

ヒトと類人猿のゲノム比較から
人間の独自性を探る

斎藤成也

別刷

秀潤社
細胞工学
CELL TECHNOLOGY

Vol.20 No.1 2001

特集 **ゲノム研究から見た21世紀の生命科学****ヒトと類人猿のゲノム比較から
人間の独自性を探る**

齋藤成也

現代生物学の流れは、共通性から独自性・多様性に向かっている。その一つとして、ヒトの独自性を解明する問題がある。それには近縁種である類人猿をヒトと比較すべきである。そこで、われわれは類人猿ゲノム計画Silverを立ち上げた。もっとも、表現型と遺伝子型をつなげるのはそう簡単ではない。

◆ key words

ゲノム, 類人猿, 人類進化, 分子進化

はじめに：共通性から多様性へ

生物学の歴史は、少なくとも2300年以上前のアリストテレスに遡ることができる。しかし、近世になって細胞が生物の単位であることが発見されるころまで、生物学の中心は博物学だったと言っていいだろう。細胞からさらにその下のレベルへ生化学の知識を用いて下りていき、ダーウィン以降の近代進化論が示す生物単一発生論の論理的帰結として、無生物、つまり細胞以前の分子状態の段階を経て生命が誕生したことが明白になった。この論理と、DNAの二重らせんという分子構造の発見は、しっかりとつながっている。

こうして細胞から核へ、染色体へ、そしてDNAへと、宇宙物理学がビッグバンに遡るにつれて物理学

法則を統合していったように、全生物の共通性を求めた旅は20世紀の中ごろに終わった。その後の分子遺伝学、分子生物学の発展は、あたかもプールでターンを切るように方向転換をして、生物の多様性解明に向かって進んでいった。分子生物学の勃興までの遺伝学は、メンデルのエンドウマメに始まって、ショウジョウバエ、アカパンカビ、大腸菌、ファージというように、より実験の簡単な生物を用いた研究へと方向だったが、いったん全生物に共通なシステムが発見されれば、興味が各生物群における独自性へと移っていくのは当然の流れと言えよう。それは、生物学の長い伝統への回帰と見なすこともできる。

現在、生物の多様性を研究する重要性が叫ばれているが、それは実は40年以上前からの生物学のこのようなトレンドの延長線上なのである。ゲノムまるごとの塩基配列決定も、この多様性探索の波の上にあることは明らかである。多様性は独自性の重ね合わせであり、これら各生物の独自性は、進化によってゲノム内に蓄積されてきた遺伝子の変化が根底にある。ある生物の独自性を浮き立たせるにはどうしたらよいのか？ 論理的にはいたって簡単であり、進化的にその生物と近縁な別の複数の生物を調べて、それらを比較すればよいのである。

In Search of Human Uniqueness through Human Genome and Ape Genome

SAITOU Naruya

国立遺伝学研究所 進化遺伝研究部門

〈齋藤成也〉E-mail: nsaitou@genes.nig.ac.jp

1979年東京大学理学部生物学科卒業。1986年テキサス大学ヒューストン校大学院修了, Ph.D. 東京大学理学部助手を経て1991年より現所属, 助教授。総合研究大学院大学生命科学研究科助教授を併任。

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

== 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 NEW but under construction

- 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
- DDB/EMBL/GenBank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
- Silverプロジェクトに関連したwebサイトのリンク集
- All About Apes (類人猿のすべて)

〒411-8540 静岡県三島市 国立遺伝学研究所 進化遺伝研究部門 齋藤研究室
 (email: silver@genes.nig.ac.jp) FAX: 0559-81-6789 TEL: 0559-81-6790

Copyright (c) 2000 Silver Project
 更新日 = 2000年9月11日

図1 ● 類人猿ゲノム計画Silverの日本語版ウェブのトップ画面

URLは <http://sayer.lab.nig.ac.jp/~silver/index-j.html>.

