

総説

類人猿ゲノム計画

斎藤 成也

国立遺伝学研究所・進化遺伝研究部門

モデル生物のゲノムから近縁ゲノムへ

近年、ヒトをはじめとして、マウス、ラット、ウシ、フグ、ゼブラフィッシュ、ショウジョウバエ、エレガンス線虫、シロイヌナズナ、イネ、トウモロコシなど、さまざまな多細胞生物のゲノム計画（ゲノムの塩基配列を決定すること）が急速に進められている。特にヒトゲノムは、30億塩基対という巨大さにもかかわらず、米国と英国を中心として、日本・中国も加わった公的研究機関の国際チームでゲノムの塩基配列が決定されており、draft sequence（草稿配列）と呼ばれる比較的短い配列の集合はすでに90%近くが終了している。21番と22番染色体は、その大部分がすでに決定され発表されている（Dunham *et al.*, 1999; Hattori *et al.*, 2000）。一方、私企業である米国のCelera Genomicsも独自にヒトゲノムの配列決定をおこなっており、データが公開されていないので真偽はさだかではないが、すでに大部分を決定したと宣言している。いずれにせよ、この1～2年でこれらがつなげられた本当の意味でのゲノム配列が決定されると予想されている。

これらゲノム計画が進められている生物の大部分は、従来生物学でモデル生物として多数の研究が蓄積されてきたものである。それらのゲノム解析は、哺乳類、脊椎動物、動物、植物などの各大分類群に共通の特徴を抽出しようとする目的のもとに行なわれている。しかし、この考え方には問題がある。今年になってキイロショウジョウバエゲノムの大部分の塩基配列が決定されたが、この

ゲノムにはショウジョウバエのグループ独自の遺伝子もあるだろうし、逆にショウジョウバエゲノムへの進化過程で失われた遺伝子群もあるだろう。このため、キイロショウジョウバエゲノムが動物ゲノムの代表だと結論するのは早計である。当然のことながら、ある大分類群の共通性を抽出するには、そのグループのなかで分岐していった複数のゲノムを比較する必要がある。

この意味で、現在大規模に行なわれているゲノム計画は、巨大な生命の進化樹のなかの「点」としてのモデル生物についてのみ解明が進んでいるに過ぎない。現状はこれらの点が細い「線」でつながっているだけである。この第一段階のあとには、当然各生物群の特徴を「面的に押さえる第二段階が来る。それは、生物進化の過程で徐々に蓄積していった各生物系統の「独自性」を調べ上げてゆくことである。この独自性こそ生命の多様性の根元であるが、その解明には近縁種間の詳細な比較が必要である。これは、種の独自性を与えている種固有の遺伝的変化を知るためには、その種の遺伝情報だけでなく、近縁種の遺伝情報を調べて比較する必要があるからである。

ヒトの独自性を決定する遺伝子

特にヒトの場合、その独自性はすなわち「人間とはなにか」という問題である。これは人類学の中心課題であるが、人類学のみならずさまざまな生物学の分野で追求されてきた大問題である。ヒトゲノムの塩基配列の中には、必ずやヒト化（ホ

ミニゼーション)によって生じた人間の独自性を規定する遺伝子の変化の証拠が残されているはずである。そのなかには、長期の直立二足歩行を可能にした骨盤などの形態変化、犬歯の縮小や歯列弓形態の変化、眉上隆起の退化、体毛の減少、ペニスの巨大化、母指対向性、手足と胴体の比率の変化などのマクロレベルでの形態であったり、発情期の消失などの生理学的性質、そしてもちろん言語能力をはじめとする脳機能の発達を促した遺伝子の変化もあるだろう。このようなヒト化を特徴づける遺伝子の変化が解明されれば、人類学・霊長類学をはじめとする生物学分野のみならず、社会科学・人文科学にも大きな影響を与えることは、まちがいない。

