染色体とほぼ同じ大きさですが、そこに存在する遺伝子はわずか 300 余りでした。



2003 年には、ヒトゲノム解読完了が公式に宣言されましたが、実際には 2006 年まで、染色体ごとの詳細な解読結果が次々と全てのヒト染色体に達するまで論文発表されました。今では、その膨大なゲノム情報は国際的なデータベースに納められ、インターネットを介して世界のだれでも参照できるようになりました。

この間、さまざまな病気の原因遺伝子が発見されました。我々が担当した 22 番染色体だけでも、30 余の遺伝子の変異がすでに特定の代謝疾患やがんの発症と関連付けられています。また、21 番染色体はダウン症との関連で広く注目されてきましたが、精神遅滞を含む多彩な症状のそれぞれに関与する遺伝子が特定領域に局限されています（図 8）。さらに、我々はゲノム解析と並行して、病気の家系分析も行ってきましたが、その成果としてパーキンソン病、緑内障、難聴や自己免疫疾患などに関する原因遺伝子を次々と発見し、それぞれの発症機構を分子レベルで追究しています。

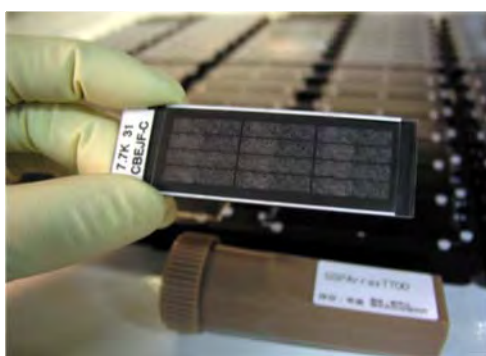


図 9 ヒト BAC マイクロアレイ
GSP-Array7700

（独自の解析ソフト GSP-Analyzer を用いる）
7718 種類の DNA セグメントが 3 通りスポットされている

そもそもゲノム解析を進めるに当たって、我々は、日本人由来の染色体 DNA から BAC クローンのライブラリーをまず作製しました。それをマッピングの手法で選抜して、個別に 10～15 万塩基の配列を決め編集するというきわめて面倒な解読作業を行いました。この BAC ライブラリーは病因遺伝子探索にも有効に使いました。最近では、BAC クローンをスライドガラス上に 7,718 種類ずつ 3 通りスポットした自前の BAC マイクロアレイを作製することに成功し、遺伝子診断やゲノム不安定性の研究に活用しています（図 9）。

ヒトゲノムは基本的には一生の間変化しない安定なものですが、がんなどの状況下では、かなり変化を受けます。このゲノム不安定性の実体、すなわちどの染色体のどの領域の DNA セグメントが増幅あるいは消失しているかという現象 copy number variation(CNV)は、BAC マイクロアレイで解析することができます（図 10）。がん細胞で増幅したオンコジーンや、消失したサブプレッサージーンなどを検出できるのです。また、BAC クローンは FISH 法の重要なプローブにもなります。現在、全ヒトゲノムをカバーできる約 20 万もの BAC クローンをストックしています。日本人由来の BAC クローンですのでさまざまなメリットがあります。



ピークに対応する主要な遺伝子

- | | |
|----------------|---------------------------|
| 1) <i>FHIT</i> | 6) <i>EGFR</i> |
| 2) <i>RB1</i> | 7) <i>c-myc</i> |
| 3) <i>p53</i> | 8) <i>CCND1</i> |
| 4) <i>NF2</i> | 9) <i>c-fos</i> |
| 5) Y 染色体 | 10) X 染色体 (A431 は XX のため) |

図 10 CNV の BAC マイクロアレイ解析

● ヒトゲノムの個人差

ヒトゲノム 30 億塩基の配列には個人差があります。約 1,000 塩基に 1 個の頻度で他人と違いがあります。この SNPs(スニップス)と言われる 1 塩基の多型が、現在、医療に活用できると注目されています(図 11)。約 0.1%の相違であれば、ヒトゲノム中には約 300 万カ所で、他人と塩基配列が

