

ライフサイエンスに係る研究開発の将来動向調査

平成27年 3 月

高垣洋太郎（日本薬科大学客員教授）

本動向調査は、公益財団法人ライフサイエンス振興財団の委託による平成 26 年度調査研究の成果として取り纏められたものである。

目 次

1. はじめに：ライフサイエンスとバイオテクノロジー.....	1
1-1. サイエンスとは？.....	1
1-2. バイオ（生物学）とライフ.....	2
1-3. ライフ・サイエンスとしてのスタンス.....	4
2. 現在までの研究開発の進展状況.....	6
2-1. 遺伝子からDNA配列の時代まで	6
2-2. ヒトゲノム計画完了のもたらしたものの.....	9
2-3. ポストゲノムのディスカバリー.....	13
2-3-1. ゲノムDNA配列の更なる解読	13
2-3-2. エピゲノミクスの展開	17
2-3-3. 進化生物学	19
2-3-4. 腸内細菌：環境と食を通じた人体制御	21
3. 今後の中長期の研究開発発展の可能性.....	23
3-1. 環境とゲノムとの相互作用.....	23
3-2. ミトコンドリアによる環境の影響感知.....	24
3-3. 食を通じて環境の影響を反映するいくつかの可能性.....	25
3-4. がんの研究.....	27
3-5. システムバイオロジー.....	29
4. 纏めと今後への希望.....	31
4-1. 纏め.....	31
4-2. ライフサイエンス財団の独自性と触媒的役割.....	31

1. はじめに：ライフサイエンスとバイオテクノロジー

本文は、「ライフサイエンスにおける研究開発の特徴、現在までの研究開発の進展状況、今後の中長期を見通した研究開発の発展方向、推進すべき研究開発テーマなどについての調査」の依頼を受け、著者の視点から出した結果である。まず本論に入る前に、「サイエンス」「ライフサイエンス」と「バイオテクノロジー」とについて、整理しておきたい。

1-1. サイエンスとは？

サイエンスの語源はラテン語の *Scientia* (知識) であるが、17 世紀頃に使われる様になった単語である。有史以来、古代ギリシャで自然哲学(Natural Philosophy)として包括されていた学問は、医療術と共に、イスラム世界を経て¹⁾、中世のヨーロッパの知識人達に渡った。アリストテレス(Aristotle, 384BC-322BC)の自然学は、トマス・アキナス(Thomas Aquinas, 1225-1274)により中世哲学に展開され、後に哲学や神学と、自然現象(Natural Phenomena)の法則を研究する(re-search)学問とが分離して、後者がサイエンスとなった。この頃から、真理を把握するためのサイエンスの方法論(method of science)が、意識的に議論されている。フランシス・ベーコン(Francis Bacon, 1561-1626)は、科学方法論の開拓者と言われる。彼の方法論は帰納法と呼ばれるが、1) 現象を観察し、2) 観察された現象の連関を仮説として法則(理論)化し、3) 証拠に依拠して仮説の真偽を論理的(reasoning: 理性的)に検証し、4) 証明された理論を適応し、既存学説を再検証し新たな観察を引き出す²⁾。即ち、個別的な観察から、普遍的な規則や法則を導き、次に繋げる。他方、ルネ・デカルト(René Descartes, 1596-1650)は、方法的懐疑により疑いようもない確実なものから出発して、以下の四規則を提唱した³⁾：明証の規則明証的に真であると認めたもの以外、決して受け入れない事、分析の規則考える問題を出来るだけ小さい部分にわけると、総合の規則最も単純なものから始めて複雑なものに達する事、枚举/吟味の規則何も見落とさなかったか、全てを見直す事。最も単純な要素から始めてそれを演繹していけば複雑なものに達しうるとするこの方法論は、演繹法とも、要素還元主義とも呼ばれる。デカルトは、数学・幾何学の研究によって得られた明晰な概念の上にその体系を築き、数式の表記法、2つの実数によって平面上の点の位置(座標)を表すデカルト座標、ニュートン力学の基になる運動の法則など、先駆的に自然法則に関する学問を推進し、近代西洋科学を物理学・化学を中心に発展させたと評価される。

¹⁾ Jim A-Khalili 著 2010 年 Pathfinders: The Golden Age of Arabic Science. イスラムでは、光学研究の物理学者 Alhazen (Ibn al-Haytham, 965-1040) など、実学の実験研究が盛んに行われた。

²⁾ Encyclopaedia Britannica 1961, Vo.2.

³⁾ René Descartes 著, 方法序説 Discours de la méthode, 1637.

しかし、要素還元主義は、現象をその総体において把握する能力に欠けるとの限界がある。要素還元主義の対極には、「系(システム)全体は、その部分の総和以上のものであり、全体を部分や要素に還元することはできない」とするホーリズム(Holism, Wholism, 全体論)がある⁴⁾。デカルトは、分析結果の断片性を、枚举の規則で克服しようとした。多数の要素の総和で全体像に近似させていく。しかし、枚举には、人の知覚認識の能力的な限界がある。

近年、コンピュータの情報処理能力が大きくなり、枚举により要素還元主義の欠陥部分を補うツールとしての役割が期待されている。又、全体をシステムとして把握する試みや、ビッグデータそのものを総体として取組む新しい試みがなされつつある。現在、私達は、IT 情報技術の進歩のおかげで、サイエンスの方法論について、新しい時代に入ったと言えよう。

テクノロジー(技術)は、ギリシャ語 τέχνη(techne, 手の巧み、術、技術)を語源とする、何かを実現するツールの事であり、具体的な技巧、方法、道具、機械、システムや、これらを使う作業である。他方、サイエンスは、「何が真なる知識か」を問い求めていくプロセスであり、テクノロジーとは異なった規範である。もちろん、サイエンスは、テクノロジーを産むことがあり、テクノロジーの能力に左右される局面も多々ある。とりわけ、近年、経済活動昂進のために、各国で目的指向的な科学技術振興策が強調され、ともすれば、サイエンスとテクノロジーが混同される。しかし、本質的にサイエンスは、あくまでも Asking questions solving problems の知的作業であり、テクノロジーとは別ものである。我が国では、欧米の伝統的アカデミズムに対応する意識が希薄で、アカデミズム教育がほとんど無い。あくまで、ライフサイエンスは、サイエンスの探求心から生まれた学問で、バイオテクノロジーと峻別したアカデミックな学問としての矜持を保って取り組まねばならない。

1-2. バイオ(生物学)とライフ

生物学 Biology は、語源がギリシャ語のβίος(生命, life)で、物理学、化学と並列な学問の名称として使用される。1802 年トレヴィラヌス(G.R.Treviranus, 1776-1837)⁵⁾が導入し、ラマール(Jean Baptiste de Lamarck, 1744-1829)が一般化した単語といわれる⁶⁾。生物学は、古代ギリシャの博物学の一部として始まり、アリストテレスの体系がイスラム社会を経て中世ヨーロッパに伝承された。アリストテレスの体系では、生物はプシューケー(ψυχή、靈魂)を持つ事で無生物と区別され、感覚と運動能力を保つ動物と保たない植物とに二分され、人は理性を保つ事で動物と区別されるとする。中世ヨーロッパに入ると、印刷機の普及で合理的精神が広まり、まず天文学等が発達するが、17 世紀に顕微鏡が発明された。ルーエンホック(Anthony von Leeuwenhoek, 1632-1732)が微生物(animalcules)を観察し、フック(Robert Hooke,

⁴⁾ Jan Christiaan Smuts 著 Holism and Evolution, 1926

⁵⁾ G.R.Treviranus 著 Biologie oder die Philosophie de lebenden Natur (Göttingen), 1802-22

⁶⁾ J. B. Lamarck 著 Hydrogeologie (Paris), Recherches sur l'Organisation des Corps Vivants, 1802

1635-1723)が細胞を発見し、18 世紀にはリンネ (Carolus Linnaeus, 1707-1778) が形態を基盤とした分類学を構築した。博物学の系譜は、細胞の構造、解剖学、比較生物学など、形態を中心として発展したが、特に 19 世紀に入り、全ての生物は細胞という共通の単位からなる(細胞説)との考えが確立した。同時に、全ての生き物は同じ基礎の上に存在するとの了解が概念して定着した。

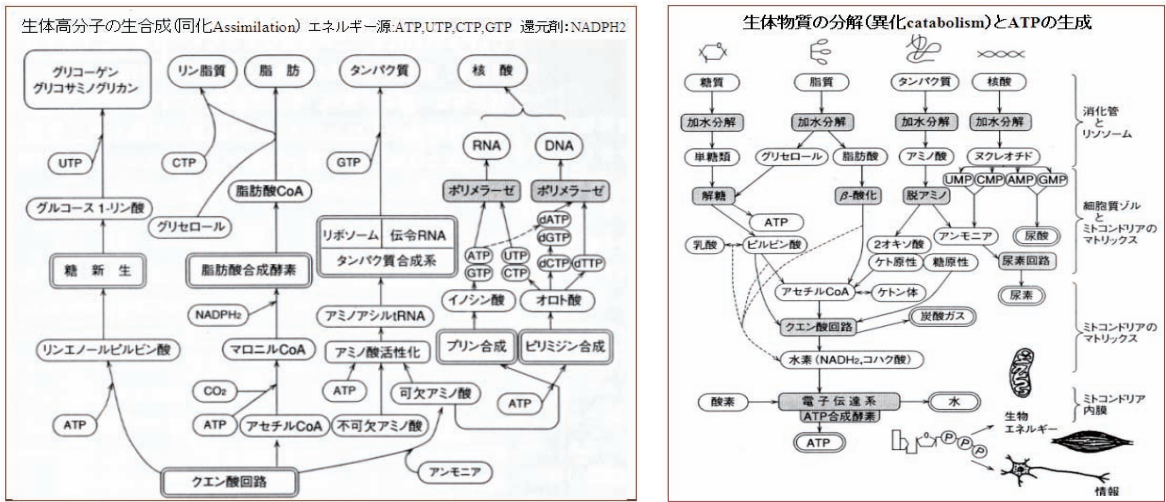
他方、デカルトは、17 世紀にヒトの心身二元論を提唱し、生物機械論を提唱した³⁾。心と別に、身体は機械として要素に分解して分析される。19 世紀には、醗酵や腐敗の原因探求として細胞成分が化学的に分析され、細胞内での低分子化合物の化学反応の連鎖が、はじめは酵母で、20 世紀に入って