ヒト化を特徴づける遺伝子の変化を、このように他のどの生物とも異なる人間だけの特徴と定義すると、そのような遺伝子の変化を発見するのは、ヒトゲノムだけを調べていたのでは不可能である。必ず他の生物、とりわけ系統的にヒトに近縁なチンパンジー、ボノボ、ゴリラ、オランウータン、テナガザルという類人猿との比較が必須である。そうしてはじめて、もっともヒトに近縁なチンパンジーとの共通祖先から別れた後の、500~600万年余にわたる人類固有の進化系統で蓄積した遺伝子変化を浮かび上がらせることができる。

しかし、ヒトゲノム計画の急速な進展に比べると、類人猿のゲノムはおろか遺伝子研究そのものが、著しく立ち後れている。表1に、今年1月と4月に公開されたDDBJリリース40と41に基づく、ヒト上科の塩基配列データの統計を示したが、ダントツのヒトに比べて、類人猿の塩基配列決定数はきわめて少ない。かろうじてチンパンジーが全生物種のトップ100位に顔を出しているだけである。またこの中には、最近急速にデータが発表されているミトコンドリアDNAのDループ領域や、MHC領域の多数の対立遺伝子のデータがかなりの割合を占めており、これらの重複を取り去ると、ゲノムの配列で解明されているのは、もっとも研究が進んでいるチンパンジーでも、おそらくその全ゲノムの2/10,000程度だけであろう。これら塩基配列の大部分は数kb以下の短

表1 DDBJ/EMBL/GenBank 国際塩基配列データベースで公開されたヒト上科のデータ

Rank	Organisms	Nucleotides(bp)	Entries
001	Homo sapiens	4051803427	2863636
092	Pan troglodytes	1355019	975
201	Gorilla gorilla	393870	450
255	Pongo pygmaeus	287484	369
408	Pan paniscus	159039	123
481	Hylobates lar	127132	103

Based on DDBJ release 41 (April 2000)

Rank	Organisms	Nucleotides(bp)	Entries
001	Homo sapiens	2759263037	2720458
088	Pan troglodytes	1273420	885
196	Gorilla gorilla	361382	408
279	Pongo pygmaeus	227592	264
392	Pan paniscus	154376	114
498	Hylobates lar	111996	78

Based on DDBJ release 40 (January 2000)

いものであり、例外的に長い配列として、DDBJ/EMBL/GenBank アクセション番号 AC 00658 (186,092bp) および AC 007214 (154,685 bp) がある。どちらも、ヒトで12番染色体に対応するチンパンジーの染色体上にある。これらの配列は米国ベイラー医科大学のDavid Nelsonらによって決定されたものだが、おもしろいことに、論文としては発表しておらず、公的データベース上でのみ発表している。

ところで、具体的にどのくらいの数のDNA変化が人間性を規定しているのだろうか？ 私は、1989年10月に岡山理科大学にて開催された第43回日本人類学会・日本民族学会連合大会において、「現代進化学と人類進化」と題したワークショップのなかで、「中立説と人類進化」という講演をおこなった。そこで、ヒトとチンパンジーの意味のある差について議論した。骨子は以下のとおりである。ヒトとチンパンジーのDNAレベルでの差はおよそ1.4% (Sibley & Ahlquist, 1987; Saitou, 1991) であるが、これにゲノムの総塩基数である30億個をかけると、4200万塩基対の違いになる。これらのうち、ほぼ半分がヒト独自の系統で蓄積した変化なので、結局2100万個の塩基変化が、「ヒト化」を支えているわけである。こうなると、俄然巨大な数になる。ところ

が、ヒトゲノムの95%以上は、いわゆる「がらくたDNA」だと考えられている。これらは、DNAという化学的性質は残りの5%と同一だが、「遺伝子」としての情報を載せていないとみなされている。この見方が正しければ、遺伝子はがらくたDNAという大海に散らばる群島のようなものである。とにかく、これで1/20になり、がらくたDNA以外の部分における変化は105万塩基対に減る。それでもまだまだ巨大な数である。さらにこれら「遺伝子」の上に生じたDNAの変化でも、イントロンの中での変化や、アミノ酸を変化させない同義置換などは、ほとんど表現型に影響せず、中立進化をしている(Kimura, 1983)と考えられる。きわめて独断に満ちた推定だが、表現型に大きな変化をあたえるのは、これら100万余のDNA変化の内の1%程度、つまりおよそ1万塩基対ぐらいではなからうか。