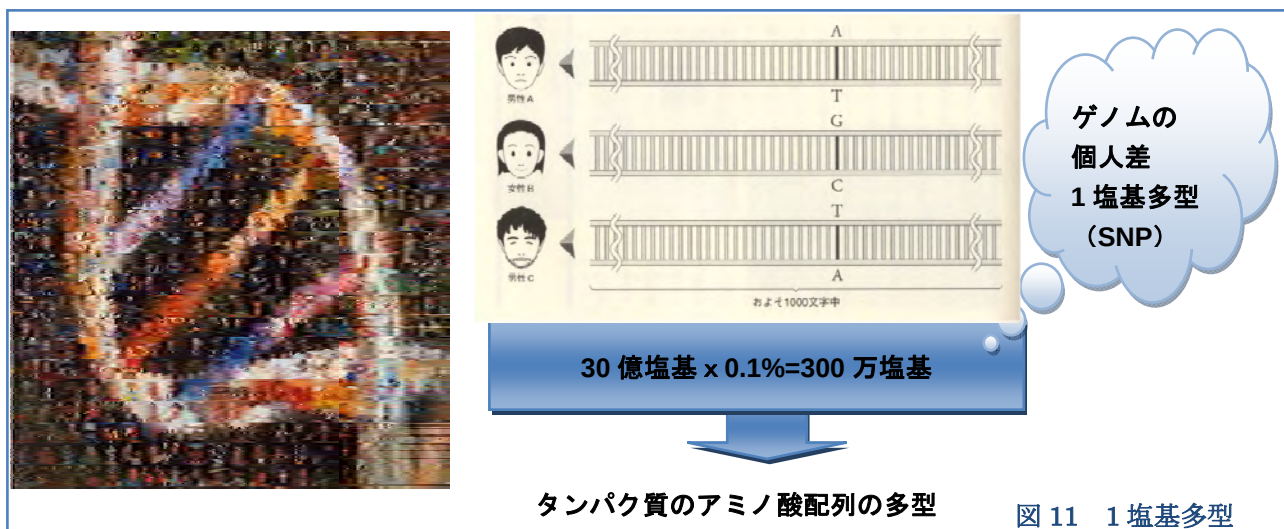


図 11 1 塩基多型

違うことになります。つまり、地球上に存在する 60 数億の人間が、1 卵性双生児を除いて、同じ塩基配列を持っていることは無いといえるほどです。この前提に立って、DNA 塩基配列による個人鑑定などの法医学が盛んになっています。

しかし、SNPs がゲノム中の遺伝子の塩基配列に該当し、さらにタンパク質のアミノ酸配列を変えて機能に影響する確率はそれほど高くありません。ところが、近年、生活習慣病、あるいは病気のかかりやすさや薬の副作用などと SNPs の相関に関する研究が盛んに行われ、一部は医療の現場

