

特集：霊長類研究の現状と今後の展望

霊長類のゲノム計画

齋藤 成也

共通性から独自性の生物学へ

近年、さまざまな生物のゲノム塩基配列決定が進められている。特にヒトゲノムは、米国・英国・日本の国際チームでゲノムの塩基配列が急ピッチで決定されており、来年には全ゲノムのほぼ全貌が明らかになるだろう。その中でも、日独チームによって21番染色体の塩基配列がほぼ完全な形で最近決定されたこと¹⁾は、日本のヒトゲノム計画の特筆すべき成果である。

現代の遺伝学は、多くの生命現象に共通のものを見いだそうという方向から、ある生物や生物群を特徴づける遺伝子の発見に転換しつつある。モデル生物を中心に行われているこれまでのゲノム計画が、真核生物、動物、脊椎動物といった広範囲な生物群に共通する遺伝子の特徴を発見しようとしてきたのに対して、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」を調べ上げていくことが、ゲノム計画の第2段階となるだろう。

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（進化的に系統の近い生物）のあいだ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变化を知るためには、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。

なかでも、我々ヒトという生物種の独自性は特別興味深いものである。ヒトは霊長類に属しているので、この意味でヒト以外の霊長類のゲノム計画は重要である。

ヒトゲノム特異的变化を推定するには

では、ヒトにいたる進化系統における遺伝子の独自な進化を知るには、具体的にどうしたらよいのだろうか。ヒトにもっとも近い種はチンパンジーであるが^{2,3)}、それとの共通祖先Xから分岐したあとの、ヒトの独自な進化は、チンパンジーのゲノム配列を調べることによってはじめて知ることができる。しかしそれでもまだ不十分である。我々は現生種であるヒトとチンパンジーのゲノム配列しか知ることができないので、図1のようにヒトがA、チンパンジーがTであった場合、違いの生じた方向はわからない。

ところが、チンパンジーよりも少し進化的に離れている近縁種のゴリラやオランウータンについても、順系相同な遺伝子（種分化に沿って分岐した相同遺伝子）の塩基配列を決定すれば、最大節約原理（必要とされる変化を最小とする進化経路を選ぶ）によって、祖先種Xがこのサイトで持っていた塩基を推定することができる。図1では、ヒトだけが塩基Aであり、他の近縁種はみなTなので、祖

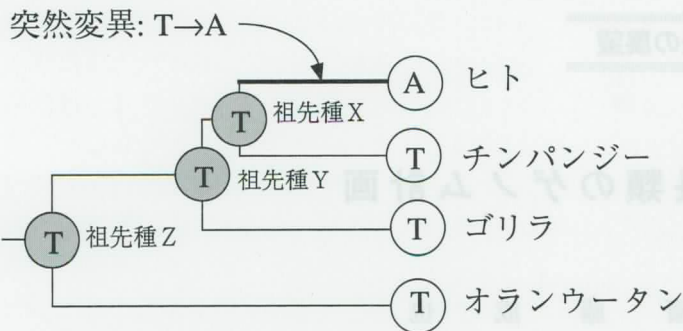


図1 最大節約原理を用いてヒトの系統で生じた塩基変化を推定する方法

先種X, Y, Zはともに塩基Tであり, ヒトへの系統が祖先種Xのところからチンパンジーへの系統と別れたあとに, TからAへの塩基置換が生じたと推定される. このような推定の精度を高くするには, 比較する近縁種はなるべく近いものを選ぶ必要がある.

ヒト化を特徴づける遺伝子の変化を発見するのは, このように, 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. しかしヒトゲノム計画の急速な進展に比べると, 類人猿遺伝子研究は著しくた

ちおけている. 図2に, 今年公開されたDDBJ⁴⁾リリース40-42に基づく, 類人猿5種の塩基配列データの推移を示したが, ヒトに比べてきわめて少ない. さらに, この中にはミトコンドリアDNAやMHC領域を中心とする多型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, ごくわずかである.

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?

ヒトとチンパンジーのDNAレベルでの差はおよそ1.4%^{5,6)}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, 4,200万個の違いになる. これらのうちの半分(2,100万個)がヒト独自の系統で蓄積した変化である. ところがヒトゲノムの95%以上は, いわゆる「がらくたDNA」であり,