多細胞生物で生化学 Biochemistry として明らかにされた(右表)。これから酵素による細胞内化学反応の連鎖(代謝)は、生合成(同化)と分解(異化)と(下図)、共に細胞なし(無細胞系)でも起こる。

表1 19世紀の生化学:酵母の代謝研究を中心にした年表

19世紀	醗酵の原因は?腐敗の原因は? ⇒ 酵素の発見
1807 Liebig	乳酸の化学式提出(酸っぱいミルクからカルシウムで沈殿)
1837 Theodor Schwann	微生物体内で起こる化学反応を代謝と呼ぶ
1840 Jan Evangelista Purkyně	細胞の内容物=原形質、細胞質の概念
1859 Wilhelm Kühne	カエルの脚の筋肉より食塩抽出でミオシンを取り出す
1862 Louis Pasteur	加熱で醗酵や腐敗を防止。生命の自然発生説を否定
1876 Wilhelm Kühne	酵素、醗酵素の概念を提出
1879 Louis Pasteur	醗酵とは、空気の無い時の生命現象である。
1888 Emil Fischer	ブドウ糖(6炭糖)は、醗酵で3炭糖になる
1896 Hans & Eduard Büchner	酵母抽出物による無細胞醗酵、Zymase
1904 Arthur Harden	ブドウ糖からリン酸中間体ができる。 補醗酵素co-ferment必要
1911 Carl Neuberg	ビルビン酸が酵母によりアルコールと二酸化炭素になる

図1 細胞質での生化学反応:同化と異化



これとは別に、19 世紀初頭、生物の総体の問題として、1802 年ラマークにより、初めて進化論が提出された⁶⁾。ラマークの進化論は、生物は前進的に姿を変えていく能力を備えており、獲得された形質は遺伝し、不用な機能は失われるとする(用不用説)。彼の進化論は、単純な生物がより複雑なものへと時間をかけて変化し、生物は目的に合うよう方向を定めた合目的(Teleology)的な過程に有るとの考えが底流にある。後に、ダーウィン(Charles Darwin, 1809-1882)は、進化を環境適応への自然選択の過程と置き換えている⁷⁾。同時期に、パスツ

⁷⁾ C. Darwin 著 On the Origin of Species by Means of Natural Selection,1859. The Descent of Man,1871.

ール(Louis Pasteur, 1822-1895)が、加熱殺菌を用いて「生物は自然には発生しない」との証明実験を行った。これは、遺伝現象(親から子への形質の伝達)を生物の属性に確立した。

遺伝の研究は、世代を経た変化である進化論の根幹をなすが、進化論は、19世紀西欧のキリスト教ドクマと激しく対立し、今だに米国では対立を引きずっている。反進化論陣営は、進化の過程は、実験検証可能ではないのでサイエンスではなく、進化論は信仰であるとする。

他方、20世紀に入り、一群の量子力学などの物理学研究者達が、生物現象に物理研究のフロンティアを求めて転向した。デルブリュック(Max Delbrück, 1906-1981、1969年度のノーベル生理学・医学賞)、『生命とは何か What is life? : 物理的に見た生細胞(1944年)』を著作したシュレーディンガー(Erwin Schrödinger, 1887-1961)らである。シュレーディンガーは、生命体の内部では、物理学法則では示すことができないような秩序があると主張し、これを生命の根幹とした。

表2 生命とは何か

ライフ(Life、生命)とは、西欧言語に語源を持つ単語で、死と対比され、live(躍動する)と同源である。生物は、生きていても死んでいても生物であるが、ライフは、生きて、**生命力**(life force, Lebenskraft)を発揮して行われる活動状態である(右表)。それは、1) 個体レベルでは、代謝で活動状態を創出し、代謝を調節して恒常性を保ち、2) 生殖して、遺伝と言う形で生物個体を超えた後世代への情報継承をなし、3) 遺伝を代々重ねて、生物種として進化する状態である。「個の代謝→世代間の遺伝→種としての進化」が生命固有の属性なのである。種としてのヒトは、どこから来てどこへ行くのか。ライフサイエンスは、生物学とは違い、哲学や倫理等、価値観とも繋がる学問である。

What is Life ?	生命とは何か
• No spontaneous generation	自然発生しない
• requires original life.	既存の生命を継承
• Life is heritable;	生命は遺伝する
one heritable (genetic) unit	生命は遺伝単位
• reproduction	生殖できる
• evolution	進化する
• capable of metabolism	代謝活動をする
• homeostasis	恒常性を保つ

内閣府の総合科学技術会議ライフイノベーション戦略協議会では、生物圏におけるヒトを含む生物の生命現象の解明及びその知見をヒトおよび地球(環境)の「健康」につなげる科学技術をライフサイエンスと定義している((独)科学技術振興機構研究開発戦略センター・ライフサイエンス・臨床医学ユニット上席フェロー 浅島誠氏、平成25年3月15日)。

1-3. ライフ・サイエンスとしてのスタンス

本報告書では、個体に対する生活環境(食や気候など)や精神環境(ストレスなど)も、「代謝→遺伝→進化」に影響があるとの視点で調査した。ライフサイエンスは、私達の日々の生き方に関わるとの意味合いで、バイオサイエンスと区別されると考える。

生物学は、有史以来、生き物の観察記述の集積で、遺伝現象の進化論に到達した。畜産、農耕、醗酵の現場では、代謝という化学反応の連鎖とその調節をもって生物活動のエネルギー一面を把握し、酵素利用など、生物現象を応用するバイオテクノロジーを人類にもたらした。

19世紀にもたらされた遺伝の概念は、生物の設計図としての遺伝情報解析が、全ての生物

の問題を解明する基盤となるとの期待が前面に出て、20 世紀後半は、分子生物学を中心に生物機械の要素解析に邁進した。ところが、2003 年、ヒトの全設計図であるゲノムがほぼ完読されて、揺るぎない設計情報と考えてられていたゲノム DNA 配列について、根本的に異なった理解を必要とするパラダイムシフトが起こっている。即ち、ゲノム DNA 配列は、個体レベルでも、世代間でも、周りの環境から影響を受けて、ダイナミックに変化している可能性が高い。ここに、遺伝とその情報発現が、日々の生活(ライフ)で動的に変わるとする、ライフサイエンスの全く新しい地平が開けつつある。

資料：広辞苑第 6 版より

ライフ・サイエンス【生命科学】 生物の多様性よりも共通性に注目し、遺伝・発生・免疫など基本的生命現象を解明する科学。また、その成果技術への応用、更にそれらの社会的影響にたいする倫理面からの検討を含む総合科学。

資料：生化学辞典第 3 版(1998 年東京化学同人)より

生物学[biology] 生物を対象として、その存在様式および生命現象を研究する自然科学の 1 部門。歴史的には、観察記録(natural history)の一分野に過ぎなかったが、17 世紀に R.Hooke が顕微鏡によって細胞を発見し、18 世紀に C. von Linné によって生物の系統的分類法が発表され、19 世紀に C. Darwin の進化論、G. J. Mendel の遺伝法則が発表されるに及んで豊かな内容をもつに至り、論理的な一学問体系として独立するようになった。20 世紀に、より原理的かつ実体論的となり、特に後半に入ると、生命現象を分子レベルで理解する方向に向かい、(⇒分子生物学)、原則的・統一的に理解しようとするようになった(⇒生命科学)。こうして、生命とは、高度に組織された分子集合体であり、環境に応答して秩序を維持し続けられる化学物質を部品とする情報機械として把握されるようになってきている。生物学は、その対象とする生物の種類に応じて動物学、植物学、微生物学、細菌学、ウイルス学などに、対象とする現象のレベルにより、生化学、細胞学、組織学、生理学、遺伝学、発生学、進化学、形態学、集団生物学、行動学などに、研究方法に寄って生化学、生物物理学、生物工学(バイオニクス)などにわけられるが、これらの境界は明確でなく、また、重要な課題が分野間にまたがることも多い。生物学は、医学、薬学、農学、および一部の工学の基礎である。

生命科学[life science] 博物史(natural history)とよばれ、記載・分類を中心として出発した生命に関する近代科学的研究は、進化論の提唱、細胞説の提唱、遺伝法則の発見などを契機として生物学(biology)が成立し、実験科学へと発展した。ことに 1930 年代ごろから、境界領域諸分野を含めて細分化された生物学の各分野の知識を統合し、生命の本質を理解しようという考えから、生物科学(biological science)という言葉が使われるようになった。欧米では、この時期からライフサイエンス(life science)という言葉も使われるようになっていく。日本においては、1960 年代以降に用いられるようになっていくが、この場合は分子生物学を中心とする、生物科学諸分野の著しい進歩にたって人間を頂点とする生命の総合的理解をめざす学問と定義される。しかし、新しい用語であり、人によって使い方が異なる場合もある。

2. 現在までの研究開発の進展状況

2-1. 遺伝子から DNA 配列の時代まで

19 世紀中半、ダーウィンが進化論で教会との論争に消耗していた頃、モラビアの修道院でメンデル (Gregor J. Mendel、1822-1884) が、エンドウ豆を交配していた。

貧農の引き籠りが、学校の先生の薦めで志学し、貧乏人が唯一学問できる修道僧になり、膨大な数の人工授粉の実験を行った⁸⁾。当時、遺伝形質は、交雑で液体のように混じりあう(混合遺伝)と考えられていた。が、メンデルは 1865 年にこれを否定して、遺伝形質は**因子**(粒子)によって伝えられ(仮説 1)、遺伝因子は各個体に **2 個**あり、片方だけ優性に発現する場合があり(仮説 2)、配偶子には 2 個の因子のどちらか 1 個が入る(仮説 3)と提唱した(表 3)。メンデルの観察したエンドウ豆の 7 形質は独立した形質を示したが(仮説 4)、連鎖しない形質を選び、2 年間掛けて純系を準備してから交配に用いるなど、8 年間の用意周到の実験であった。が、彼の発表論文(1866 年)は時流に合わず無視された。しかし、論敵の弟子と親戚により 1900 年再発見され、その後 William Bateson(1861-1926)が遺伝学 Genetics を創始し、1909 年、Wilhelm Johannsen (1857-1927) が、メンデルの” 因子” に**遺伝子 Gene** との単語を当てた。遺伝現象が遺伝子

