

WS

ウエッジ  
選書

2002

長谷川眞理子

[編著]

# ヒト、 この不思議な生き物は どこから来たのか

「おはあさん」が  
いるのは、  
人間だけ!?

人類とは  
「どこ遊び」を  
する動物?

人類の進化は  
たき火の  
おかげ?



知れば知るほどヘンな生き物  
《ニンゲン》の

## 14万年のルーツ探険!!

### 第3章

## ヒトゲノムと類人猿ゲノムの 比較から人間の独自性を探る

高藤成也

### ●ゲノムとは?

二一世紀はゲノムの時代。これは現在生物学では常識となりつつある見方です。「ゲノム」とは、ある生物の持つすべての遺伝情報のことを指します。この言葉が提唱されたのは一九三〇年代ですが、当時生物学の中心はドイツでした。そこで、医学の分野でたとえば患者さんのことをドイツ語風に「クランケ」と呼ぶことがあるように、この言葉が日本では今でもドイツ語風の発音で呼ばれているのです。ゲノム (genome) は英語では「ジノーム」に近い発音です。

ゲノムに格納されている遺伝情報の基本は「塩基配列」です。遺伝子の物質的本体であるDNA（デオキシリボ核酸の略称）は、デオキシリボースという糖とリン酸と塩基から構成されるヌクレオチドがつながっている巨大分子です（図1）。糖とリン酸は同じものが使われていますが、塩基にはアデニン（A）、シトシン（C）、グアニン（G）、チミン（T）の四種類があります。これらの塩基で区別できる四種類のヌクレオチドが、ビデオテープやカセットテープのように一列に並んでいることにより、遺伝情報をになうことができるのです。なお、DNAの実際の構造は、

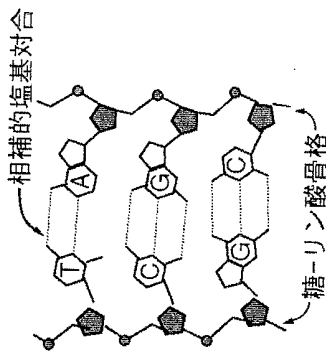


図1

ヌクレオチドがずらりと並んだ「一本鎖」と呼ばれる構造が二本からまりあつた「二重らせん」になっています。この構造を発見したのは、ジェームズ・ワトソンとフランシス・クリックです。

「塩基配列」とは、これらヌクレオチドの違いを決定づけている塩基の並びを言います。ビデオテープの比喩を続ければ、画像情報を

持っている部分と持たない部分がありますが、画像情報を持つ部分が「遺伝子」にあたります。それらの情報はビデオデッキとテレビを用いてはじめて画像として再生することができます。細胞のなかでビデオデッキとテレビにあたるのは、転写・翻訳装置であり、細胞核の中でDNAからメッセンジャーRNAに遺伝情報が「転写」されたあと、このRNAが細胞核外にあるリボソームに移動して、タンパク質に「翻訳」されます。しかし、もちろんビデオテープがなければなにも始まりません。つまり、ゲノムの塩基配列をすべて決定することは、生命というビデオ映像を見るためのビデオテープを得ることに対応する、きわめて重要なステップなのです。

このゲノムの中でも、私たち人間にとつてもっとも興味のあるのは、自分たち「ヒト」のゲノムでしょう。なお、人間を生物の観点から論じるときは、このように片仮名を使うことが一般的です。これはラテン語を使う学名（ヒトの学名は *Homo sapiens*）に対して、和名と呼ばれます。

### ●ヒトゲノムとは？

ひとりの人間を構成する細胞は数十兆という膨大な数ですが、それらはすべてた

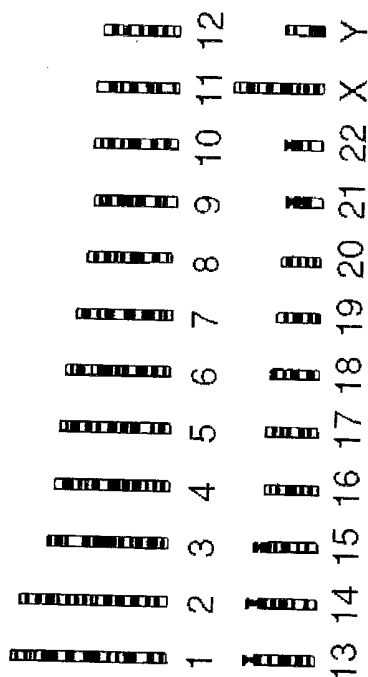


図2

だひとつの受精卵という細胞に起源を持ち、その全遺伝子は父親のゲノムを伝える精子と母親のゲノムを伝える卵に由来する二セットのゲノムで構成されています。人間の細胞は通常二セットの遺伝子を持っている「二倍体」ですが、減数分裂を経て生じる精子と卵は一セットしか持っていない一倍体（半数体とも呼ぶことがあります）です。このような一セットが「ゲノム」に対応します。