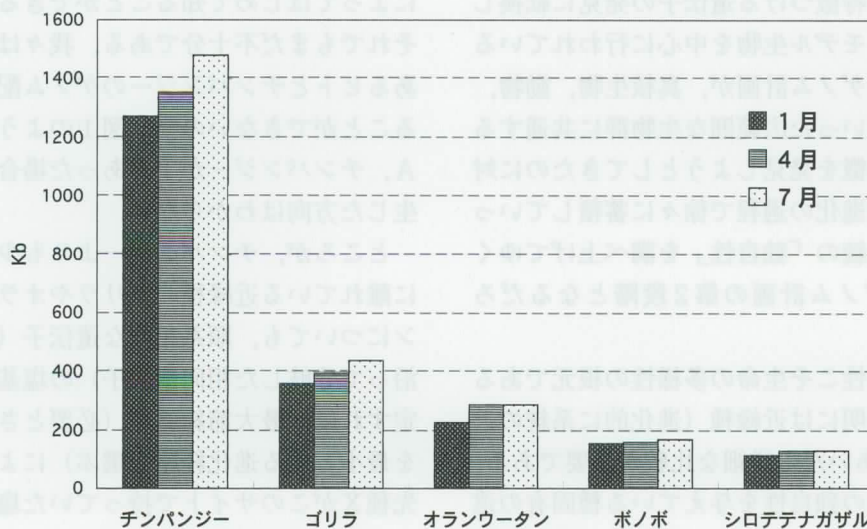


図2 DDBJ/EMBL/GenBank 国際塩基配列データベースに登録された類人猿の塩基配列データ量の推移 (2000年1月~7月)

遺伝子としての情報を持っていないと考えられている。この見方が正しければ、がらくた DNA 以外の部分における変化は 105 万個に減る。さらにこれら「遺伝子」の上に生じた DNA の変化でも、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⁷⁾をしていると考えられる。すると表現型に大きな変化をあたえるのは、これら 100 万余個の DNA 変化の内の 1% 程度、およそ 1 万個ぐらいだろうと推定している。しかしこれは決して小さな数字ではない。ヒトの独自性を与える遺伝的基盤としては十分な量ではなからうか。

類人猿ゲノム計画 Silver

これまで論じてきたように、人間の特殊性を解明するには、近縁種である類人猿のゲノム配列を決定することが必須である。そこで私達は平成 11 年度より文部省の科学研究費補助金を受け、小規模ながら類人猿ゲノム計画 (Silver 計画) を開始した。また今年度から発足した特定研究 C 「統合ゲノム」(代表: 小原雄治国立遺伝学研究所教授) にも加わったので、類人猿ゲノム計画を大きく発展させることができつつある。

類人猿ゲノム (Ape genome) を略した Ag は銀の元素記号なので、“silver” をこのゲノム計画のコードネームとした。この計画の web サイトは <http://sayer.lab.nig.ac.jp/~silver/> である。

類人猿ゲノムとヒトゲノムの塩基配列を比較したとき、おもしろそうな領域はどこだろうか。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った。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。タンパク質のアミノ酸配列の情報載せている構造遺伝子ではなく、遺伝子の発現を調節している調節遺伝子の変化が主であろうという仮説⁸⁾がかつて提唱された。プロモーターやエンハンサーといった遺伝子発現の調節領域はコード領域ではないので、その意味では両者は区別できるだろう。このような仮説のもとに、ヒトですでにプロモーターとわかっている 7 領域を含む 30 遺伝子について類人猿の塩基配列を決定した。

これらの塩基配列は DDBJ/EMBL/GenBank データベースで公開すると同時に、われわれの Website の「Silver 計画で塩基配列を決定したものを含む遺伝子」で詳しい解析結果とともに見ることができる。そのひとつ、たとえば histamine H1 receptor (神経伝達物質のひとつであるヒスタミン受容体のひとつ) の例を図 2 に示した。配列決定して DDBJ に登録されたエントリーのリストのあとに、多重整列結果が表示される (図 3 A)。最後に、比較した塩基配列をもとにした系統樹が示されている (図 3 B)。

Website の「DDBJ database にあるヒトと類人猿の塩基配列比較」には、すでに DDBJ/EMBL/GenBank データベースに登録されている類人猿の配列が表示されている。これらのおのおのについて、やはり図 2 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。このように、我々の Silver 計画の Website では、自分たち自身が決定した塩基配列だけでなく、他の研究者が決定してデータベースに登録した類人猿の配列も比較解析してその結果を示している。

我々は、ここ数年間にわたって ABO 式血液型遺伝子の研究⁹⁻¹¹⁾ および Rh 式血液型遺伝子の研究¹²⁻¹⁴⁾ を行ってきた。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遺伝

(A)

histamine H1 receptor, complete cds
updated: 9/8/00

5 sequences 1577 nucleotide positions

seq id sequence name

1 human (D14436 in Database)
2 human (SN; AB041380 determined by Silver Project)
3 chimpanzee (220; AB041381 determined by Silver Project)
4 gorilla (U1; AB041382 determined by Silver Project)
5 orangutan (oran-Po13; AB041383 determined by Silver Project)

nucleotides 1 - 60

```

1 ctgaccttactttttctctctttttctcccagggtgagccataactggcggtctcttt
2 .....
3 .....
4 .....
5 .....t.....
    
```

nucleotides 61 - 120

```

1 ggcaccaatgagcctcccaattcctctgctcttagaagacaagatgtgtgagggcaac
2 .....
3 .....
4 .....a.....
5 .t.....
    
```

nucleotides 121 - 180

```

1 aagaccactatggccagcctcccccagctgatgccccgggtggtctctgagcaactctgc
2 .....
3 .....
4 .....
5 .....c....c.....
    
```

(B)