という要素に還元されて、20 世紀は、遺伝子の時代として展開されたのである(表 4 参照)。

機能単位である遺伝子は、有核細胞では主に核の染色体上に線形に配列し(図 3、6)、原核細胞では主に環状となる二本鎖 DNA に線形に配列している⁹⁾。

いずれも DNA が遺伝情報を担うことは、原核細胞では 1944 年 Avery の実験で(表 4)¹⁰⁾、動物細胞では 1973 年のリン酸カルシウムによるトランスフェクション実験で確立された¹¹⁾。

表 3 メンデルの仮説 1865



仮説1: 親から子へ遺伝する形質を伝える 因子 がある
仮説2: 優性の法則 各個体には、1つの形質に2個の因子を持ち優性と劣性が対の場合優性が発現する
仮説3: 分離の法則 配偶子には、2個が分かれてどちらか1つが入る
仮説4: 独立の法則 各因子は互いに干渉せず、独立に配偶子に入る

表 4 19世紀と20世紀を特徴付ける遺伝学上の発見

19世紀の重要な生物学的学説	
1802 Jean Baptiste de Lamarck (1744-1829)	進化論:獲得形質の遺伝
1859 Charles Darwin (1809-1882)	進化論:自然選択説
1862 Louis Pasteur (1822-1895)	生命の原則:自然発生しない
1865 Gregor J. Mendel (1822-1884)	遺伝因子 Heritable factor 発見と遺伝の法則
20世紀 遺伝子⇒DNA:A.C.T.Gの塩基配列⇒染色体	
1900 H. de Vries, C. Correns, E. von Tschermak	メンデルの法則再発見
1902 T. Boveri (1862-1915), W. Sutton (1877-1916)	遺伝情報の染色体説
1910 T. H. Morgan (1866-1945)	ショウジョウバエの眼色変異、性染色体上に特定
1944 O.T. Avery (1866-1945)	肺炎双球菌のR型からS型へのDNAによる形質転換
1951 B. McClintock (1866-1945)	トウモロコシのトランスポゾン発見
1951 E. Chargaff (1905-1992)	DNA中の塩基含量の等量の法則 A=T, C=G
1953 J. Watson (1922-), F. Crick (1916-2004)	DNAの二重らせんモデル:二本鎖と相補性 A=T, C≡G
1961 M. Nirenberg, S. Ochoa, H.G. Khorana	遺伝子コードの解読
1957 F. Crick	セントラル・ドグマ: DNA→RNA→タンパク質
1970年代	DNA塩基配列解読法確立、遺伝子工学でDNA改変生物
1990年代	ヒトゲノム計画の提唱と遂行
2003	ヒトゲノム計画のプロトタイプ完了宣言(ほぼ完結)

⁸⁾ R.M.Henig(2000)"The Monk in the Garden:the lost and found genius of Mendel...." Houghton Mifflin

⁹⁾ Ishikawa F. et al. Mut.Res. 434:99(1999) Why do we have linear chromosomes - A matter of Adam · ·

¹⁰⁾ Avery O.T. et al. J. Exp. Med.79:137(1944).Studies on the Chemical Nature of the Substance Indu · ·

¹¹⁾ Graham, R.L. et al., Virol.52:456(1973) A new technique for the assay of infectivity of human ade · ·

図2 ワトソン・クリックの二重らせんモデル

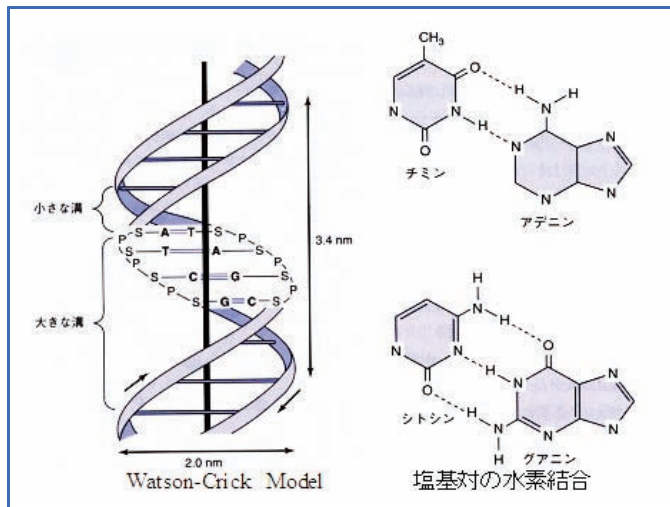
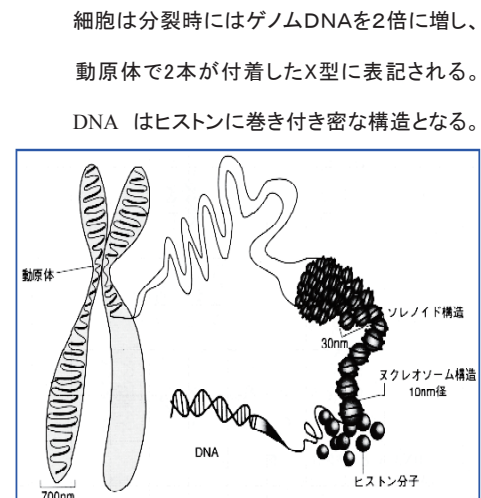


図3 染色体中のDNA二重らせんの概念図



1951年、シャルガフ(Erwin Chargaff, 1905–2002)が、核DNAの塩基組成を定量して、アデニンAとチミンTが等量、およびシトシンCとグアニンGが等量との、シャルガフ第一の等量(parity)法則を発表した¹²⁾。1951年フランクリン(Rosalind E. Franklin, 1920–1958)がDNAらせんを示唆するX線回折像を公表し¹³⁾、1953年ワトソン(James D. Watson, 1928-)とクリック(Francis H.C. Crick 1916–2004)が、AとT、およびCとGの塩基対によるDNA二本鎖の二重らせんモデル(図2)を提出した¹¹⁾。更にクリックは、DNA鎖がメッセンジャーRNA(mRNA)に転写され、mRNAの塩基配列がタンパク質に翻訳されて表現形質になるとの「遺伝情報のセントラルドグマ」を提出した(図4)。又1961年から1965年まで、翻訳過程でアミノ酸に対応するmRNA上の3塩基配列コドンが解明された(図5)。

図4 セントラル・ドグマ
Central Dogma (中心教義)
1957 F. Crick

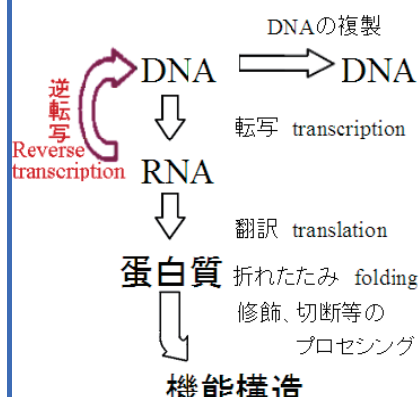


図5 遺伝暗号によってタンパク質がつくられるしくみ

mRNA ...	AAA	CCC	GUA	GCC	CAU	UUC	GAG	CCC	UAA
tRNA ...	UUU	GGG	CAU	CGG	GUA	AAG	CUC	GGG	AUU
アミノ酸	Lys	Pro	Val	Ala	His	Phe	Glu	Pro	Stop!
	リジン	プロリン	バリン	アラニン	ヒスチジン	フェニルアラニン	グルタミン酸	プロリン	

遺伝暗号			
第1	第2		第3
	U	C	A
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP
C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln
A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys
G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu

Ala :	アラニン
Arg :	アルギニン
Asn :	アスパラギン
Asp :	アスパラギン酸
Cys :	システイン
Gln :	グルタミン
Glu :	グルタミン酸
Gly :	グリシン
His :	ヒスチジン
Ile :	イソロイシン
Leu :	ロイシン
Lys :	リジン
Met :	メチオニン
Phe :	フェニルアラニン
Pro :	プロリン
Ser :	セリン
Thr :	スレオニン
Trp :	トリプトファン
Tyr :	チロシン
Val :	バリン

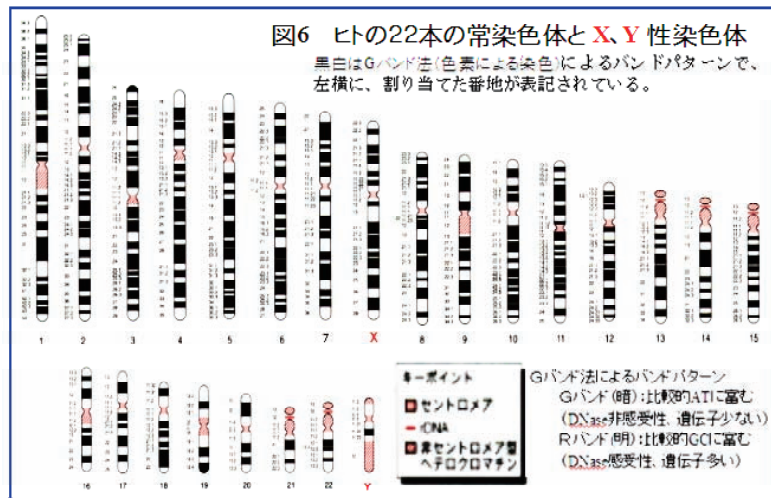
3つで一組の遺伝暗号によって、どのようなアミノ酸をつないでタンパク質をつくるかを決定している。

¹²⁾ Chargaff, E. et al., J.B.C.192:223(1951) The composition of the deoxyribonucleic acid of salmon・・・シャルガフ第二等量法則は、一本鎖がほぼ等量とし、RNAのStem loop構造を予言している。

¹³⁾ Klug, A. J.M.B. 335: 3(2004) The Discovery of the DNA Double Helix.