人間のゲノムは塩基数にして約三〇億個あり、これら二セットのゲノムは二二対の常染色体と一对の性染色体に分かれて収められています。ヒトの通常の染色体数は四六本ですが、これは常染色体四四本（二

二×二）と性染色体二本（女性はXX、男性はXY）を合計した数なのです（図2）。各染色体は一本のきわめて長いDNAのひもで成り立っており、その全長は、一個の細胞にあるDNAだけでも一メートルを越えます。細胞内ではこれらの長いDNAが次々とくるまって、コンパクトな構造になっているのです。

### ●DNA塩基配列を解読する方法

ヒトからバクテリアまで、全生物の遺伝子がDNAの上の塩基配列に暗号化されていることは、一九六〇年代にわかりました。すると、この究極の生命情報を解読しようではないかということになります。DNAは電子顕微鏡で直接見ることができ、残念ながらスクレオチドの四種類を見分けることは、現在の技術では困難です。ところがDNAは長いひも状の分子なので、長さの違いを比べることは比較的簡単です。DNAは名聞どおり酸性の物質なので、電気をかけると電場の中で動きます。この性質を利用してDNAを長さの違いで分けることができます。これを「電気泳動」と呼びます。DNAの長さが短いほど、一般的に動く速度が速くなります。このため、十分長い時間をかけて、DNAを「ゲル」と呼ばれる水ようか

んのような物質の中で電気の流れ泳がせると、人間の眼でも違いがわかるくらい、最初の位置から移動します。ゲルの組成や電圧のかけ方などのいろいろな条件を組み合わせると、一ヌクレオチドの違いでも区別できます。

こうなると、この電気泳動法を用いて、あとは塩基の並んでいる順番をどう効率よく決めるかという問題になります。すぐに思い浮かぶのは、ひも状のDNAを、四種類の塩基をそれぞれ特異的に認識する試薬で切断するという方法です。たとえば、仮に五個の塩基がAGGCTという順に並んでいるDNAの配列を決定することを考えてみます。A、C、G、Tそれぞれを切断する試薬を用いたあと、電気泳動をすると、Aを切断する試薬を加えた場合には、ヌクレオチド一個の長さのDNA断片だけが見いだされます。ところがGを切断する試薬を加えた場合には、ヌクレオチド一個と三個の長さのDNA断片が見いだされます。このようにして、最終的に塩基配列を決定することができるのです。この原理を用いて、米国のウォルター・ギルバートは塩基配列決定法を一九七〇年代に発明しました。彼と一緒に方法を開発した研究者の名前も含めて、この方法は「マクサム・ギルバート法」と呼ばれています。

同じ頃に、英国のフレデリック・サンガーは、まったく別の原理によって塩基配列を決定する方法を開発しました。これは、長いDNAをいろいろな長さに切るのではなく、いろいろな長さのDNAを作ってしまうのです。DNA分子をお手本にしてそのコピーをつくることは、生物がごく普通に行っていることですが、このDNA複製にたずさわる酵素を用います。つまり、塩基配列を決定しようとするDNAの複製をたくさん作るのです。

ここで登場する重要な分子が、「ダイデオキシリボース」です。これは、DNAのヌクレオチドを構成する糖であるデオキシリボースとよく似ていますが少し違います。そこで、デオキシリボースのかわりにダイデオキシリボースを用いたヌクレオチドも、通常のヌクレオチドとともにDNA複製を起こさせる実験の際に加えておきます。すると、この偽ヌクレオチドがくつついてしまった場合、DNA複製酵素は正しいヌクレオチドではないと判断して、それ以上ヌクレオチドをつなげることをストップしてしまいます。こうして、いろいろな長さのDNAができるのです。さきほどのAGGCTという塩基配列を持つDNAの場合、グアニン(G)にダイデオキシリボースのついたヌクレオチドが最後に加わったDNAは、二種類の長さ