I. ヒトの独自性を決めているもの

世の中にはいろいろな生物学者がいて、多種多様な生物を研究対象としているが、筆者の興味の中心は人間である。もちろん人間はヒトという生き物だから、まだ生物全体に共通なシステムが不明だった段階ならば、バクテリアを研究していても、ヒトでも使われているかもしれないシステムを研究していることになっていた。しかし、少しずつ生物群特有のシステムが解明されるにつれて、本当に人間を理解するには、なるべくヒトに近い生物を研究すべきだという傾向が強くなってきた。バクテリアよりもショウジョウバエはずっとヒトに近い。しかし同じ哺乳類であるマウスは、ショウジョウバエよりもさらにぐっとヒトに近い。現在ヒトゲノムに続いてマウスゲノムの全容が明らかになりつつあるが、それはヒトへヒトへの波の強さを表している。しかし、究極的なヒトの独自性を調べるのなら、先に述べた近縁種と比較することが王道であり、この場合は類人猿を比較すべきである¹⁾。

ヒトゲノムの中に何個の遺伝子があるかは、推定方法により3万程度から14万程度と大きくばらついているようだが、仮に5万個としておこう。遺伝子1個あたりのサイズとして、“実効塩基数 (effective number of nucleotides)” という概念をここで導入する。これは、ある遺伝子が働くのに実際に必要な情報を担っている塩基の総数である。エクソンはすべて加わるが、そのほかに、組織特異的な発現などを調節する領域も加える必要がある。一方、イントロンはほとんど無視されるだろう。現在まだ不明な部分も多いので、統計を取って調べるといっわけにはいかないが、おおざっぱに言って、1個の遺伝子あたりの実効塩基数は平均して3000個程度だとしよう。すると、ヒトゲノム中で真に遺伝情報と言えるのは、 $3000 \times 5万 = 1.5$ 億塩基となり、これは30億塩基というゲノム全体の5%にあたる。一方ヒトは、最も近縁な生物であるチンパンジーとゲノム全体で1.5%程度の違いがある。しかしこれはいわゆる大量の“がらくたDNA”を含むものなので、実効塩基数で捉えた情報のある遺伝子領域に限って言えば、進

表1 ● 類人猿ゲノム計画 Silver で塩基配列を決定した遺伝子のリスト

<p>プロモーター領域</p> <p>aromatic L-amino acid decarboxylase brain-2/N-Oct 3 differentiation-dependent A4 protein dystrophin (Duchenne muscular dystrophy) dystrophin (Purkinje promoter, alternatively spliced) monoamine oxidase A nerve growth factor neurofilament M</p>
<p>コード領域 (脳神経系で発現しているもの)</p> <p>brain natriuretic protein β-nerve growth factor, exon 2 gap junction protein connexin-36, exon 2 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1F 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A, exon 3 OTX1, exon 3 OTX2, exon 3 voltage-gated sodium channel α subunit gene, exon 24 indolethylamine N-methyltransferase differentiation-dependent A4 protein 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1B 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1E 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1D histamine H1 receptor histamine H2 receptor histamine N-methyltransferase muscarinic acetylcholine receptor m2 muscarinic acetylcholine receptor m3 homeodomain protein OPTX2 guanine nucleotide-binding regulatory protein-coupled receptor</p>
<p>糖転移酵素</p> <p>ABO blood group gene β-1,3-galactosyltransferase polypeptide 1 UDP-Gal : GlcNAcβ-1,3-galactosyltransferase 5 α-1,4-N-acetylglucosaminyl and/or galactosyl transferase</p>

類人猿ゲノム計画 Silver で塩基配列を決定し、DDBJ/EMBL/GenBank 国際塩基配列データベースに登録した遺伝子のリスト。

化上の制約によって、差は小さいはずである。仮にこの領域でのヒトとチンパンジーの違いを0.6%とすれば、その半分が、チンパンジーへ分岐した系統と分かれた後の500万年間にヒトの系統で独自に蓄積した部分に相当する。すると、ヒトの系統独自の遺伝子変化の総数は、 $1.5 \text{ 億} \times 0.006 \times 1/2 = 45 \text{ 万塩基}$ と推定される。この変化の中には、同義置換(アミノ酸を変化させない塩基置換)もあれば、アミノ酸

