

霊長類の比較ゲノム解析

—現状と展望—

齋 藤 成 也

まるごと理解の生物学へ

生き物をそのまま丸ごと理解したい。これは生物学者の大きな夢である。現代生物学は、「ゲノム」という、ある生物が持つすべての遺伝情報を明らかにすることによって、この夢を実現する第一歩を踏み出した。このため、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、日本も加わった国際チームで塩基配列の解読が大詰めを迎えており、来年（2003年）の春には、全30億個の詳細が明らかになる予定である。これらの膨大な塩基配列データは、私の所属している国立遺伝学研究所の「日本DNAデータバンク」(www.ddbj.nig.ac.jp)が、米国の国立バイオテクノロジー情報センターおよび欧州生命情報学研究所との国際共同事業により、DDBJ/EMBL/GenBank 国際塩基配列データベースという、人類共通の貴重な知的財産として、インターネットで世界中に公開している。

ヒトと兄弟関係にある類人猿

地球上には多種多様な生物が生きているが、なんとといっても、われわれ人間自身は特

別興味深いものである。ヒト (*Homo sapiens*) は霊長類に属しているので、ヒトゲノムの全貌が明らかになりつつある今、ヒト以外の霊長類のゲノム配列を明らかにして、ヒトゲノムと比較しようという機運がここ数年のあいだに、にわかに高まってきた。図1に、ヒトとその近縁の霊長類である類人猿を中心とした霊長類の系統関係を示した。

表1には、最新のDDBJリリース（2002年9月）に基づく、塩基配列データ登録数の多い動物を示した。ヒトで決定された塩基配列が飛び抜けて多いが、チンパンジーが第12位に位置している。これは、2002年1月に発表された理化学研究所ゲノム科学総合研究所を中心に行われた、チンパンジーBAC両端配列の決定¹⁾によるところが大きい。

国内外における霊長類ゲノム研究

私の研究室では、平成11年度-13年度に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（ホームページ：<http://sayer.lab.nig.ac.jp/~silver/>）を始めた。また平成12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²⁾）にわり、ゴリラのフォスミドクロンライブラリー構築、類人猿の種内

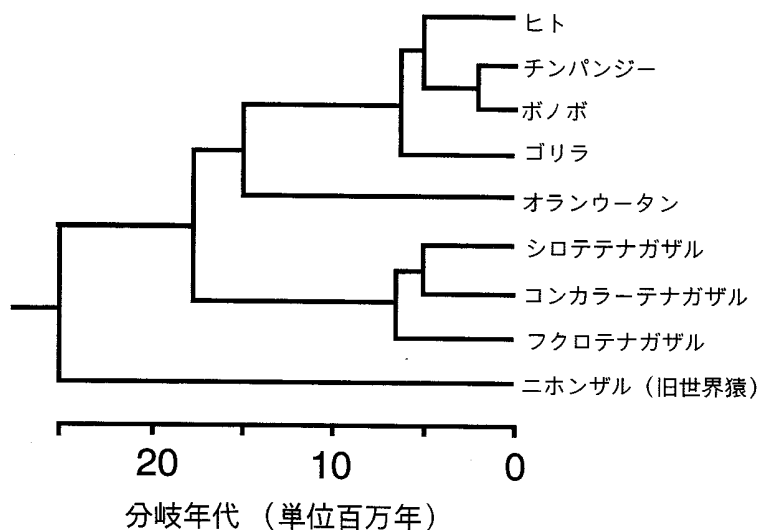


図1 ヒトと類人猿を中心とする霊長類の系統関係

表1 DDBJ/EMBL/GenBank 国際塩基配列データベースに登録された動物および類人猿の塩基配列

ランク	生 物	塩基数 (bp)	エントリー数
001	ヒト	9008771159	5973268
002	マウス	4292376352	3703472
003	ラット	2865183355	440729
004	キイロショウジョウバエ	684600335	334698
007	エレガンス線虫	220285953	196471
008	ゼブラフィッシュ	200455579	280960
011	ミドリフグ	169128037	189136
012	チンパンジー	161884362	160538
—	ゴリラ	670779	719
—	オランウータン	584164	740
—	ボノボ	250194	228
—	シロテテナガザル	194129	177

DNA 変異検索³⁾, HoxA 遺伝子クラスターの解析など, 類人猿ゲノムについていろいろな側面から研究している。

チンパンジーゲノムについては, ヒトの 21 番染色体⁴⁾に対応する第 22 番染色体長腕全体の塩基配列決定を, 理化学研究所ゲノム科学総合研究所の榎佳之プロジェクトリーダーらを中心とした, 日本, ドイツ, 中国, 韓国, 台湾の国際共同研究チームが行っており, ほぼ終了した。国立遺伝学研究所も, 私