(二個と三個)のものが作られます。

現在塩基配列決定に用いられるのは、ほとんどの場合、このサンガー法(ダイドオキシ法とも呼びます)です。塩基ごとに別々の蛍光色を発する試薬をくっつけておくと、レーザー光線をあてることによつて正確にどのヌクレオチドであるかが判定されます。自動的に大量のDNA塩基配列を決定する機械の大部分ではこの方式が用いられています。

おもしろいことに、サンガー自身が、ゲノム構造の決定に関係しています。彼のグループは、まずあるファージ(バクテリアにとりつくウイルス)の塩基配列をしらべて、そのゲノムが五三七五個の塩基からなっていることを一九七七年に明らかにしました。次にその四年後にはファージの三倍以上の大きさを持つ、哺乳類のミトコンドリアゲノム(一万六五〇〇個の塩基)をヒト、マウス、ウシで決定しています。現在、英国ケンブリッジの近郊にあるヒンクストン・コートに、彼の名前を記念して「サンガー・センター」という研究所がありますが、ここはヒトゲノム配列決定の世界における主要センターのひとつとして活動を続けています。

### ●ヒトゲノム計画とは

このように塩基配列決定法が発明されると、ヒトゲノムの中の遺伝子の塩基配列が次々に決められるようになりました。この勢いの中で、ヒトゲノムの全塩基配列を決定するという計画が複数の人々から提唱されるのは、時間の問題だつたと言えるでしょう。なんと言つても、われわれ人間自身のゲノム塩基配列を明らかにするという、現代人類文明にとって大きな意義があります。また実用面につながるものとして、さまざまな病気の遺伝要因を解明して行く基盤となることが期待されています。

ヒトゲノム計画が立ち上がった一九八〇年代後半から一九九〇年代前半にかけては、古典的な遺伝学の考え方を用いて、塩基配列を決める前に、まず遺伝子と遺伝子が同一の染色体の上でどのような順序・間隔で並んでいるのかを示した「連鎖地図」を、いろいろな制限酵素でDNAを切断するなどして、少しずつ詳しくしてゆき、そうしてつなげたDNA断片についてひとつずつ塩基配列を決定してゆく、という戦略がとられました。この場合、全部のゲノム配列を決定するには三〇年くら

いかかるだろうと推定されていたのです。

ところが、ここに逆転の発想が生まれました。まずDNAの塩基配列をかたつばしから多数決定します。この部分は、銃の所持がめずらしくない米国で開発されたせいか、その名もショットガン法と呼ばれています。こうして生成された多数の短い塩基配列をコンピュータのソフトでつないでゆくというものです。もちろんヒトゲノム全体を相手にしていたのでは大変なので、最初に一〇万〜二〇万塩基ほどのBAC（バクテリア人工染色体）というかたまりに分断しておきます。ただしここでも、これらBACのあいだの関係は問わないのです。あとでそれらをまたコンピュータでつなげるだけでよいのです。つまり、従来の発想がトップダウンで段々こまかくしてゆこうとしたのに対し、ここでは、ボトムアップでゲノム配列を決めるのです。これは、遺伝子の本体がDNAであり、DNAの塩基配列がA、C、G、Tという四種類の文字列としてデジタルに記述できるという特性があるからできるのです。

ヒトゲノム計画は米国と英国を中心に行なわれてきましたが、それに続くのが日本です。日本における主要なヒトゲノム配列決定センターとしては、横浜にある理

化学研究所ゲノム科学総合研究センター（神佳之プロジェクトディレクター）と慶応大学医学部分子生物学研究室（清水信義教授）があります。このほかにも、フランス、ドイツ、中国、台湾が参加して、国際計画として進められました。こうして、二〇〇一年二月にヒトゲノムの「概要配列」が発表されたのです。その半年以上前に、米国のホワイトハウスと英国の首相官邸で華々しい同時記者会見が行なわれたので、ヒトゲノム計画は終了したと勘違いされることがおおいのですが、この「概要配列」はヒトゲノム全体ではなく、まだ五％程度は解明されていません。この残り五％を決定するには、さらに二〜三年かかると予想されています。

