

ゲノム医学と社会

菅野 純夫

菅野 純夫
(すがの・すみお)
東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授。一九八二年東京大学大学院医学系研究部修了。八二年日本学術振興会特別研究員、八三年東京大学医学研究所ウイルス研究部助手を経て、八四、八七年米国ロックフェラー大学・花房秀二郎教授のもとに留学。帰国後、八七、九二年東京大学医学研究所所癌ウイルス研究部助手、九二年同部助教、二〇〇〇年同研究所ヒトゲノム解析センター助教を経て、〇四年から現職。専門は分子生物学、ゲノム医学がわかる(羊土社/二〇〇一年)、『遺伝子の構造と機能』第2章「1ポストシークエンス時代の遺伝子研究」(共立出版/二〇〇一年)などがある。

基調講演というより、これらのご講演を理解していただくための予備知識と、ゲノム研究の状況について触れ、そのうち、私どもが行っている研究の一端を紹介して、それと倫理とのつながりについて紹介します。

ヒトゲノム研究の足跡

ゲノム研究が登場する以前は、ゲノム医学の研究者は人類遺伝学者や分子生物学研究者として研究をしており、必ずしも社会と密接につながっていたわけではありません。しかし、ゲノム研究の進展とともに、これまで手をつけられなかった難病についても研究できるようになりました。そのことを通じて、必然的に、研究動向が社会に影響を及ぼすようになりました。それは同時に、ゲノム研究を進めるうえで、一般の皆さんの協力が不可欠になってきたということです。また皆さんの協力をうけるときは、一方通行ではなく双方方向のコミュニケーションが不可欠となります。そのため、私どもが行っている研究内容を皆さんに正しく理解していただくことがますます重要になり、私どもにもこれまでの学者のイメージとは違った面が要求されるようになっていきます。

*1 ゲノム
細胞、ウイルスをはじめとする生物がもつ生きていくのに必要な遺伝情報の一組。二本鎖、あるいは一本鎖のDNA、またはRNAからなる。ヒトのゲノムは約30億塩基対。

*2 DNA

デオキシリボ核酸。ゲノムの本体をなす物質。デオキシリボース、リン酸、塩基が結合したヌクレオチドを構成成分とし、塩基はアデニン、グアニン、チミン、シトシンの四種類の糖とリン酸が結合し、長い鎖状の分子となるが、普通二本の鎖がらせん状にからまり、アデニンとチミンが水素結合によってつながる二重らせんという構造をとる(ワトソン・クリック・モデル)。

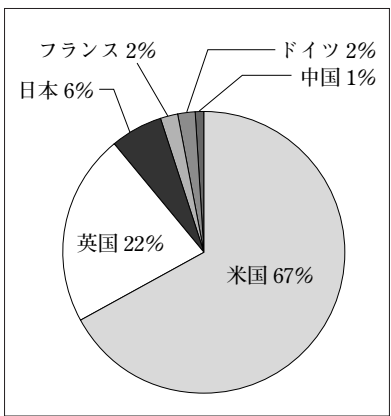


図1 ヒトゲノム配列解読における各国分担の割合

ヒトゲノム研究は一九九〇年から、まず染色体上の地図をつくることから始まりました。ヒトゲノムはDNAからできており、その四種の塩基(A、G、T、C)の並び方をすべてきめることがヒトゲノムプロジェクトの最終目標です。しかし、ヒトゲノムは三十億塩基対もあってたいへん複雑であることから、その前に練習問題として、ゲノムサイズの小さなインフルエンザ菌や酵母、線虫などの塩基配列の解読を進めました。そして九六年に、第一回バミューダ会議が開催され、そこで議論をもとにヒトのゲノム配列決定が開始されることになりました。それにより、まず第二十二番染色体と第二十一番染色体が解読されました。これらの解読には、東京大学の榊佳之先生のグループと、慶應義塾大学の清水信義先生のグループが活躍されています。日本は世界チームの一員としてがんばっています。

現在、さまざまな生物のゲノム研究が推進されています。ヒトゲノム研究についていうと、配列の概要版が二〇〇〇年六月二十六日に二グループから発表され、〇二年二月十五日にその論文が発表されました。また、〇三年三月、ワトソン、クリックによるDNA構造説明五十周年にあわせてヒトゲノム配列完成版ができたと発表されましたが、その詳細はまだ論文として報告されていません。ただし、その役割分担の概要は次のようになります(図1)。ゲノム三十億塩基対のうち六七%を米国が、残り二%を英国が、それ以外をほかの国が解読しましたが、日本は六%と三番手につけています。