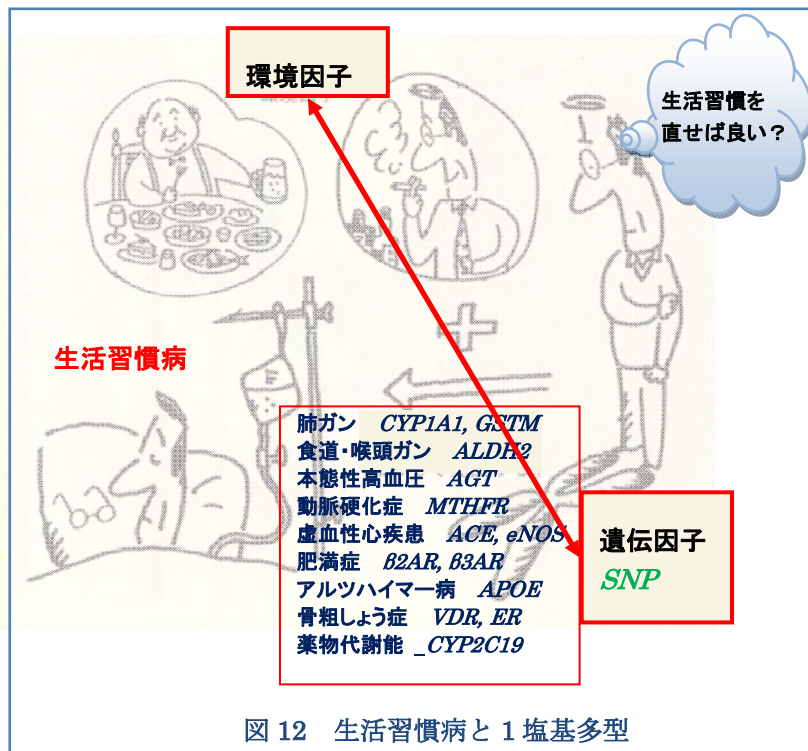


図 12 生活習慣病と 1 塩基多型

で使われ始めています。しかし、それらの相関を示すエビデンスの信頼度は高く無く、有効であるかあまり確証はありません。費用対効果のバランスも無視できません。特に生活習慣病の場合、現時点では、生活習慣に気をつけることが最も大切な予防法だと思っています(図 12)。それでもおそらく、今から 10 年後には、信頼できるエビデンスも豊富になるでしょうし、30 億の塩基配列を瞬時に安価に決定出来るような画期的な技術も開発されるでしょうから、そうなればゲノム DNA 診断の適用範囲は測りしれないほどの広がりを見せるでしょう。

● ゲノムスーパーパワーとは

地球上の生き物は、動物に限ってみても、プランクトンから人間まで千差万別であることに気がつきます。この多様性は系統樹に示されるように、進化的にはある祖先型があり、それが何万年、何億年という長い年月を経て、次第に変貌し枝分かれして多様性を増してきたことが伺えます。従って、この地球に存在する生き物はすべて進化の産物であり、その頂点に我々人間がいるのだということを再認識する必要があります。その場合、各生物の設計図はゲノムでありその改変によって新しい種が誕生してきたのです。一方、どの生物にも他の生物には無い特有の能力（特徴）、特にヒトが持っていない能力を備えもっており、その情報はゲノムに秘められています。生物の多様性をゲノムという観点から探求することこそ、ゲノムサイエンスの醍醐味です。

このように生物の多様性は姿、形だけでなくしばしば不思議な能力に現れています。例えば、ミミズは土壌の重金属を浄化しますし、煎じて飲めば薬効があります。カブトムシやカエルは驚異的な抗菌作用を持ちます。ミツバチは高度な協同社会を組織しています。タコはまれに見る自虐性、攻撃性を持ち、コアラやパンダはユーカリの葉や熊笹を好む粗食家ですが立派に育ちます。このように、生物の持つ固有の驚くべき能力は枚挙に暇がありません。それら生物固有の超能力はすべてゲノムにその情報が秘められているに違いないと考え、私はそれらをゲノムスーパーパワー(GSP:ゲノム超能力)と呼んでいます(図13)。



を命ずる遺伝子が作るタンパク質により調節されていることがすでに判っています。人間の臓器は対称性を示すものもありますが非対称性の場合が多い。このような非対称性を起こすメカニズムもゲノムスーパーパワーの1つであり、その探索研究はますます面白くなると思っています。さらには、海の哺乳動物イルカはまさに驚異的なゲノムスーパーパワーを持っています。形は魚であり、知能は霊長類に匹敵し、高速で泳ぐし、聴覚として4キロ先の標的を察知する超音波センサーを使い、睡眠は余りとりません。人間など他の哺乳動物と違って体毛が生えていません。我々は5~6年前からイルカのゲノム研究も手掛けていますが、例えば毛が無いという点では、イルカは人間と同じ毛を作る遺伝子をいくつも持っているが、全て機能しない形（偽遺伝子）になってしまっていることを見つけています。