他方、医学では、1949 年ポーリング (Linus Pauling, 1901-1994) が、鎌状赤血球貧血症患者のヘモグロビン構成アミノ酸 287 個中ただ 1 個が健常者と異なることを発見し、後にこれが 1 塩基突然変異によるアミノ酸変換であり、タンパク質機能が変わり病因となる事が示された。遺伝子の塩基変異による疾患発症の最初の例である。

有核生物では、ほとんどの遺伝子は、2 対が対立遺伝子として存在する(メンデルの仮説 2)。ヒトの場合、染色体は(図 6)、22 本の常染色体 2 セットと、父由来の Y か X と、母由来の X 性染色体とにより、男性[22x2+YX]



又は女性[22x2+XX]になる。配偶子は、精子が[22x1+Y]か[22x1+X]、卵が[22x1+X]である(メンデルの仮説 3)。ゲノム Genome は、Gene(遺伝子)と chromosome(染色体)からなる造語であるが、[22x1+Y]乃至[22x1+X]のセットをゲノムと呼ぶ。父由来と母由来の各ゲノム 2 セットが、ヒト 1 個体の約 60 兆個とされる各有核細胞の中にある。実際には、ゲノムは、更に、母由来のミトコンドリア環状 DNA 約 16569 塩基対(37 遺伝子をコードする)をも含む。

1970 年頃制限酵素や逆転写酵素が相次いで発見されて、DNA を細胞から抽出し、解析し、人工的な操作を加えて、遺伝子産物(タンパク質)を細胞に作らせ利用する技術、即ち遺伝子工学(genetic engineering、遺伝子組み換え技術 recombinant DNA technique と呼ぶ)が急速に発達した。更に、1990 年頃から、特定の遺伝子を消去した遺伝子ノックアウト(KO)マウスや、遺伝子を加えたり改変した実験動物が作製された。又、遺伝子工学の活用により、メンデル遺伝する単遺伝子疾患の多くについて病因変異が解析され、実験動物マウスを用いてこれらの遺伝子変異が病態の原因となることを示すことができれば、病因と確定された。以下、中村祐輔著 1996 年「遺伝子で診断する-PHP 新書 009」の一部を引用するが、この頃は、遺伝子の異常が病因となると一般に啓蒙されていた雰囲気が判る。【p17 病気に対する危険度 - かかりやすさ・かかりにくさ - を決めているのが「遺伝子」と呼ばれるものです。「遺伝子」に傷があるかどうかによって個々の人の病気の危険度決まるため、その傷の有無を調べることができれば、危険度を判断することもできるのです。・・・最近、いろいろな病気に対する個人レベルでの危険度 - 病気にかかりやすいか、かかりにくい - を遺伝子を調べることによって予知することが、可能になってきました。したがって、二十一世紀の医療は、「治療」する医療から「予知」する、あるいは「予知」することによって早期に病を根絶やしにする医療へと変わっていくことが期待されます。p18】

20 世紀末には、ゲノム DNA の A,C,G,T の塩基配列が生物の設計図で、これにより個人の性質、病気のなり易さ、運命等が決定されるとする遺伝子決定論が主流となったのである。

2-2. ヒトゲノム計画完了のもたらしたもの

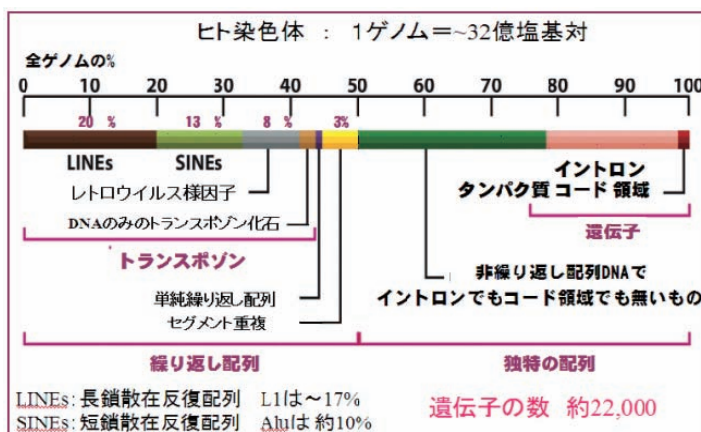
個人のゲノム1セット約31億塩基対のA,C,G,T配列を2セット共解読すれば、ヒトの設計情報から人生ライフの全体像が予測される筈との強弁で、ヒトゲノムの解読が計画された。最初にゲノムDNA解読機械化を提唱したのは、物理学者の和田昭允(元理研)博士であったが、ゲノム各セット合計約31億対のA,C,G,T塩基配列を解読することは、巨大事業である。政治的駆け引きの末、結局DNA二重らせんを提唱したワトソンを中心として、1990年米国主導で、全ゲノム解読を目標とした国際ヒトゲノム計画が開始された¹⁴⁾。当然、このプロジェクトでゲノム解読技術は急激に進歩し、塩基A,C,G,T配列の自動解読機としては、日立製作所神原秀記博士が開発したキャピラリー電気泳動末端高感度蛍光検出装置を組み込んだApplied Biosystem社(ABI)のDNAシーケンサーが、独占的な位置を占めた。当初、染色体の部分部分に物理地図が作製され、丁寧にA,C,G,T配列が繋げられたが、最後に断片をコンピューターで一挙に連結させるshotgun法を標榜した商業目的のセセラ社が割り込み、これと国際ヒトゲノム協会とが並列的に、2001年下書き(Draught)版を公表した¹⁵⁾。その後2003年4月に一応の完成版が発表され、以降更新を重ねているが、現在公開版のヒトreference genome GRCh38も164程、未解読の間隙が残っている¹⁶⁾。

図7は、2003年段階での全ゲノム(23本の染色体の総和)中の構成成分の割合であるが、特に以下3点が、驚きをもって注目された：
①タンパク質をコードする部分は、遺伝子数2万強で全体の約1.5%、
②ゲノムの半分が繰り返し配列、
③ゲノムの80%が転写される。

①の遺伝子数については、ヒトは高等生物だから約10万遺伝子と

の推測があったが、約2万遺伝子で、線虫などの下等生物とほとんど変わらない数である。有核生物では、mRNAは、ゲノムDNA上で複数のエクソン(exon：タンパク質コード領域全とその前後部分)をイントロン(intron：非コード領域)が繋いだ配列で、転写後イントロンを切断除去(スプライシング)して、エクソンのみが連続したmRNAとなる。このとき、一部のエキソンを除いた変種(選択的スプライシング)も出来、一遺伝子から部分が異なる多種が出来るので、実際のタンパク質の種類は10万以上になる。

図7 ヒトの全ゲノム中DNA配列の構成成分の割合



¹⁴⁾ 岸宣仁著「ゲノム敗北：知財立国日本が危ない」(2004)ダイヤモンド社

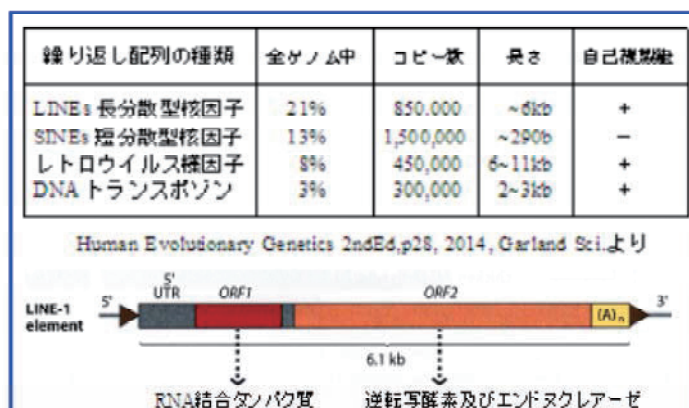
¹⁵⁾ Lander, E.S. et al. Nature 409:860(2001)、Venter J.C. et al. Science 291:1304(2001)

¹⁶⁾ Chaisson M.J.P. et al. Nature 517(7536):608-611(2015) Resolving the complexity of the human genome

イントロンと遺伝子発現制御領域を含めると全ゲノムの約 1/4 を占めるが、遺伝子数は予想外であった。

②の繰り返し配列は、図 8 上段に纏めたものの他に、セグメント重複(DNA 配列がブロックで重複)や単純繰り返し配列(例えば CACACA-----ACACA)等が含まれ、全部でゲノム全体の約半分を占めていた。

図8 ヒトゲノムの繰り返し配列とその性質



繰り返し配列中、最も多い長分散型核因子(Long Interspersed Nuclear Element : LINE)は全体の 21 %を、短分散型核因子(Short Interspersed Nuclear Element : SINE)は全体の 13 %を占めている。図 8 上段の 4 因子は、いずれも細胞内でゲノム DNA 上の位置(position)を転移(trans)できるトランスポゾン(Transposon)と呼ばれる塩基配列に由来し、転移因子や動く遺伝子とも呼ばれる。トランスポゾンには、RNA に転写コピー後 DNA に逆転写されてゲノムに挿入される RNA 型レトロポゾン(retroposon : I 型トランスポゾン)と、DNA 断片が直接切断し転移場所に貼り付く DNA 型(II 型トランスポゾン)とがある。LINE、SINE とレトロウイルス様因子は、RNA 型である。ヒトゲノムでは、現在 DNA 型は活動していない。が、RNA 型では、LINE の一種 LINE-1(図 8 下)に完全型があり、この一部には転移活性がある¹⁷⁾。SINE は短いので、LINE の助けを必要とするが、SINE の代表である Alu の一部にも転移するものが報告されている¹⁸⁾。ヒトの第三の活動的レトロトランスポゾンの SVA(SINE-R : VNTR : Alu)も LINE の助けを借りて転移する¹⁹⁾。一般的には、ゲノム上でトランスポゾンが勝手に動かない様、変異を挿入したり DNA をメチル化(後述)して、化石化状態に押さえ込んでいるが、少数ではあるが、DNA 断片を転移させる装置が活性を保有しているのである。尚、図 8 は Repeat Masker(比較的最近増えた断片の検出に強い)による推定結果であるが、太古に増えた配列や短断片の解析に相対的に優れたプログラムでは、ヒトゲノムの 2/3 以上を繰り返しとする解析結果もある²⁰⁾。