を変えても機能に変化がない塩基置換も含まれるので、表現型に大きな影響を与えた塩基変化はずっと少ないと考えられる。筆者は、それが1万個前後だろうと推定している。

II. 近縁種ゲノム比較のモデルとしての類人猿ゲノム計画

これら、表現型としてのヒトの独自性を与える遺伝子変化をなんとかして解明したいと考え、類人猿

ゲノム計画Silverを1999年に立ち上げた^{2), 3)}。図1はこの日本語版ホームページである。現在までに、脳神経系で働いている遺伝子を中心に35種類について、チンパンジー、ゴリラ、オランウータンの塩基配列を決定し、すでにそれらをDDBJ/EMBL/GenBank国際塩基配列データベースに登録した(表1)。また現在HoxクラスターAの塩基配列を決定中である。ゴリラについてはフォスミドライブラリーを構築中であり、チンパンジーのBAC (bacterial artificial chromosome) ライブラリーと合わせて、近いうちにランダムショットガン配列決定法に移行する計画である。なお、理化学研究所のゲノム科学総合研究センターでも、榎佳之氏、服部正平氏、藤山秋佐夫氏のヒトゲノム解析グループがチンパンジーのゲノム配列決定を近々開始するので、共同して類人猿ゲノムの塩基配列決定を進めていくことができるだろう。

このような近縁ゲノム配列の比較によって、どのようなことを知ることができるのかということ明らかにするのも、近縁種ゲノム計画のモデルとしてのこの類人猿ゲノム計画の目的の1つである。主たる目的は生物の独自性を獲得した遺伝子変化の抽出であるが、近縁種比較によって分子進化の基本的な変化量を精密に推定するという副産物もある。塩基置換はこれまでにかなり精密に解析されてきたが、塩基の挿入欠失や遺伝子重複といった変化については、我々はまだまだ不十分な知識しか持っていない。近縁種のゲノムの大規模な比較によって、これらの進化速度を推定し、進化のパターンをより浮き立たせることができるようになるだろう。

類人猿ゲノム配列のもう1つの有用性として、SNP (single nucleotide polymorphism; 1塩基多型) を始めとするヒト集団の塩基配列多型の祖先型遺伝子を推測できるということがある。ある塩基サイトでヒトの中において複数の塩基が見出されたとき、どちらかの塩基が祖先型で、残りは突然変異によってそこから派生したものである。祖先型を推定するには、系統樹でヒトのすぐ外側に位置する類人猿の遺伝子と比較するのが最も近道なのである。

Ⅲ. 遺伝子型と表現型をつなぐことの難しさ

ここに、遺伝子型と表現型をどのようにしてつな

げるかという、遺伝学における大問題が存在する。まずDNAを考えてみよう。その構造は二重らせんであり、4種類のヌクレオチドの非周期的結晶だ。そのエッセンスはA, C, G, Tという4文字の連なりで表すことができる。この意味で、遺伝子型は明快である。ところが遺伝子の機能が具現した表現型はどうだろう。これはそう簡単ではない。DNAは遺伝子の物質的本体であり、その中に遺伝子の情報が埋め込まれているはずであるが、この“遺伝子”というのが定義しにくいのである。

我々が森羅万象を把握しようとするとき、2つの視点に分けて考えることができる。それはモノとコトである。モノとは物質そのもの。コトは情報、あるいは物質間の相互関係。コトは論理的に記述できる世界であるのに対して、モノはそれが簡単ではない。モノとコトで言えば、構造はモノで、機能はコトであると考えたくなる。しかし、論理的な記述のしやすさを考えると、構造のほうが簡単であり、その意味では相互関係の記述であるコトに近い。機能が漠然としている点は、モノの記述がきわめて困難であることにつながっているように見える。これはどう考えたらよいのだろうか? ゲノムの塩基配列はデジタルであり、明確かつ簡単に記述できる情報、つまりコトである。これに対して、ゲノム配列の中に埋まっている遺伝子の機能を情報のレベルあるいは論理構造で記述しようとする、著しい困難に出会ってしまう。だいたい、“遺伝子”の“機能”とは何なのだろうか。実はどちらもあいまいな概念なのである。