ヒトにいたる進化の過程でどのような遺伝子変化が生じたのかは、分子人類学の大きな課題のひとつであるが、かつてKing & Wilson (1975)は、タンパク質をコードしている領域ではなく、遺伝子の発現を調節している領域の変化が主なのではないかという仮説を提唱した。またUeda (1991)は、塩基置換よりも挿入欠失の方が重要な変化を与えたのではないかと考え、genome subtraction法を用いて、ヒトゲノムにだけあってチンパンジーゲノムには存在しない配列を検索した。

類人猿ゲノム計画 Silver

このような類人猿ゲノム配列を決定する研究の重要性を私はいろいろところで訴えてきたが(斎藤成也, 1995, 1997, 1998), さいわい1999年度から文部省の科学研究費補助金を受けて、「類人猿ゲノム計画」を立ち上げた。また同じく1999年度から、私が併任している総合研究大学院大学の共同研究「意識の進化に関する学際的研究」からも援助していただいている。こちらは、脊椎動物の誕生、哺乳類の誕生、ヒトの誕生という3段階におもに焦点をあてて、さまざまなレベルにおける「意識」がどのように進化してきたの

かを解明しようと言う試みである。

さらに、今年度(2000年度)になって、特定研究Cという新しい科学研究費補助金が始まり、そこにゲノム関連の4領域が設定された。そのひとつに「統合ゲノム」(研究代表者:小原雄治・国立遺伝学研究所教授)があり、ゲノム進化がその

図1

図2

柱のひとつである。さいわい、この進化関連の班に加えていただくことができ、そこから研究費を得ている。しかし、ゲノム計画はやはりある程度まとまった研究費が必要であり、今後さらなる増額が必要である。

さて、類人猿ゲノムは英語で Ape Genome, 略して Ag である。Ag は銀の元素記号でもある。そこで、銀の英語名 (silver) をこのゲノム計画のコードネームとした。雄ゴリラは壮年になるとシルバーバックといって背中が白くなるし、類人猿の研究者にとって「シルバー」という言葉はなじみ深いものなのである。すでにこの silver 計画の web サイト (<http://sayer.lab.nig.ac.jp/~>

silver/) をたちあげている。図 1 にトップページを示した。

「Silver Project の主要データベース」という項目のなかの「Silver 計画で塩基配列を決定したものを含む遺伝子」をクリックすると、遺伝子領域の一覧が出てくる (図 2)。そのひとつ、たとえば Coding region の最初にある遺伝子をクリックすると、図 3 A のような表示が現れる。この画面の末尾 (図 3 B) には、比較した塩基配列をもとにした系統樹が示されている。一方、「Silver Project の主要データベース」のなかのもうひとつの項目である「DDBJ/EMBL/GenBank にあるヒトと類人猿の塩基配列比較」をクリックすると、すでに DDBJ/EMBL/GenBank 国際塩基配列データベースに登録されている配列が表示される (図 4)。これらのうちのひとつをクリックすると、やはり図 3 と同様に、塩基配列の多重整列結果と系統樹が表示される。