③ゲノム DNA 上の A,C,G,T 配列が解読されると、転写産物 RNA や翻訳産物タンパク質 protein の全てのデータベースが作製でき、標品中の実際の産物と突き合わせて解析出来る。そのような作業をゲノム Genome の 3 文字を産物の語尾に付けて、トランスクリプトーム transcriptome(全転写物解析)、プロテオーム proteome(全タンパク質解析)等と呼ぶ。一般的に、ゲノム情報を参照しつつ全産物を解析する作業を omics と呼び、代謝物解析のメタボロ

¹⁷⁾ B. Brouha et al. PNAS100:5280(2003) Hot L1s account for the bulk of retrotransposition

¹⁸⁾ E.A.Bennett et al. Genome Res.18:1875(2008) Active Alu retrotransposons in the human genome

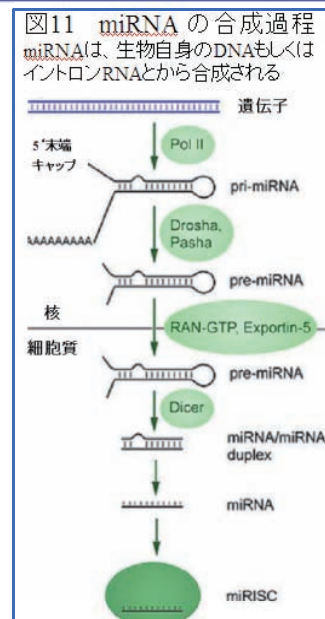
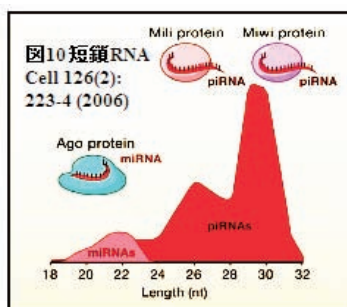
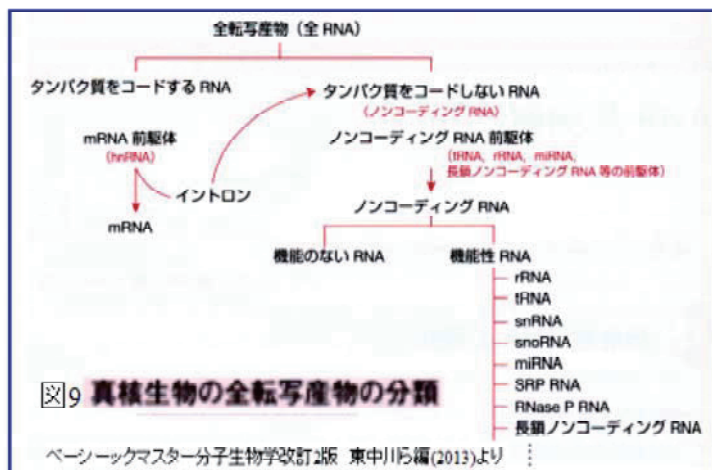
¹⁹⁾ D. C. Hancks et al. Semin. Cancer Biol. 20:234(2010) SVA retrotransposons: Evolution and ..

²⁰⁾ de Koning A.P.J. et al. PLoS Genet 7(12):e1002384(2011) Repetitive Elements May comprise ..

ーム metabolome、ゲノム DNA のメチルシトシン解析のメチローム Methylome、エピゲノーム Epigenome、表現型解析のフェノーム Phenomenome 等と、多種の omics がある。トランスクリプトームでは、ゲノム DNA 塩基配列の約 80 %が RNA に転写されることが判明したが、ゲノムのタンパク質コード領域は約 1.5%なので、転写産物の大多数がタンパク質をコードしない非コード(non-coding : nc)RNA であり、mRNA より種類が多い^{21,22)}。ヒトゲノム計画以前には、タンパク質コード遺伝子以外のゲノム部分を無用の長物である Junk(ゴミ)と呼ぶ分子生物学者達があり、不明部分は、ゲノムの暗黒領域 Dark matter とも呼ばれた。

ゲノム解読以前に既知の ncRNA があつたが、翻訳装置に必要な rRNA と tRNA、1980 年代初期に発見された低分子量核内 RNA である snRNA (intron 除去や染色体末端のテロメア維持に働く)、核小体に局在する snoRNA (RNA の塩基修飾等に働く)、小胞体局在シグナルを認識する SRP-RNA 等である。最近の検討で加わったものに、長鎖非コード RNA (long non-coding (lnc) RNA) と短鎖 RNA とがあり(図 9)、後者は、1993 年最初線虫で発見されたマイクロ RNA (miRNA、microRNA:21-24 塩基の一本鎖)、1998 年最初線虫で発見された siRNA (small interfering RNA、21-23 塩基対の二本鎖)、及び 2006 年ヒトと齧歯類の生殖細胞で発見された piRNA (piwi タンパク結合 RNA、26-31 塩基の一本鎖)があり、いずれも限られた塩基数である(図 10)。miRNA は、mRISC を形成し細胞質内で転写後の mRNA に付着して発現抑制するのに対し(図 11)、siRNA は、感染ウイルス RNA やトランスポゾン RNA に付着して破壊し、piRNA は、哺乳類の生殖細胞において、遺伝子の DNA メチル化(後述)を介してレトロトランスポゾンの発現を抑制すると考えられている。

lncRNA は、塩基数 200 以上のタンパク質非コード転写産物と定義されたが、それ以下の短鎖も含む様になっている。特にゲノムの遺伝子間に存在するものは、長鎖遺伝子間 RNA

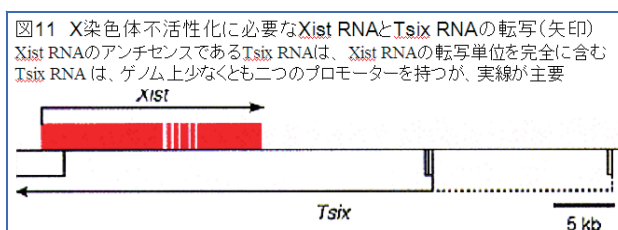


²¹⁾ Carninci P. et al., Science 309:1559 (2005) The transcriptional landscape of the mammalian genome

²²⁾ Djebali S. et al., Nature 489:101 (2012) Landscape of transcription in human cells.

(long/large intergenic ncRNA : lincRNA) と呼ぶ。lincRNA は、mRNA と同じく RNA polymeraseII により転写され、産物は 5'末端に Cap 構造、3'末端に polyA 構造を持ち、転写後イントロンが切断除去(スプライシング)され、固有のプロモーター転写開始領域や転写促進エンハンサーを持つ。従って、遺伝子と同じ転写単位としての形態である。他方、lincRNA 以外の長鎖 RNA を lncRNA と分けて呼ぶ事が提唱されている²⁵⁾。いままで調べられているものは、約 60-70 %が遺伝子の転写開始領域のヌクレオチド配列の順方向乃至逆方向の転写物、約 20%が遺伝子のエンハンサー領域の順方向乃至逆方向の転写物、~5%が遺伝子本体ヌクレオチド配列の逆転写物、~5%がやや遺伝子より離れた近傍の配列の転写物であった²⁵⁾。lncRNA は、5'末端に Cap 構造をもつものの、ほとんどが 3'末端の polyA 構造はなく、転写後のスプライシングもない。又、遺伝子の部分や近傍の配列の転写物であり、mRNA より寿命が短く、ヌクレオチド配列は遺伝子よりは動物種間を超えた保存性が低い。以上から、lncRNA は、RNA polymeraseII による転写厳密性を欠いた副産物で、転写の雑音であると主張された時期がある。しかし、ゲノムから lncRNA 対応領域を除去した実験動物では、致死性や発達障害を示す場合があり、lncRNA は独自の生物機能を担うと考える様になっている。

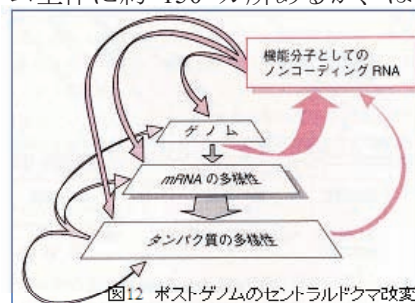
lncRNA で良く研究されているものに、X 染色体不活化に参与する Xist と Tsix がある(図 11)。哺乳動物の性染色体二本は、雄 X+Y と雌 X+X であるが、雌では二本の X の片方を不活化して、発現量を雄と



同じにしている。X 染色体は、胚発生初期に一端不活化を解除してから、ランダムに片方が不活化されるが、Xist(X-inactive specific transcript)が転写され、それ自身を転写している X 染色体だけ DNA のメチル化(後述)を起こす。他方、逆方向に Tsix が転写されると Xist を抑制し、X 染色体の活性が保持される²³⁾。人為的に Xist 部位を他の染色体に移植し発現させると、その染色体の遺伝子発現が抑制される²⁴⁾。即ち、非翻訳性 lncRNA である Xist は、染色体を不活化する機能を持っている。動物の二本ある常染色体上でも、片方の一部分が不活化される現象が識られ、刷り込みと言う。マウスでは、ゲノム全体に約 150 カ所あるが、ほとんどに不活化に関わる lncRNA が検出される²³⁾。

しかし、lncRNA については、不活化だけでなく、遺伝子発現の際、エンハンサー機能の活性化を介助する例もあり、まだ、研究の初期段階であるので、一般論を展開するには、積み重ねを必要としている。

以上の様に、多種類の非遺伝子 ncRNA が機能を発揮して介入制御する、セントラルドクマ外の新規のプロセスが明らかになってきた(図 12)。



²³⁾ Bonasio R. et al. Annu. Rev. Genet. 48 433 (2014) Regulation of Transcription by Long Non-coding RNA