ヒトに限らず、すべての生物の塩基配列は、最終的に「国際塩基配列データベース」に登録されることが推奨されています。このデータベースは、米国・欧州・日本にある三大データバンクが国際協調を通して共同で構築しているものです。日本を代表する塩基配列データバンクであるDDBJ（日本DNAデータバンク）は、私の所属する国立遺伝学研究所（静岡県三島市）で運営されています（図3）。

ヒトゲノムの塩基配列を片端から決定するのは時間と研究費の浪費だという観点から、生命活動の中心をになうタンパク質のアミノ酸配列の情報を持っている「メ

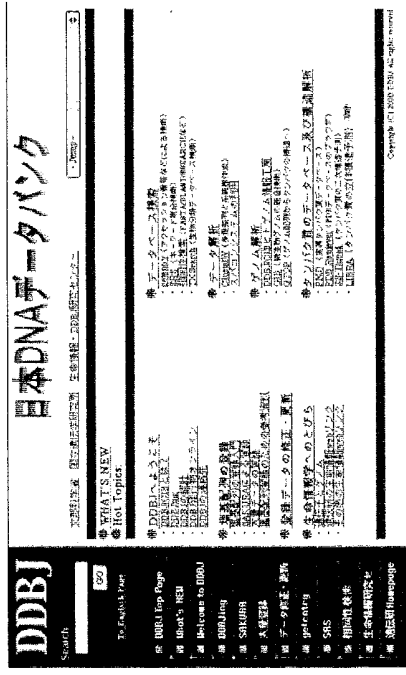


図3

「センスンジャーRNA」を逆転写酵素でDNAに変えたcDNAの塩基配列を決定する計画も立ち上がりました。これも広い意味でヒトゲノム計画に含まれます。ただし、ゲノムを構造にとらえると、最終的には染色体の上のひとつながりの塩基配列が解読されなければ、本来の意味でゲノムを明らかにしたとは言えません。

### ●人間と類人猿の違い

地球上には、すべての大陸に現在六〇億人以上が生息しています。この事実だけでも、私たちヒトが他の生物と比べていかにユニークであることがわかると思います。ヒトゲノムの全塩基配列が明

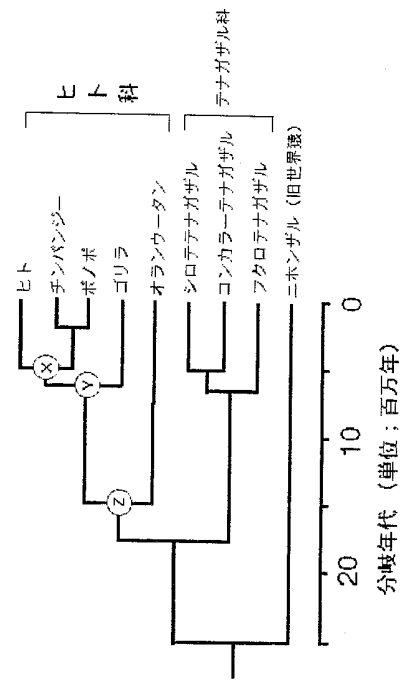


図4

らかになりつつある現在、われわれ人間自身の特異性を規定している遺伝子の変化を発見することが、現代生物学の射程に入りつつあります。それを探るためには、ヒトともっとも系統的に近い生物をヒトと比べてみる必要があります。では、どのような生物がわれわれヒトに近いのでしょうか？ それは「類人猿」です。図4は、ヒトと類人猿を中心とする霊長類の系統関係を示したものです。最近、言語習得能力や濃密な性行動などの面をとらえて、ボノボ（ピグミーチンパンジー）が一番ヒトに近いと言う俗説がありますが、チンパンジーとボノボはどちらも系統的には同じようにヒトにもっとも

近いのです。

このように系統的にはヒトはチンパンジーやゴリラに近いのですが、行動パターンや外部形態には、彼らと異なる点が多数存在します。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、歯列弓形態の変化、眉上隆起の退化、体毛の減少、外生殖器の変化、母指対向性の発達、手足と胴体の比率の変化などが興味あるところです。これらの変化をおよぼした遺伝子変化が存在するはずで

### ●ゲノム全体での変化

では遺伝子からはヒトと類人猿の大きな違いを説明することはできないのでしょうか？ もちろんできます。しかも、両者の違いは遺伝子レベルでも大きいのです。ヒトとチンパンジーの遺伝子の違いは、一・二%くらいです。小さいように見えますが、違う割合という「相対値」をゲノム全体での変化総数である「絶対値」に直してみたら、まったく感じ方が変わります。ヒトゲノムは、DNAの単位である「ヌクレオチド」で言うと約三〇億個からなります。このように莫大な数なので、その一・二%の違いは、三六〇〇万個となります。こうなると巨大な違いではあり