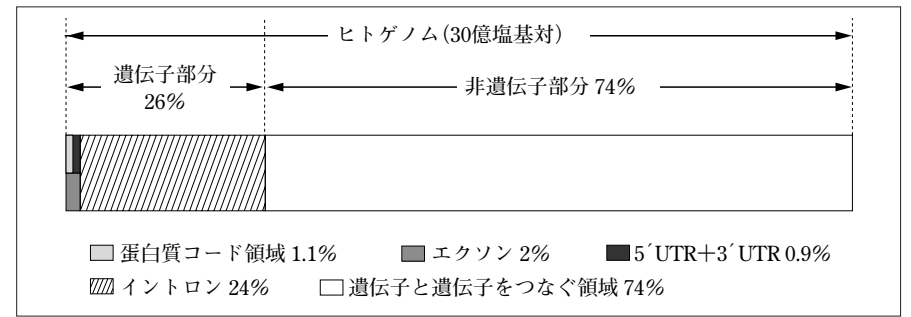


図2 ヒト遺伝子部分がゲノム全体に占める割合

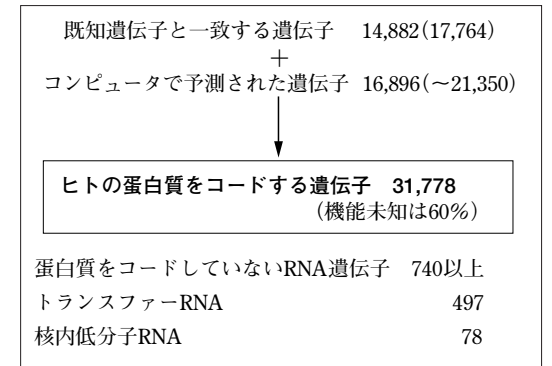


図3 ヒトの遺伝子数(国際コンソーシアム)

遺伝情報の配列

^{*3} 遺伝子はDNAのなかにばらばらに散在しています。つまり、ヒトゲノム三十億塩基対のなかに、遺伝子領域と遺伝子ではない非遺伝子領域があります。そして、遺伝子と遺伝子をつなぐ非遺伝子領域が七四%を占め、遺伝子領域は二六%ほどです。そのうち蛋白質をコードしている領域はたったの一・一%ほどで(図2)、ほんとうに遺伝子として働いているのはごくわずかの限定された領域です。

さまざまな反復配列が随所にみられます。^{*4} ヒトゲノムの五〇%以上は反復配列で、ほかの生物にくらべてとても多くなっています。ショウジョウバエでは三%、線虫では六・五%が反復配列です。

そして、反復配列のうちの約四五%は寄生性DNA因子であることも明らかになっています。寄生性DNAのほとんどがウイルス様のRNAからの逆転写に由来している逆転写性転移因子です。つまり、ウイルス由来のDNAがヒトゲノムに潜り込んで増殖し、そのうち、それが塊を形成するようになったのです。昔のウイルスの名残が、

現在でもヒトゲノムに潜んでいるわけです。ちなみに、ヒトの遺伝子数は、現在わかっているだけでも約一千万五千個、コンピュータで予測されている遺伝子数は一千万六千個ほどです。あわせて三万一千個ほどと推定されています(図3)。

ゲノムプロジェクトと医学

^{*3} 遺伝子
DNA上の「二つの蛋白質」の設計図に相当する部分。遺伝形質を決定する因子である。

ヒトゲノムの解読は、特に医学に新しい道具をもたらしました。三万一千個の遺伝子に、直接、触れることができるようになったのです。^{*5} ここで、スニップ(SNP)という言葉がでてきます。スニップとは、遺伝子がヒトの染色体上のどの位置にあるのかを示す目印(マーカー)になるものです。このスニップが約百四十万個、入手できるようになっていきます。これを使って、医学の問題に挑戦していくのがゲノム医学で、それは以下の三段階にまとめることができます。第一段階は、疾患に関係する遺伝子を明らかにすること、第二段階は遺伝子の機能や遺伝子間の関係を明らかにして、疾患や症状の発生メカニズムを理解することです。その理解をもとに有効な診断・治療・予防を実現するのが、第三段階です。現在は、最初の疾患に関係する遺伝子を明らかにする段階です。

^{*4} 反復配列
繰り返し配列ともいわれ、ゲノム上で二〜三回以上現れるDNA配列のこと。真核生物のゲノムに存在するが、例外的に一部の原核生物でもみられることがある。ほ乳類、特にヒトでは全ゲノム配列の五〇%以上が反復配列である。

^{*5} スニップ

17ページ*7参照。

^{*6} 血友病
血液凝固因子の欠乏のために出血やすく、止血も困難な疾患。欠乏因子を血液製剤で補って症状を防ぐ。

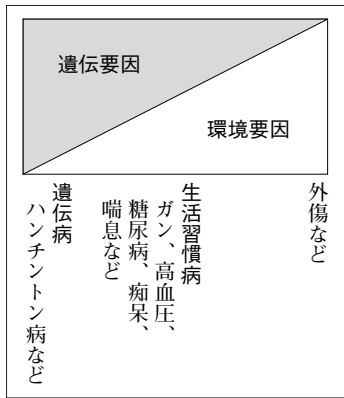


図4 疾患の成因

生活習慣病の相関解析

ところで、疾病は、遺伝的要因と環境的要因が相関して発症します(図4)。遺伝的要因が非常に強いものに遺伝病があります。有名な例は血友病です。^{*6} ヴィクトリア女王が保因者だったため、その子孫の男性に多くの血友病が発症しています(図5)。このように、ひとつの遺