²⁴⁾ Lee J.T. et al. Nature 386: 275-279 (1997) Long-range cis effects of ectopic X-inactivation center

2-3. ポストゲノムのディスカバリー

ゲノムのプロトタイプの DNA 配列から、①遺伝子は約 2 万だけで、②ゲノムの半分から 2/3 が主にトランスポゾンからなる繰り返し配列で、③非遺伝子領域を含めたゲノムの 80%が転写され、多数の ncRNA が発現され、機能を発揮する事が明らかになったが、ヒトゲノム計画以降、セントラルドクマ外のゲノムの実態が明るみに出て、個々人の遺伝子配列が、易疫性やライフを決めるとする遺伝子決定論は、見当違いである事が判って来るのである。

2-3-1. ゲノム DNA 配列の更なる解読

個々人を比較すると、ゲノムの様々な箇所で一塩基が置き換わる一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphisms : SNPs) が、ゲノム DNA のおおよそ 1000 塩基に 1 塩基程度の頻度で存在する。ゲノムの個人差を探索するため、特定集団の 1 %以上のヒトにみられる SNPs を、解析のマーカーとして使うべく網羅的に解析する HapMap 国際プロジェクトが行われた。DNA 配列解読装置を用いずに、疾患の候補遺伝子変異を特定 SNPs の近傍にあぶり出すことができる。実際には、100 万種の SNPs のアレイシステムが構築され、高血圧、心筋梗塞や糖尿病等の common diseaseと言われる疾患について、ゲノムワイド関連解析 Genome Wide Association Study (GWAS) が行われた。最初の論文以来²⁷⁾ 多数の疾患について病因候補遺伝子が絞られ、結果はデータベース (www.gwascentral.org/) に集約されている。しかし、GWAS で絞られた候補遺伝子は、疾患発症には僅かに (2-15%) しか寄与しないとの評価が大勢で、遺伝的影響度の強い遺伝子変異は見いだせず、この事をもってして” missing heritability (遺伝喪失)” とまで言われたのである²⁸⁾。

ヒトゲノム計画は、DNA 基準配列の作製であったが、付随して塩基配列解読技術が飛躍的に進歩した (表 5)。ヒトゲノム計画で公表されたゲノム DNA 配列は、現 Version GRCh38 であるが、多人数の DNA の複合配列であり、意味のあるのは、個々人のゲノム配列の解読である。2008 年、最初の個人ゲノム解読は、

表 5 DNA 塩基配列解読装置 (DNA シークエンサー) の変遷

時期	第 1 世代 ~2005 年	第 2 世代 2006 年~	第 3 世代 2013 年~
解読塩基総数 (1 人 1 日あたり)	約 100 万塩基	~20 億	~100 億
DNA 一本当たりの解読	500~800 塩基	50~150 塩基	20,000 塩基強
長所・短所	高い精度 速度が遅い	コスト：一本当たり安い が解析一回当りは高い 精度が低い→補うため 解読の繰り返しを必要	動作が不安定 装置が高価 ランダム誤読多い 塩基修飾も解析

DNA 二重らせん発見者ワントソン博士のゲノムであったが、驚く事に、健康人の彼に、遺伝性疾患の病因変異が 11 個、うち 4 個は両対立遺伝子が Homo で変異していた²⁹⁾。しかし、

²⁷⁾ NatureGenetics 32:650 (2002) Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated

²⁸⁾ Manolio T.A. et al. Nature 461:747 (2009) Finding the missing heritability of complex disease.
他 Amer.J.Human Genet. 90:7 (2012)、Ann.Rev.Genet. 47:75 (2013) Visscher P.M. の group

²⁹⁾ Nature 452:872 (2008) The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequ

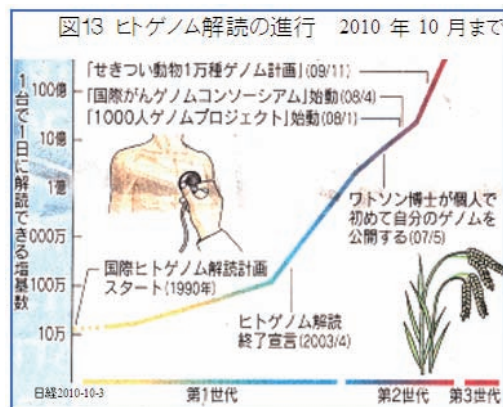
何故、ワトソン博士は、健康なのか。臨床遺伝学では、病因遺伝子ごとに表現型が出る確率(浸透率 *penetrance*)が異なっていると看做する。一部のメンデル遺伝を示す単遺伝子疾患以外、病因変異と言われるものでも発症確率が低い事が多い。

疾患を起こす候補遺伝子を病因遺伝子と確定する過程には、実験動物に病因変異を導入して、疾患との直接的因果関係を確立する。しかし、ここで用いられる実験動物は、近交系マウスで、兄妹乃至弟姉交配を数十代繰り返して、二本の相同染色体がほぼ同一になる様に作製された動物であり、100 年以上前から人工飼育環境で生存しており、飼育環境外では生存できない人造動物である。均質化された動物なのであるが、それでも個体差があり、更に環境の違いで遺伝子欠損が表現型として現れたり出なかったりする。他方、野性動物(ワトソン)は、欠損があっても崩壊しないようバックアップ等を備えたより堅牢なシステムと考えられ、野性動物と近交系とは、本質的に違う状況にある。

個々人のゲノムは、どこまで違い、違いは有意なのか。この問題に答えるために、千人ゲノムをはじめ、個々人のゲノム DNA 配列情報の集積プロジェクトが多数進行中で、配列の比較検討の報告が出始めている(図 13 : 最下行は、表 5 に対応)³⁰⁾。

しかし、遺伝子決定論があまりにも喧伝され続けた結果、多数の遺伝子診断業者が、事業化して商売している。米食品医薬品局(FDA)は、遺伝子診断業者は、判定可能でない虚偽の結果を商売にしているとして、2013 年に 23andMe 社に対して遺伝子検査キットの販売停止を命じた(後に、2015 年にブルーム症候群の検査のみ 23andMe 社を承認した)。米国臨床遺伝ゲノム学会 American College of Medical Genetics and Genomics が、遺伝子診断が有効な疾患と該当遺伝子のリストを 2013 年に発表した(右表)³¹⁾ が、57 遺伝子だけである。

DNA チップは、チップに貼り付ける DNA を変



American College of Medical Genetics and Genomics が、遺伝子診断で有効な検査結果を出せるとした疾患と遺伝子のリスト(2013年)

がんとがん状態

- Familial adenomatous polyposis—APC
- Familial medullary thyroid cancer—RET
- Hereditary breast and ovarian cancer—BRCA1, BRCA2
- Li-Fraumeni syndrome—TP53
- Lynch syndrome—MLH1, MSH2, MSH6, PMS2
- Multiple endocrine neoplasia type 1—MEN1
- Multiple endocrine neoplasia type 2—RET
- MYH-associated polyposis and related conditions—MUTYH
- Peutz-Jeghers syndrome—STK11
- PTEN hamartoma tumor syndrome—PTEN
- Retinoblastoma—RB1
- Von Hippel-Lindau syndrome—VHL
- WT1-related Wilms tumor—WT1

心臓と循環器の不調

- Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy—PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2
- Certain other cardiomyopathies—MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, GLA, MYL2, LMNA
- Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia—RYR2
- Ehlers-Danlos syndrome (vascular type)—COL3A1
- Long QT syndromes and Brugada syndrome—KCNQ1, KCNH2, SCN5A
- Marfan syndrome and related conditions—FBN1, TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, ACTA2, MYLK, MYH11

がんでない異常増殖

- Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome—SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB
- Neurofibromatosis type 2—NF2
- Tuberous sclerosis complex—TSC1, TSC2

その他

- Familial hypercholesterolemia—LDLR, APOB, PCSK9
- Malignant hyperthermia susceptibility—RYR1, CACNA1S

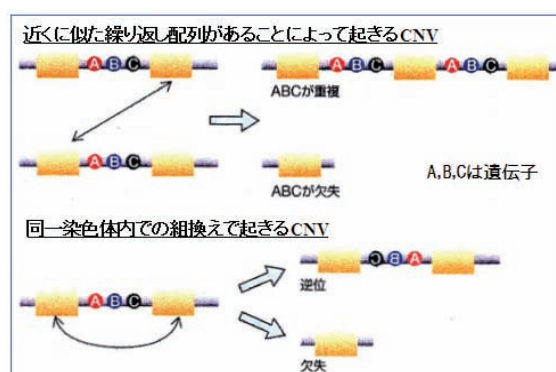
Scientific American 2015年1月号p18より

³⁰⁾ Nature 491:56(2012) An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes.

³¹⁾ Maron D.F., Sci. Amer.312:17(2015) When DNA means "Do Not Ask".