ゲノムの塩基配列は確かに膨大なデータだが、そこから遺伝子の機能を探ることは、そう簡単ではない。細胞の中では、転写システムがすいすいとDNAの上を滑って次々と遺伝子の発現を行っているのだろうが、我々はまだその全体像をつかんではいないのである。もしすべての転写制御システムが解明されたら、その知識をもとにして転写系のシミュレータを作ることができるだろう。そこにゲノム配列をぼいと放り込めば、遺伝情報が正しく認識されて、たちどころに発生が始まり、多細胞生物が浮かび上がってくる。これはまだまだ夢のまた夢である。今のところは、歯をくいしばって、わかるところからとりあえず攻めていくという戦法でいくしかない。

幸いに、塩基配列だけの解析からも、遺伝子の機能に迫ることができる。例えば、ある種のシアル酸のヒドロキシラーゼは、ヒトの遺伝子のエクソンに92塩基の欠失があり、偽遺伝子となっている^{4),5)}。大量の塩基配列データが得られれば、このようなヒトだけの系統で偽遺伝子となっている例を見つけることができるだろう。もちろん、逆にヒトだけの系統で遺伝子重複したという例も塩基配列の解析だけから発見することができる。また正の自然淘汰にさらされて中立進化していない遺伝子も、コード領域の塩基配列を解析することによって浮かび上がらせることが可能である。筆者らが以前から研究しているABO式血液型遺伝子やRh式血液型遺伝子の場合、そのような可能性が強い^{6),7)}。遺伝子が正の自然淘汰を受けているかどうかを調べることは、機能についてより深い理解をするのに重要である。

おわりに

ゲノムの巨大情報が次々に手に入るようになる21世紀は、生物学の研究現場も大きく変貌していくだろう。そのような面とは別に、これまでの自然界の記述方法を再検討することも必要だと思う。比喻として、自然言語（通常使われる日本語や英語などの言語）とコンピュータ言語（CやJavaなど）との違いを考えてみることにする。よく用いられる高級なコ

ンピュータ言語は自然言語で使われている単語を使っているのに、自然言語にぐっと近づいたかのような錯覚を与えるかもしれないが、結局はコンピュータに命令するためのものであり、1つ1つの単語は厳密に定義されているし、文法にも厳格な論理的整合性が要求される。単語に明確な定義がなく多面性があり、しかも単語と単語の間に豊富な連想関係を有する自然言語とはまったく異なっている。同じような違いが、生物の現象そのものとその記述にもあるのではないだろうか？

現代生物学は膨大で複雑な物質交代の知識を有しているが、それらは人間が付けた物質の名前の間の相互関係として記述されている。数種類の分子間の反応だけが存在する試験管内の単純な系ならば、それらなりに真理を含んでいると思う。しかし、ゲノム中の多数の遺伝情報を使って繰り広げられている細胞全体の物質交代の振る舞いを記述しようとする、無理が出てくるのではなかろうか？メンデルのあの美しく単純な実験によって遺伝学が発達してから100年以上経過した今、遺伝子の知識はあらゆる生命現象の解明に使われるようになった。きわめて複雑で錯綜した現象を記述する新しい“文法”を編み出さなければならない時期に、我々は到達している。これは21世紀の生物学研究における大きな課題であろう。

文献

- 1) 斎藤成也: 学術月報 (2000) 53: 1082-1086
- 2) 斎藤成也: 科学 (2000) 70: 231-233
- 3) 斎藤成也: 蛋白質核酸酵素 (2000) 45: 2604-2611
- 4) Irie A, et al: J Biol Chem (1998) 273: 15866-15871
- 5) Muchmore EA, et al: Am J Phys Anthropol (1998) 107: 187-198
- 6) 斎藤成也ら: 細胞工学 (1999) 18: 1039-1047
- 7) Kitano T, et al: J Mol Evol (1999) 49: 615-626

For Beginners

- ・「ABO式およびRh式血液型遺伝子の進化」 斎藤成也ら: 細胞工学 18, 1039-1047 (1999)
- ・「類人猿ゲノム計画」 斎藤成也: 霊長類研究 16: 169-175 (2000)