ませんか。

一方、霊長類ゲノムの九六%ほどは遺伝子としての情報を載せていない、いわゆる「がらくたDNA」だと考えられています。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なのです。

これらいろいろなことを考慮すると、ヒトの系統で生じた重要な遺伝子の変化は一万個ぐらいだろうと私は推定しています。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、まちがいありません。

### ●類人猿ゲノム計画

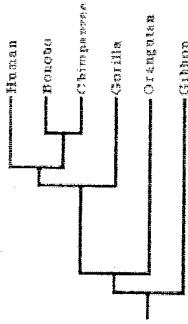
このようなヒト独自性を与えた遺伝子変化を解明することを目的として、私の研究室では一九九九年から小規模なゲノム計画をはじめました。「類人猿ゲノム」は英語で「Ape genome」、略してA<sub>g</sub>です。A<sub>g</sub>は銀の元素記号でもあります。そこで「銀」の英語名(silver)をこの研究のニックネームとしました(図5)。

ヒトの進化系統でのみ生じた独自の遺伝的変化を探るためには、ヒトともつとも





## 類人猿ゲノム計画：Silver



This page is written in Japanese. --> [Home Page in English](#)

### Hot Topics

- 12/02: Pan troglodytes (チンパンジー)が塩基配列を決定されたトップ10生物に誇り出る (第5位: 145,454,958 bp & 159,212 entries, DDBJ Release 48 on January 2002)
- 1/02: チンパンジー-BAC-end 配列に関する論文がSCIENCE (JANUARY 11, 2002)に発表される
- Contact Silver database at silverwebで検索ができます

### == Silver Projectの主要データベース ==

- Silver計画で塩基配列を決定したもののを含む遺伝子
- DDBJ databaseにあるヒトと類人猿の塩基配列比較
- DDBJ databaseにあるチンパンジーの塩基配列データベース
- DDBJ databaseにあるゴリラの塩基配列データベース

● 類人猿ゲノム計画Silverへようこそ!

● Silverプロジェクトに関連した発表物: 英語 日本語

● Silverプロジェクトに関連した講演: 英語 日本語

● Silverプロジェクトをどう動かしているのか

● DDBJEMBLGenBankデータベースに格納されている類人猿とヒトの塩基の統計(2/4/02更新)

● Silverプロジェクトに関連したwebサイトのリンク集

● ALL ABOUT APE (類人猿のすべて)

### Silver計画に関連した研究集会

- 東北大学大学院に関する国際シンポジウム (November 4-6, 2001, Aomori, Japan)
- SPINING 類人猿ゲノムに関する国際ワークショップ (2001年3月14-15日, 東京)

図 5

系統的に近い類人猿をヒトと比べてみる必要があります。ヒトにもっとも近い種はチンパンジーとボノボですが、それとの共通祖先から分岐したあとのヒトの独自の進化は、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ず。しかしそれでもまだ不十分なのです。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からです。たとえばある塩基サイトでヒトがA、チンパンジーがCであった場合、違いがヒトの系統で生じたのか、チンパンジーの系統で生じたのかはわかりません。

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同じ遺伝子の塩基配列を決定すれば、共通祖先種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ます。ヒトだけが塩基Aで、チンパンジーのほかゴリラとオランウータンもCであれば、図4の祖先種X、Y、Zはともに塩基Cであり、ヒトへの系統が祖先種Xのところチンパンジーへの系統と別れたあとに、CからAへ塩基が変化したと推定されます。

