ゲノムにもとづく生命理解への新展開

榊　佳之

すべての生物は生命の基本設計図とも言うべきゲノムの情報をもとに生命活動を営んでいる．しかし，A，T，C，G のわずか 4 文字を使っての文字列であらわされるゲノム情報とわれわれが目にする複雑な生命現象の間には，歴然たるギャップがある．図 1 は，われわれが 2003 年 4 月にヒトゲノム解読完了を小泉首相（当時）に報告した時に説明に用いた図である．小泉さんはこれを見て「不思議だ．これ（DNA）とこれ（ヒト）につながりがあるとは…」と直感をストレートに表現された．これが誰もが感ずる直感的印象であろう．DNA の二重らせん構造の発見以来，DNA 配列と表現型（生命現象）の間のギャップを埋めることが生命科学の最大の課題であり，その本流として，分子生物学が発展した．

ゲノム情報（DNA 配列）と表現型を関連付ける手法としては，これまで大別して遺伝学と分子生物学の 2 つのアプローチがとられてきた．ゲノム解読後もこの 2 つの流れが中心となることには変わりはないが，設計図であるゲノムの全体を手にしたことで，戦略的には大きく変化してきた．

1）遺伝学からのアプローチ

遺伝学は 1900 年代初頭にモルガンにより確立されて以来の長い歴史をもつ．大腸菌，パン酵母，ショウジョウバエ，マウスなどの優れた実験モデル系により，オペロン説の確立，細胞周期の解析，発生・分化，行動の解析など，これまでの生命現象の解明に大きな貢献をしてきた．しかし遺伝学解析そのものは，形態異常，増殖異常，栄養要求性，薬物応答性などの表現型をマーカーとして展開する学問であり，その原因（責任）遺伝子の同定へは至らなかった．ところが 1977 年の DNA 配列決定法の開発とそれにつづくゲノム DNA 配列解析の進展を背景に，遺伝学は新たな展開に入った．特に医学によって最も生物学的情報の集積した生物となったヒトの遺伝学的解析に飛躍的な発展をもたらした．その基本は連鎖解析と相関解析である．古典的な表現型ではなく，ゲノム DNA 配列の個体差である DNA 多型を遺伝マー