なお、Silver 計画で用いている類人猿のゲノム DNA としては、東京大学理学系研究科生物科学

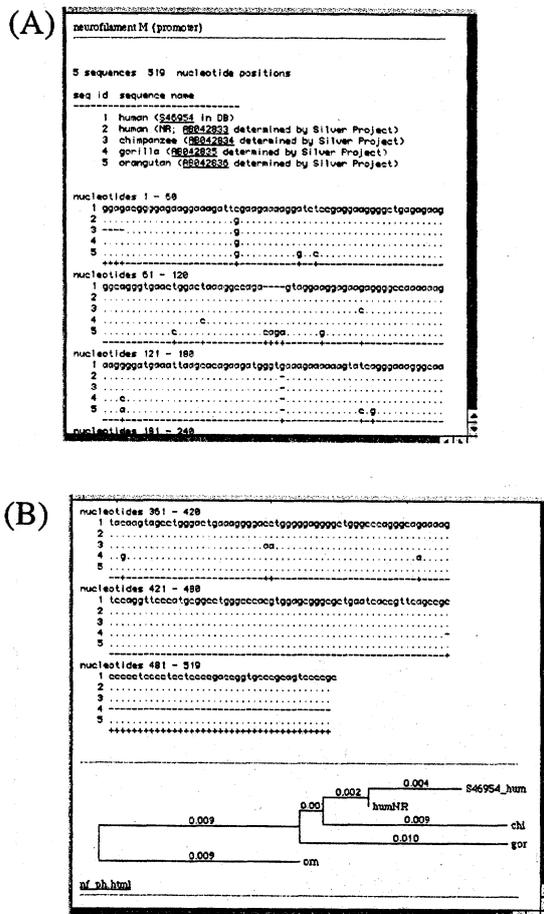


図 3 (A)(B)

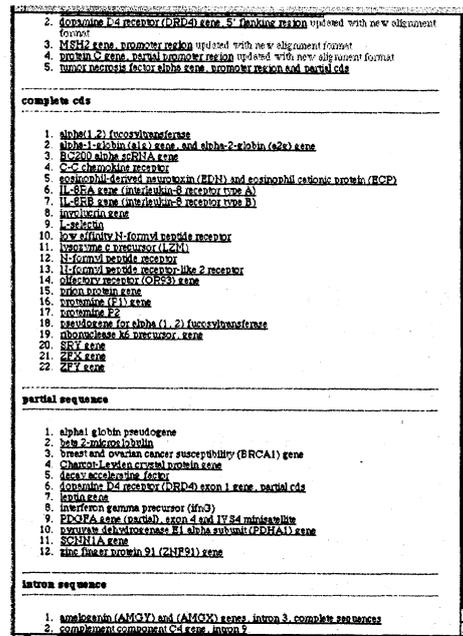


図 4

専攻の植田信太郎助教授と石田貴文助教授、京都大学霊長類研究所の竹中修教授、東京都恩賜上野動物園、三和化学熊本霊長類パークから提供していただいている。ここで紙面をお借りして関係者の方々に謝する次第である。

どのような遺伝子領域を調べるのか

我々の類人猿ゲノム計画 Silver の紹介を最近あちこちでさせていただいているが、そのときよく出る質問が「どんな遺伝子を調べるのですか」である。ヒトゲノムの塩基配列決定と同等の研究予算がすぐに使えるようになるとは考えにくいので、おもしろそうな領域を調べる、ということになるだろう。

第一に考えられるのが、脳で主として発現している遺伝子である。そこで我々は、神経伝達物質受容体遺伝子などの脳神経系で重要だと考えられる遺伝子の一部について、タンパク質のコード領域およびプロモーター領域の配列決定をヒトと類人猿で行なった。この研究は、主として北野誉（現在マックスプランク進化人類学研究所）が行ない、決定した塩基配列はすでに DDBJ/EMBL/GenBank 国際塩基配列データベースで公開されているし、Silver 計画の web サイトでも詳しい解析結果とともに見ることができる。このスタイルの研究は、短い配列をヒトと類人猿で比較するため、遺伝子ごとに PCR プライマーを設計する必要がある、かなり大変である。

次に、遺伝子のなかでも、血液型物質のように細胞表面に分布する分子にかかわるものは、細胞内で発現している遺伝子よりも正の自然淘汰を受けている可能性が高いと考えられる。これは、細胞表面は外来の細菌やウイルスの攻撃にさらされやすいという外的要因と、多細胞生物の場合他の細胞組織との相互作用という内的要因の双方が考えられる。われわれは、ここ数年間にわたって ABO 式血液型遺伝子の研究（たとえば Saitou and Yamamoto, 1997）および Rh 式血液型遺伝子の研究（たとえば Kitano & Saitou, 1999）を行ってきた。そこで、ABO 式血液型については特に霊長類における進化を詳細に解明すべく、