このように進化系統的に近縁な生物を一度に比較することによって、図6で示したように、ヒトとチンパンジーの共通祖先からヒトの系統が別れて以降に生じた、

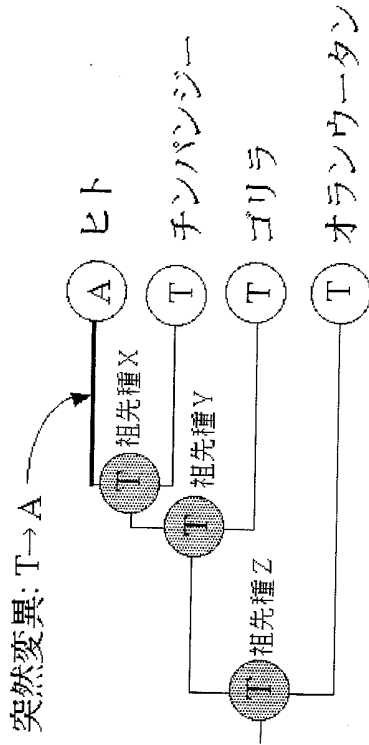


図6

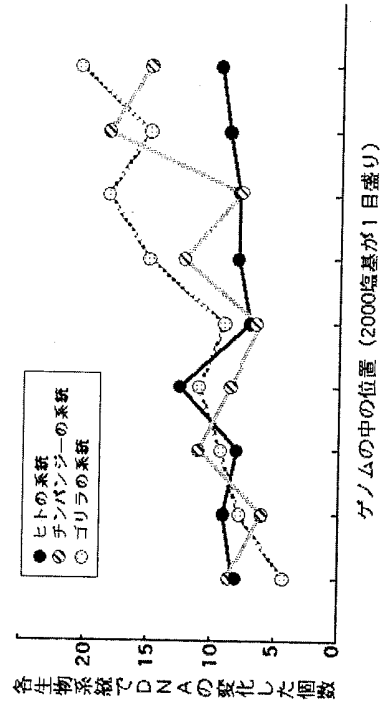


図7

ヒト独自の变化を発見することができます。ここで重要なことは、私たちは遺伝的個人差ではなく、どの人間も共通に持っている類人猿との違いに興味があるということです。

現在までに、脳神経系で重要な遺伝子を中心に三〇個について比較したほか、頭から腰までのからだの前後軸の決定に参与しているHox遺伝子群の一部、ABO式やRh式血液型遺伝子の比較を行なっています。図7には、Hox遺伝子群をヒト、チンパンジー、ゴリラで比較した結果の一部を示しました。ヒトだけで変化しているところ、チンパンジーだけで変化しているところが明確にわかります。

一方、理化学研究所ゲノム科学総合研究所の柳佳之プロジェクトディレクターや国立情報学研究所の藤山秋佐教授を中心にして、チンパンジーの全ゲノム解読計画が始まっています。すでにヒトの二二番染色体に対応するチンパンジー染色体については、国立遺伝学研究所の私のグループを含めた日本、ドイツ、中国、台湾、韓国の研究所とのあいだで共同研究が進められています。また、東海大学医学部の猪子英俊教授と椎名隆助手の研究グループは、免疫に重要なMHC (主要組織適合性抗原遺伝子複合体) についてチンパンジーの塩基配列決定を進めています。この

ように、類人猿ゲノムでは日本が世界をリードしているといえるでしょう。

類人猿がケモノにとどまっておらず、ヒトだけがなぜこのようなヘンな生き物になってしまったのでしょうか。私にとっては、これこそが大問題です。論理的に考えて、その鍵はヒトゲノムと類人猿ゲノムの違いのどこかにひそんでいるはずで、おそらく脳のはたらきのなにかでしょうが、脳だから、ソフトウェアは必ずかきすぎて簡単には解明できないと逃げる必要はないでしょう。コンピュータが人間という「神」の創りだした合目的な機械であり、ハードウェアとソフトウェアが明確に区分できるのに対して、生物は長い進化を経てできあがってきた、すぐれて歴史的な産物です。そこで、ハードウェアとソフトウェアの区別は明瞭ではありません。両者は渾然一体としているのではないのでしょうか。とすれば、ハードウェアたる神経細胞群を構築するのに必要な遺伝子セットを見つけたら、脳の不思議の解明に道筋が見えてくるはずで、このような楽観論にたてば、類人猿ゲノム計画は人間の神秘への扉へ向かって意外と近道を歩いているのではないのでしょうか。

もともと、塩基配列の違いがわかっただけでは、脳の違いに直結することはできません。このためには、まったく別のタイプの研究が必要となります。つまり、D

NAを相手にするのではなく、生き物まるごとを相手にしなければなりません。さいわい、日本には一〇〇頭近いチンパンジーを維持管理している三和化学研究所熊本霊長類パークがあります。このチンパンジーと人間を比べて、その違いをDNAの違いと対応付けすることが、ゲノムの違いがわかったあとの第二段階となるでしょう。