える事で、1塩基の SNPs 解析から、長い領域のゲノム解析までできる。比較ゲノムハイブリダイゼーション(Comparative genomic hybridization, CGH、あるいは全ゲノム・タイリング・アレイと呼ぶ)のための DNA チップが作製され、2004 年頃からゲノムレベルでの解析が進行した。その結果、染色体上に、数千から数百万塩基対の色々な長さのブロックが、個人によってコピー数が異なるものが検出され、ある程度の頻度で起きていることが突き止められた。これをコピー数多型 (Copy Number Variation、CNV) と呼ぶ。現在は、最小 50bp の CNV から約 3Mbp までは検出されている³²⁾。CNV については、民族別の偏りは見られていない³³⁾。CNV は、SNPs とは桁違いの塩基の変動で、GWAS で missing heritability となった common disease も、CNV で説明できる場合がある³⁴⁾。がんを始め種々の疾患で CNV が病因となる場合が報告され、体質や、薬の副作用の個体差に関わる場合もある³⁵⁾。特に、ヒトの発達障害、自閉症、統合失調症等の神経系の疾患では、ゲノム DNA のセグメント重複や欠失、数十の遺伝子を含む領域の CNV が多く見られ、浸透率が高いと言う³⁶⁾。図 14 に CNV 発生過程の一つ可能性を示したが、コピー数の多いトランスポゾンも、CNV の発生原因となると考えられている。

図 14 CNVの発生過程の例



一般的に、2本ある相同染色体は、生殖細胞の減数分裂時に相同組換えを起こし、DNA 損傷の修復過程でも傷のない相同染色体との組換えを活用しているので、CNV 発生にも、損傷修復機構の非対立相同組換え (Non-allelic Homologous Recombination:NAHR) や非相同末端組換え (Non-homologous End Joining :NHEJ) 等の様式や、活性化したトランスポゾンが関与すると考えられている³⁷⁾。

2008 年、C.E.G. Bruder らによって、一群の一卵性双生児の CNV が報告された³⁸⁾。片方が神経疾患を患っている 9 組の双子すべてで兄弟あるいは姉妹間で異なった複数の CNV が検出され、正常な 10 組の一卵性双生児の場合でも、同様に複数の異なった CNV が検出された。第 2 染色体の一部欠失の双子の場合、片方の血液でこの欠失が約 75% の細胞で見られている。一卵性双生児は、1 つの受精卵が分裂後に 2 個体に分離して成長し、最初のゲノムは同じな

³²⁾ Zarrei M. et al., Nature Reviews in Genetics 16:172-183 (2015) A copy number variation map of

³³⁾ Nature 444:444 (2006) Global variation in copy number in the human genome

³⁴⁾ Human Molecular Genetics 17:R135 (2008) Extending GWAS to CNV.

³⁵⁾ Ann. Rev. Genet. 45:203 (2011) Human Copy Number Variation and Complex Genetic Disease.

³⁶⁾ Cell 148:1223 (2012) CNVs: Harbingers of a Rare Variant Revolution in Psychiatric Genetics.

³⁷⁾ Conrad D.F. et al. Nature 464:704 (2010) Origins and functional impact of copy number variation ·

³⁸⁾ Amer.J.Human Genet. 82:763 (2008) Phenotypically Concordant and Discordant Monozygotic ·

ので、CNV は個体の成長過程で生じた事が明確である。このことは、ゲノムは動的なもので、生きている間に体細胞で、ブロックで変化する事を示している。

これまで、「ゲノム DNA 配列は受精卵から成長個体まで基本的に不変」と考えられきた。その根拠として、1958 年のガードン(John B. Gurdon, 1933-, 2012 年 ノーベル賞)のカエル核移植の実験がある³⁹⁾。彼は、皮膚、小腸等分化した体細胞の核を卵子に移植して完全個体を得た。この結果を、末端分化した全ての細胞も個体発生に必要なゲノム情報を完全に保持し、移植後、卵の未分化能力でリプログラムされたと解釈したのである。但し、移植の成功率は 1%以下であった。当時、成体臓器に幹細胞が存在する事は想定外であったが、今し思えば、成功例は幹細胞の核の移植であった可能性がある。後年、哺乳動物の核移植も成功したが、生まれた個体には種々の障害が検出された。多くが次世代で正常になり、障害は不完全なリプログラムの結果と解釈されたが、別システムが障害をカバーした可能性も考えられる。

最近、精神疾患の脳で CNV が多数検出され、隣接細胞同士で DNA 配列が異なる例が報告された⁴⁰⁾。又、統合失調症患者の遺体で、肝臓細胞に比べて、脳前頭葉ニューロン細胞での Line-1 コピー数増加が報告された⁴¹⁾。脳は、他の臓器に比べて、成長過程で、環境や遺伝的背景が引き金となって、突然変異やトランスポゾンの増加すると言う⁴²⁾。

遺体 100 人の 9 種臓器の DNA 解読で、骨格筋と肝臓のミトコンドリア DNA に、他臓器と異なった塩基配列が混合していた⁴³⁾。この混合配列(heteroplasmy)は、タンパク質の結合力に差を生じ、機能が違う DNA 配列が、同一個体で特定臓器に偏在していた事になる。

これまでのゲノム DNA 配列の解析は、多細胞から抽出した DNA を PCR 法で増殖し、混合物の平均化された配列であった。PCR 法は、GC 塩基に富む領域は不得意である。又、近年主流の第 2 世代 DNA 解読装置は、短く読んでコンピュータの情報処理能力で DNA 塩基配列を捻り出すが、繰り返し配列による誤読は避け難い。第 3 世代の DNA 解読装置は、PCR 増殖していない一分子の DNA 鎖一本を直接長く読み(表 5)、単一細胞のゲノム DNA 配列の解読が可能となった。平均化された複数細胞の DNA 配列とは質的に違う情報で、PCR 法による偏りや誤複製もない。体細胞がどの程度不均一なのか、規則的な混合はあるのか等、基本的な問題が再検討できる。受精卵から成熟個体まで、あるいは臓器別又は同一臓器内で、単一細胞のトランスクリプトーム解析ができれば、各臓器、どの程度機能が異なった細胞の寄り合い所帯であるかが検討できる。DNA や RNA の配列解読技術の進歩は早いですが、装置のコスト高が障害になりつつあり、より戦略的な研究展開が望ましい状況になってきている。第 3 世代の DNA 解読装置はまだ誤読率が高いが、精度の向上を期待したい。

³⁹⁾ Gurdon J.B. et al. Nature182:64(1958) Sexually Mature Individuals of *Xenopus laevis* from ...

⁴⁰⁾ Mkrtchyan H. et al. CurrGenomics. 11:426(2011) The Human Genome Puzzle—the Role of CNV ·

⁴¹⁾ Bundo M. et al. Neuron 81:306(2014) Increased L1 Retrotransposition in the Neuronal Genome ·

⁴²⁾ Poduri A.Science341(6141):1237758(2013) Somatic mutation, genomic variation and neurolog ·

⁴³⁾ Naue J. et al., Mitochondrion 20: 82(2015) Evidence for frequent and tissue-specific sequence ·

2-3-2. エピゲノミクスの展開

遺伝情報は、ゲノム DNA の A,C,G,T 4 種類の塩基配列以外には無いのであろうか。1942 年ウォディントン(C.H. Waddington 1905–1975)は、エピジェネティクス(epigenetics、後成遺伝学と訳、Epi = 上、追加)という用語を提唱し、今日、この用語は「DNA 塩基配列の変化を伴わずに次世代に継承遺伝される表現型の変化」という意味で使われている。この現象を説明する具体的な分子機構として、現在、第 5 の DNA 塩基とも言われる、DNA の 5-メチルシトシン(或いは DNA のメチル化)と、ゲノム DNA が巻き付くヒストンの化学修飾について研究が集中している。

1948 年、シトシンの 5 位の炭素にメチル基が共有結合した 5-メチルシトシン(5mC) (図 15 上段) が、ホッチキス(R. D. Hotchkiss、1911–2004)により仔牛胸腺 DNA に検出された。原核生物の DNA では、5mC の他にアデニン A の 6 位の窒素にメチル基が共有結合した 6-メチルアデニン(6mA) も検出されており、両者は自らの DNA を保護するために感染ウイルスと区別する目印である。真核生物では、酵母と線虫に 5mC は無く、従って 5mC は生物普遍ではない。他の真核生物では、メチル化は僅かなものから、脊椎動物の 70~80 % までである。他方、哺乳類や高等植物で 5mC 作製能力を除去すると、トランスポゾンが活性化する。従って、原核生物と同様、外来因子(トランスポゾン)を不活化して自らを防御する役割を担っていると考えられる。

動物での 5mC は、主に二本鎖 DNA の 5'CG3' 配列に見られ、メチル化酵素で修飾される。二本鎖 DNA では C と G が水素結合するので、5'CG3'に逆平行に 3'GC5'(即ち 5'CG3')が相補的結合をして表裏 2 カ所の C がメチル化し、即ちゲノム二本鎖 DNA の一カ所の CG 配列に 2 個のメチル基が修飾され、これには、メチル化 CG 結合(methylCG binding domain, MBD)タンパク質が特異的に結合し、他タンパク質と複合体を形成して、ゲノムの情報発現を抑制制御する。

ゲノム DNA は、染色体ではヒストン 8 量体に巻き付いて(図 15 中段)収納されている。ヒストンは、アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化など種々の化学修飾を受け、この修飾ヒストンに特異的に結合するタンパク質を呼び込まれる。複数の修飾

の組合わせが結合タンパク質を介して立体構造を形成し、特異的な機能を引き出すので、こ

図15 エピジェネティクスの化学

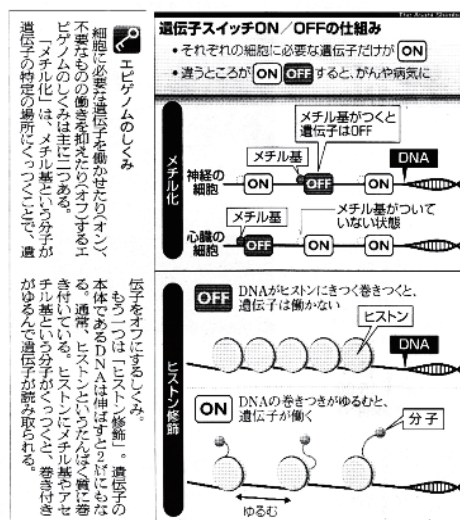
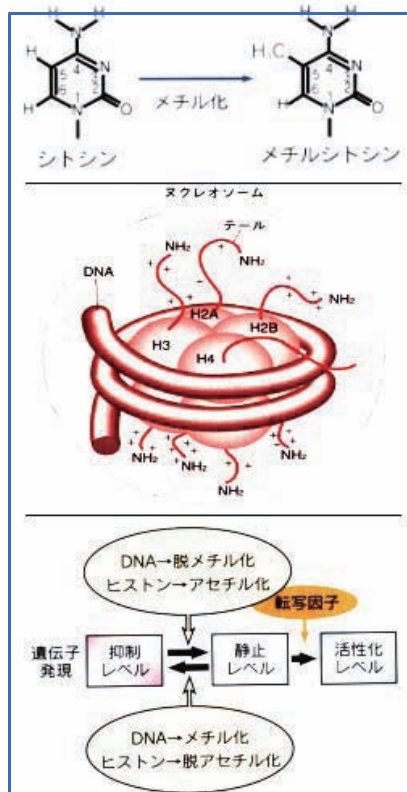