さらに研究を続けている。この研究の一端については、本特集の別稿で野田令子が解説しているので、それをご覧いただきたい。

もうひとつ、われわれに興味があるのは、ヒトと類人猿の形態差を生じさせている遺伝子の差である。これを知るための第 1 歩として、現在 HOX クラスター A の配列決定を、金衝坤 (Kim Choong-gon) を中心に進めている。近い将来、他の HOX クラスターについても配列決定を進める予定である。

ひとつの目標としては、これら興味深い領域の塩基配列決定を含めて、チンパンジーゲノムの 10% を明らかにすることである。短い遺伝子領域によっては異なるパターンがあるものの (Satta *et al.*, 2000), ゲノム全体から見ればチンパンジー (およびボノボ) がヒトに系統的にもっとも近いのは確立していると考えられる。10% といっても 3 千万塩基あるので簡単ではないが、BAC ライブラリーなどを用いれば、配列決定の単価も下がり、決定に要する時間もずっと短縮するだろう。ヒトゲノムとチンパンジーゲノムのこれら 10% の比較によって興味深い DNA 領域を絞り込み、それらについてはさらにゴリラとオランウータンについて配列決定を行なうという、二段構えの計画である。

海外における類人猿ゲノム研究

海外、特に欧米におけるゲノム研究はどのような展開を見せているか、少し概観しておこう。米国では、自然人類学の研究者を中心に、「ヒトゲノム進化計画」の重要性がここ数年来叫ばれているが (McConney, Goodman, 1997; Gibbons, 1998; MaConney *et al.*, 2000), まだ研究費の獲得にはいたっていないようである。今年 2000 年 4 月にテキサス州 San Antonio で開催された米国自然人類学会の年次大会では、Morris Goodman が世話人となって「Reconstructing primate phylogeny and human evolution in the age of genomic exploration」というタイトルのシンポジウムが開催されたが、全体として大規模なゲノム計画の必要性を強調するトーンが強

かった。

一方、欧州では、1998年にドイツのライプツヒヒに設立されたマックスプランク進化人類学研究所の Svante Pääbo のグループは、すでにチンパンジーとボノボの X 染色体 10 kb 余を多数個体で配列決定し、種内変異を調べている (Kaessmann *et al.*, 1999)。また動物園で死亡したチンパンジーの脳組織から RNA を抽出し、脳で発現している RNA の cDNA 配列決定を大規模に行なう計画である。この意味で、類人猿のゲノム研究では、現在のところ日本と欧州が米国に先んじていると言えよう。

類人猿の保護・保存との関係

世代時間の短い生物とは異なり、類人猿はヒトと同じように長期間生き続ける。またヒトにこれだけ近いことから、実験が終わったら処理するというのも倫理上できない。このことだけからも、実験的類人猿研究が非常に困難であることがおわかりになると思う。さらに拍車をかけるのは、野生状態における類人猿が絶滅に向かっていく状況である。狭義のゲノム研究はゲノム塩基配列の決定であるが、広義には塩基配列という遺伝子型と表現型の対応付けをすることまで含まれる。これはまさにこれまでの遺伝学が行なってきたことである。さまざまな表現型を知るためには、生きた類人猿が必要である。ワシントン条約によって類人猿が国境を越えにくくなったために、特に我々日本の研究者は、日本国内の類人猿の今後に眼を配らなければならない。さいわい、すでに国内の類人猿の保護については全国組織ができていく (たとえば、吉原, 1999)。また、大型類人猿に限られてはいるが、国際的な組織として SAGA (Support for African/Asian Great Apes) がある。今後、われわれ類人猿ゲノム研究者は、もっとこれら類人猿の長期的な飼育・保護活動に眼を向けて行く必要があるだろう。