の研究室が所内に新設されたシーケンシングセンターの協力を得て, 数個の BAC クローンの配列決定および分子進化的解析に参加している。一方米国でも, NIH がチンパンジーを全ゲノム配列決定の優先生物種に加えたため, すでに複数のゲノムセンターが, 全ゲノムランダムショットガン法による塩基配列に着手した模様である⁵⁾。

ゲノムの塩基配列決定ではないが, ゲノム全体における遺伝子発現をヒトと他の霊長類

で比較したという研究が、ドイツのグループによって最近発表された⁶⁾。ヒトの遺伝子のDNAチップを用いて、脳、肝臓、血液における遺伝子発現の違いを、ヒト、チンパンジー、オランウータンなどで比較したところ、脳だけで、ヒトの系統において遺伝子発現に大きな変化が生じたと報告している。注目すべき結果ではあるが、これらの遺伝子発現変化が、ゲノム内のどの変化によるものであるかを調べるためには、やはりゲノム配列の比較が必要となる。

類人猿よりも系統的にはややヒトから遠くなるが、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研究の蓄積がある。したがって、ニホンザルのゲノム計画も今後取り組むべきであると考え、私の研究室では、京都大学霊長類研究所の景山節教授、国立情報学研究所の藤山秋佐夫教授と共同で、ニホンザルのBACライブラリー作成を始めている。

複数近縁種比較

チンパンジーやゴリラは系統的にヒトに近いが、彼らの行動パターンや外部形態にはヒトと異なる点が多数存在することはよく知られている。これらそれぞれの形質に変化をおよぼした遺伝子変化が存在するはずである。ヒトにいたる進化系統における遺伝子の独自の進化を知るには、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であるチンパンジーとの共通祖先から分岐したあとのヒト独自の進化は、ヒトとチンパンジーのゲノム配列比較が第一歩である。しかしそれでもまだ不十分である。われわれ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、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、対応する遺伝子の塩基配列を決定すれば、祖先種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。たとえば、ヒトだけが塩基Aであり、他の近縁種がみなTであれば、ヒトへの系統が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。この「複数近縁種比較」という方法は、進化的に保存されている領域の抽出もまた可能である。ヒトと類人猿のようなあるまとまった生物種群においてどのような進化パターンが存在するかを浮き上がらせるのに、きわめて適している⁷⁾。

霊長類の比較研究から人間を理解する

ヒト以外の霊長類を研究することは、ヒトそのものの理解を深めることに大いに役立つ。たとえば、類人猿のゲノム配列は、ヒトのSNP（単一塩基多型）研究に用いられている。ある塩基サイトにおいてヒト集団に2種類の対立遺伝子がある場合、どちらが祖先型であるかを推定するのに類人猿の配列を「外群」とすることが有効だからだ。病気を生じることに関与する突然変異は、通常はごく最近に新規に生じたものである。しかし糖尿病やリウマチなどの一般的なしかも多因子性の病気の場合、あるSNPの祖先型塩基の方が病気に関係している可能性がある。

遺伝子の進化パターンから、その遺伝子の機能について理解が深まる場合がある。最近私たちは、霊長類進化において、免疫グロブリンIgAのちょうつがい部分の短いアミノ

酸配列が非中立進化をしており、アミノ酸が頻繁に変化していることを報告した⁸⁾。これは、この部分がバクテリアなどの出すタンパク質分解酵素の攻撃からのがれようとしている可能性があることを示唆している。

また、ヒト独自性を見いだすための基盤は、他の生物との共通性である。この意味で、チンパンジーとヒトのあいだの心理的共通性を長期間に渡って調べる研究⁹⁾は重要である。

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ことが倫理上できない。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る状況である。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。この意味で、今年度に発足したナショナルバイ

オリソース計画に、チンパンジーを中心とする霊長類の研究（代表者：吉川泰弘東京大学大学院農学生命科学研究科教授）が含まれたのは画期的である。今後、ますます類人猿やニホンザルを用いた研究によって、人間の謎をより深く追求できるようになることを、筆者は期待している。

■ 参 考 文 献 ■

- 1) Fujiyama A et al: Science, 295, 131-134 (2002)
- 2) 榊佳之・小原雄治編：ゲノムから個体へ。中山書店 (2001)
- 3) Noda R et al: J. Hered. 92, 490-496 (2002)
- 4) Hattori M et al: Nature 405: 311-319 (2000)
- 5) Cyranoski D: Nature, 418, 910-912 (2002)
- 6) Enard W et al: Science, 296, 340-343 (2002)
- 7) 斎藤成也：日経サイエンス, 1月号, 36-43 (2002)
- 8) Sumiyama K, Saitou N & Ueda S: Mol. Biol. Evol., 19, 1093-1099 (2002)
- 9) 松沢哲郎：アイとアユム—母と子の700日—。講談社 (2002)

斎藤 成也 (さいとう・なるや)
国立遺伝学研究所集団遺伝研究部門 教授