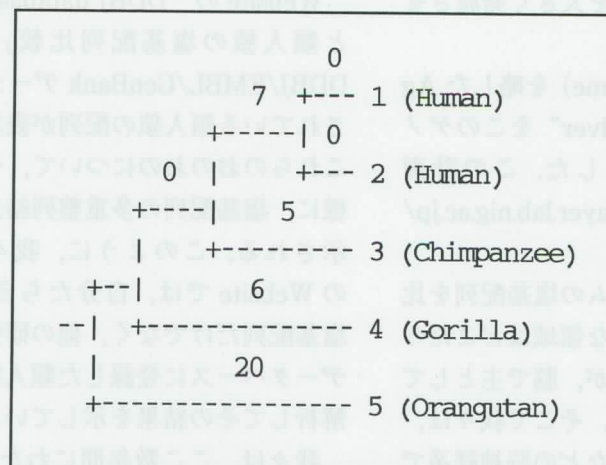


図3 ヒスタミンH1受容体遺伝子に関する Web ページ (A)配列リストと多重整列の最初の部分, (B)この遺伝子の系統樹

子は正の自然淘汰を受けている可能性がある。これは、細胞表面は外来のバクテリアやウイルスの攻撃にさらされやすいからである。そこで、ABO式血液型については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。

国内外における類人猿ゲノム研究

1998年にドイツのライプチ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 らは、チンパンジーとボノボのX染色体10 kbの塩基配列を多数個体で決定し、種内変異を調べた¹⁵⁾。このグループは、チンパンジーの様々な組織のEST配列決定もすでにはじめている。

米国では、チンパンジーゲノム計画の重要性がここ最近いろいろなところで叫ばれている^{16,17)}。それに関連するものとして、今年3月にCold Spring Harbor LaboratoryのBanbury Centerで「Great Apes: Phenotypes and Genotypes」というタイトルのシンポジウムが3日間にわたって開催され、欧米を中心に20余名が参加した。日本からは私が招待されてSilver計画を紹介した。また4月にテキサス州のサンアントニオで開催された米国自然人類学会では、霊長類遺伝学のシンポジウムが開催されたが、そこでも数名の研究者が類人猿ゲノム計画の重要性を訴えていた。

国内では、理化学研究所ゲノム科学総合研究所(和田昭允所長)のプロジェクトリーダーでもある東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターの榊佳之教授らが、ヒトの21番染色体に対応するチンパンジー染色体の配列決定を端緒として、チンパンジーの全ゲノム解読を進めることを計画している。国立遺伝学研究所(堀田凱樹所長)の私たちのグループとのあいだで、類人猿ゲノム計画に関する共同研究を行う方向で話が進んでいる。

本稿ではもっぱら類人猿に焦点をあてたが、それよりも系統的にはやや遠くなるが、世代時間が短いなどの有利な点がある旧世界猿も、ヒトの独自性を焦点に据えた比較ゲノム計画が射程にすべきであろう。さいわい、我が国にはニホンザルという旧世界ザルが生息し、これまでに生態観察や脳機能などの様々な分野について、京都大学霊長類研究所をはじめとする多数の研究の蓄積がある。この点から考えれば、ニホンザルのゲノム計画も今後取り組むべきであろう。

参 考 文 献

- 1) Hattori M et al: Nature, 405, 311-319 (2000)
- 2) Horai S, Hayasaka K, Kondo R, Tsugane K, & Takahata N: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 532-536 (1995)
- 3) Satta Y, Klein J, & Takahata N: Mol. Phyl. Evol., 14, 259-275 (2000)
- 4) DDBJ website URL=<http://www.ddbj.nig.ac.jp/>
- 5) Sibley CG & Ahlquist JE: J. Mol. Evol., 26, 99-121 (1987)
- 6) Saitou N: Amer. J. Phys. Anthropol., 84, 75-85 (1991)
- 7) Kimura M: The Neutral Theory of Molecular Evolution. Cambridge University Press, Cambridge (1983)
- 8) King MC & Wilson AC: Science, 188, 107-116 (1975)
- 9) Saitou N & Yamamoto F: Mol. Biol. Evol. 14, 399-411 (1997)
- 10) Kitano T, Sumiyama K, Noda R, Ferrell R, & Saitou N: J. Hered., 9, 211-214 (2000)
- 11) Noda R, Kitano T, Takenaka O, & Saitou N: Genes Genet. Sys., 75, 141-147 (2000)
- 12) Kitano T, Sumiyama K, Shiroishi T, & Saitou N: Biochem. Biophys. Res. Commun., 249, 78-85 (1998)
- 13) Kitano T & Saitou N: J. Mol. Evol., 49, 615-626 (1999)
- 14) Kitano T & Saitou N: Immunogenetics, 51, 856-862 (2000)
- 15) Kaessmann H, Wiebe V, & Pääbo S: Science, 286, 1159-1162 (1999)
- 16) Varki A: Genome Research, vol. 10, pp. 1065-1070 (2000)
- 17) McConkey EH & Varki A (2000). Science, vol. 289, p. 1295.

齋藤 成也 (さいとう・なるや)
国立遺伝学研究所 助教授。