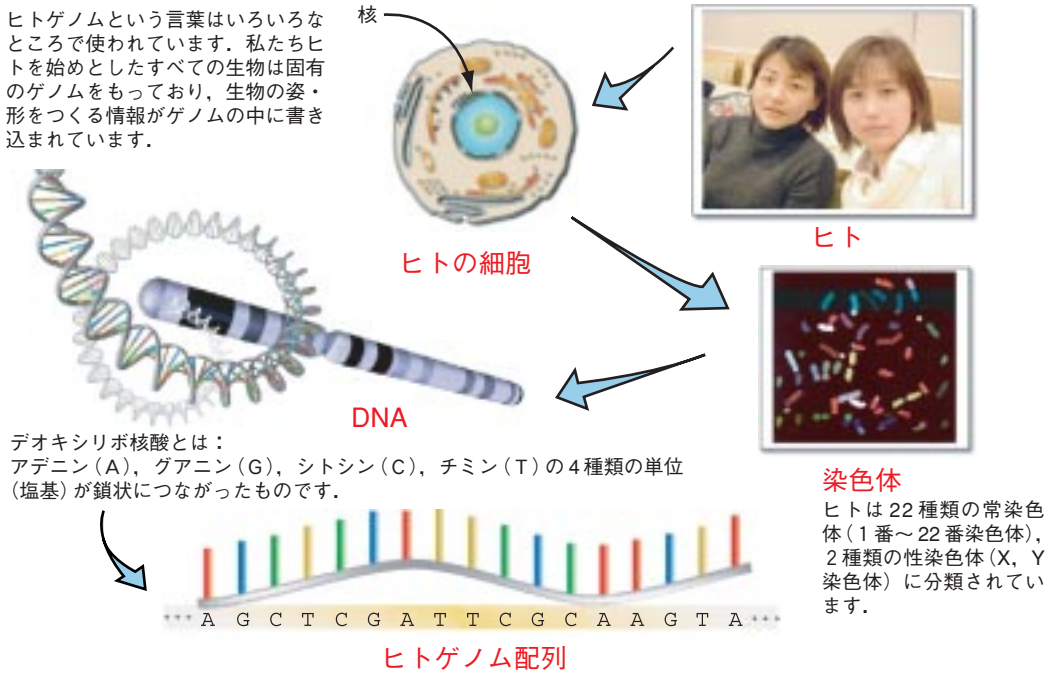

図1　ヒトゲノムとは？

カーとして使うことにより，ショウジョウバエで確立した連鎖解析法がヒトに適用可能であることを理論的に示したのは，デイビッド・ボットシュタイン（David Botstein）らである．そしてこの論文が発表された1980年からわずか3年後に，この手法によってジェームス・グセラ（James F. Gusella）らはハンチントン病の原因遺伝子座を明らかにすることに成功し，医学，ヒト遺伝学に大きなインパクトを与えた．以来，ヒトゲノム上の多型マーカーとしてのVNTR（ミニサテライト）やマイクロサテライトの情報が充実し，ヒト遺伝性疾患の詳細な連鎖解析が可能となってきた．

遺伝要因と環境要因が複雑にからむ多因子病の解析では，遺伝集団と表現型（病気）が1対1の単純な関係になく，ボットシュタインの古典的連鎖解析の適用は困難であった．しかしヒトゲノムの解読によって，数百万に及ぶ大量のSNP（一塩基

多型）の存在が明らかとなり，これをもとに集団の相関解析，あるいは兄弟姉妹の同胞間の連鎖解析によって，多因子病に関与する遺伝子の解明への道が拓かれた．本書の**第 2 章**には SNPs をベースとしたヒトの疾患，特に多因子病の遺伝子解析の基本となるハップマップ（HapMap）やバイオバンクなどの最新の動きが紹介されている．

2）分子生物学的アプローチ

ヒト以外の生物においてもゲノム解読が進展したことで，遺伝学的解析は飛躍的に発展し，遺伝子と表現型の関係が次々と明らかにされてきた．しかし遺伝学は原因と結果の関係を明らかにする学問であり，原因から結果に至るメカニズムを明らかにするのではない．メカニズムの解明には分子レベルでの解析手法の導入が不可欠である．分子レベルでの生命現象の解明は，古典的には生化学をもとに進められてきた．血液凝固系のカスケードの解明はそのみごとな一例であり，その結果，血友病の原因として第 8 因子，あるいは第 9 因子の異常が明らかにされた．赤血球におけるヘモグロビンの研究や，さまざまな代謝酵素の研究を通して，鎌状赤血球貧血病やフェニルケトン尿症などの遺伝病の原因となるタンパク質の異常が明らかとなった．しかし物質を純化して解析する生化学的手法には，自ずと限界がある．

分子生物学は，生体物質の純化よりも生体反応を再現する系を発展させることによって，生化学より一段踏み込んで生命現象を分子レベルでとらえることに成功した．すなわち，分子生物学は DNA 複製，転写とその制御，シグナル伝達など，生命現象の骨格となるプロセスを分子レベルで解明することに成功し，われわれは生命への理解を大いに深めてきた．しかしそれを細胞全体のシステム制御や発生・分化などのより複雑な生命現象と結び付けるには，さらに新しいアプローチが求められる．それに対する決定的な解答はないが，ゲノムという設計図があり，遺伝学的手法が駆使でき，かつ生物学的知見の集積した実験モデル生物はその新しいアプローチを拓いていく最も優れた系と考えられる．本書の**第 1 章**では，大腸菌，粘菌，線虫，ハエ，シロイヌナズナ，マウスなどそれぞれに特色をもつ実験モデル生物を対象とした生命の分子メカニズムの解明への挑戦が紹介されている．