引用文献

Dunham I *et al.*, 1999: The DNA sequence of human

- chromosome 22. *Nature* 402: 489-495.
- Gibbons A 1998: Which of our genes make us human? *Science* 218: 1432-1434.
- Hattori M *et al.*, 2000: The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 405: 311-319.
- Kaessmann H, Wiebe V, Pääbo S 1999: Extensive nuclear DNA sequence diversity among chimpanzees. *Science* 286: 1159-1162.
- Kimura M 1983: *The Neutral Theory of Molecular Evolution*. Cambridge University Press, Cambridge.
- King M C, Wilson A C 1975: Evolution at two levels in humans and chimpanzees. *Science* 188: 107-116.
- Kitano T, Saitou N 1999: Evolution of the Rh blood group genes has experienced gene conversions and positive selection. *J. Mol. Evol.* 49: 615-626.
- McConney E H, Fouts R, Goodman M, Nelson D, Penny D, Ruvolo M, Silela J, Stewart C B, Varki A, Wise S 2000: Proposal for a human genome evolution project. *Mol. Phyl. Evol.* 15: 1-4.
- McConney E H, Goodman M 1997: A human genome evolution project is needed. *Trends in Genetics* 13: 350-351.
- Saitou N 1991: Reconstruction of molecular phylogeny of extant hominoids from DNA sequence data. *Amer. J. Phys. Anthropol.* 84: 75-85.
- 斎藤成也 1995: 人間・遺伝子の全容解明をめざすヒトゲノム計画. アエラムック『人類学がわかる』, 朝日新聞社, 東京, pp. 77-81.
- 斎藤成也 1997: 遺伝子は35億年の夢を見るーバクテリアからヒトの進化までー. 大和書房, 東京.
- 斎藤成也 1998: 人類進化. アエラムック『生命科学がわかる』, 朝日新聞社, 東京, pp. 40-43.
- Saitou N, Yamamoto F 1997: Evolution of primate ABO blood group genes and their homologous genes. *Mol. Biol. Evol.* 14: 399-411.
- Satta Y, Klein J, Takahata N 2000: DNA archives and our nearest relative: The trichotomy problem revisited. *Mol. Phyl. Evol.* 14: 259-275.
- Sibley C G, Ahlquist J E 1987: DNA hybridization evidence of hominoid phylogeny: Results from an expanded data set. *J. Mol. Evol.* 26: 99-121.
- Ueda S 1991: Human genome and human evolution. In: Osawa, S., Honjo, T. (Eds.), *Evolution of Life*. Springer-Verlag, Tokyo, pp. 429-438.
- 吉原耕一郎, 1999: 日本のチンパンジーの現況: 国内血統登録から. 霊長類研究 15: 267-271.

(Summary)

Ape Genome Project

Naruya SAITOU

Laboratory of Evolutionary Genetics, National Institute of Genetics

Nucleotide difference between human and chimpanzee, the closest living organism to human, is about 1.4%. Therefore, half (0.7%) of this difference accumulated after the human lineage diverged from the chimpanzee lineage. All the genetic changes responsible for "humanness" must reside in those differences.

Human genome consists of about 3 billion nucleotides, thus the 0.7% difference is tantamount to 21 million nucleotide changes. Although 95% of the human genome can be considered as junk DNA, we still have ~1 million nucleotide changes located in nonjunk DNA. How many changes are really responsible for creating humanness in those changes? Our very rough guess is only 10,000.

Draft human genome sequences will be completed within a year or so. It is now the time to sequence ape genomes so as compare them with human

sequences nucleotide by nucleotide. Because we are interested in the changes which occurred in the human lineage, we should compare not only chimpanzee but also gorilla and orangutan. We can pinpoint human-specific changes after multiply-aligned those ape and human sequences by applying maximum parsimony principle.

We just started this kind of sequencing "Ape genome" (Ag = silver) by picking up interesting part of the human genome sequences. PCR primers are made based on those sequences, and corresponding orthologous DNAs are amplified for apes, followed by direct sequencing. The determined nucleotide sequences were submitted to the DDBJ/EMBL/GenBank International Nucleotide Sequence Database, and are also be available through web site of this project, as follows: <http://sayer.lab.nig.ac.jp/~silver/>.

斎藤成也 国立遺伝学研究所
〒411-8540 三島市谷田 1111

Naruya SAITOU Laboratory of Evolutionary Genetics, National Institute of Genetics
1111, Yata, Mishima, Shizuoka, Japan
e-mail: nsaitou@genes.nig.ac.jp