図16 朝日新聞 2010-12-3

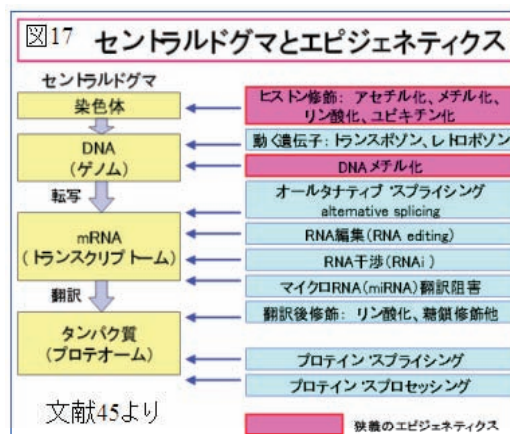
れによる情報制御を「ヒストンコード(仮説)」と言う。Cのメチル化やヒストンコードには、更に特定のタンパク質が立体的に結合し(topologically associated domain : TAD と呼ばれる)、この結合体により高次の染色体立体構造を形成して、DNA 転写抑制や転写活性化(図 15 下段、図 16)のスイッチとして機能する⁴⁴⁾。現在、核内領域の機能分化の解析が進んでいるが、TAD やより高次構造に関わるタンパク質の解析が、研究進展の律速段階となっている⁴⁵⁾。

動物個体では、食餌や環境が遺伝情報に影響を与える現象が観察されているが、エピジェネティクス機構を介するものが知られている。例えば、働き蜂は卵巣形成が抑制されているが、ロイヤルゼリーを食すると遺伝子の脱メチル化を介して卵巣形成が進み女王蜂になる⁴⁶⁾。食餌でマウスの体毛 agouti 遺伝子のプロモーター領域のメチル化を変化させ、体毛の色を変えた報告もある⁴⁷⁾。

DNA のメチル化状態は、植物では世代を超えて継続するが、動物では受精後に大勢は消去リセットされるが、約 1 割が残って親から子へと伝達される。消去された分は、胎児の細胞分化に平行して再メチル化が起るが、遺伝子によっては、細胞の状況や外部刺激で、メチル化やヒストン修飾が変動する。例えば、ラットの出産直後、ストレス過多であると、ストレスホルモン受容体遺伝子がメチル化され、ストレス不感受性かつ育児活動が下手なラットになり、更にこの行動が遺伝する⁴⁸⁾。即ち、精神的環境が DNA に書き込みを生じ、世代を超えて記憶される。ヒストンコードや 5mC は、メチローム methylome 等として解析され、種々の体細胞や疾患細胞で研究が進行中である⁴⁹⁾。

有胎動物では、正常発生には父親と母親由来の両方のゲノムが必要であるが、ゲノムの一部分に雄親と雌親で異なったメチル化パターンがあり、これを正しく受け継ぐ必要がある。片親による違いを「ゲノムの刷り込み」と言う。刷り込み現象は、胎児期の成長に重要で、common disease の発症にも関わると言う⁵⁰⁾。DNA のメチル化には、ncRNA が関与する⁵¹⁾。

石野史敏のグループ(東医歯大)は、ゲノムの刷り込みを、長年検討してきた世界的先駆者である。ゲノムの刷り込み現象にかかわる遺伝子を網羅して解析している。一例として哺乳



⁴⁴⁾ Strahl B.D. et al. Nature 403:41 (2000) The language of covalent histone modifications.

⁴⁵⁾ Sexton T. & Cavalli G. Cell 160:1049 (2015) The Role of Chromosome Domains in Shaping ····

⁴⁶⁾ Kucharski R. et al. Science 319:1827 (2008) Nutritional control of reproductive status in honeybees

⁴⁷⁾ Waterland R.A. et al. Mol. Cell Biol. 23:5293 (2003) Transposable Elements: Target for Early ····

⁴⁸⁾ Weaver I.C.G. et al. Nature Neurosci. 7:847 (2004) Epigenetic programming by maternal behavior

⁴⁹⁾ Nature 518: (Feb-19-2015) Epigenome Roadmap 特集号

⁵⁰⁾ Nature Rev. Genet. 15:517 (2014) The role of genomic imprinting in biology and disease: an view.

⁵¹⁾ Nature Rev. Genet. 15:394 (2014) RNA-directed DNA methylation: an epigenetic pathway of ····

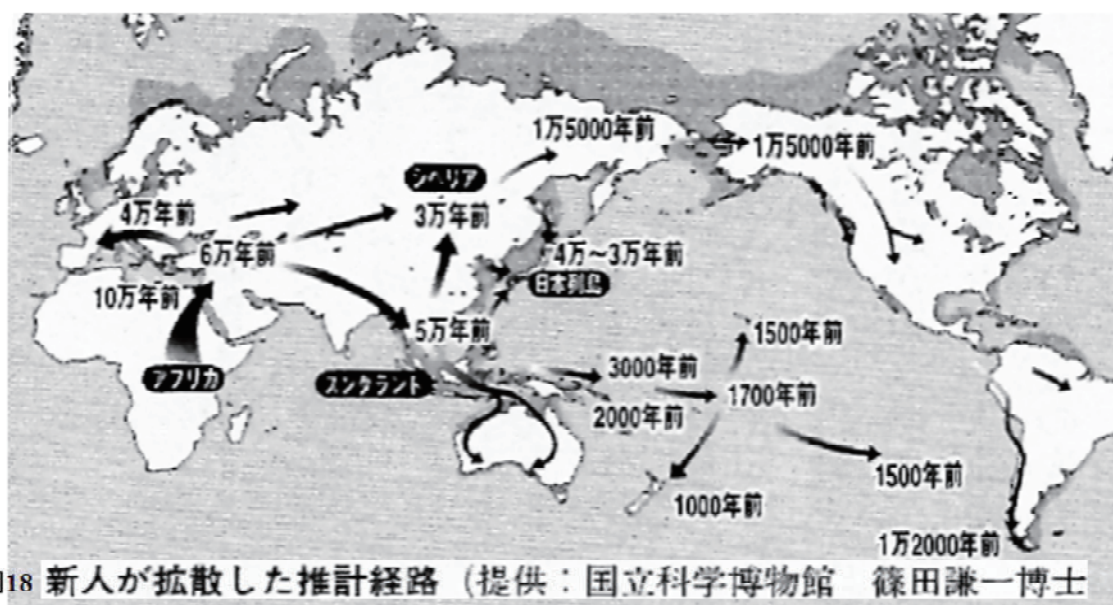
動物の単為発生を阻止する PEG10 遺伝子があるが、この遺伝子は胎盤で高発現され、この欠損に付随して、胎盤形成能が失われた。この遺伝子の DNA 塩基配列は、レトロトランスポゾンであることを物語っていたが、更に、高等脊椎動物ゲノムの系統解析により、単孔類の卵生哺乳のカモノハシから、有袋類のワラビーやオポッサムに進化する段階で、突発的に挿入された遺伝子と判明した⁵²⁾。進化中で、トランスポゾンの飛び込みで、胎盤が形成された。

本邦には、前世紀より、連綿と研究を積み上げてきたエピゲノミクスのグループがいる。佐々木裕之(九大)、田島正二(阪大)、角谷徹仁(遺伝研)、牛島秀和(ガンセンター)等々個性的な研究を積み上げている。[日本のエピジェネティクス研究動向は、NEDO の報告書が詳しい⁵³⁾]

2-3-3. 進化生物学

死後の DNA は経時的に分解して短くなるが、ゲノム解読技術の進歩のおかげで、約 46,000 年以前まで、発掘骨粉等の DNA 塩基配列をある程度の精度で解読できるようになった。生き物の中で、進化に伴い DNA の変異が定着蓄積していくが、この変異率は経時的に一定と考えられている。従って、遺跡標品の放射性年代測定とともに分子時計として使う事ができ、遺跡から得た DNA の塩基配列を比較して、系統解析が可能で、進化生物学が躍進している。

二足歩行の猿人は、約 600 万年前に樹木上から地上に生活を移したとされる⁵²⁾。地上では石器を用い、狩猟による肉食の栄養で脳を発達させたが、約 200 万年前に発生した原人(*Homo* 属)は、火の発見で料理により栄養吸収を向上できた⁵⁴⁾。現人類 *Homo sapiens* は、約 20 万年前アフリカで発生したが、食事情の悪化で、一握りの集団が 10 万年前頃にアフリカを脱



⁵²⁾ Suzuki S., et al. *PLoS Genetics* 3:e55 (2007) Retrotransposon silencing by DNA methylation

⁵³⁾ エピジェネティクスに関する研究動向及び産業応用への課題に関する調査(平成 20 年 2 月 NEDO 委託調査)

⁵⁴⁾ 人類の進化: 拡散と絶滅の歴史を探る Bernard Wood 著 馬場 悠男訳 (2014) 丸善出版

出してアラビア半島に移住した。既に先行して脱アフリカしたネアンデルタール人がヨーロッパの大半を占め、東方にはデニソワ人(Denisova hominin) いたが、Homo sapience はメソポタミアに滞留し、一部は東方に徐々に移動した。水資源が豊かなメソポタミアでは、約 1 万年前に農耕が起こり、東方でも稲作が起こり、初期文化が起った。どういうわけか、2~4 万年前に他の Homo 属は消滅し、アフリカの外でも Homo sapience だけが現存している。

Homo sapience は、長く採集・狩猟・漁労で生計を立てたとされる。犬を家畜化して人犬共存で生き延びたが⁵⁵⁾、犬の家畜化は、農耕以前である。農耕は氷河期(最終氷期)終結に伴う気候の変動が続いた時期に始まった。農耕発祥後、ヒツジ・ヤギ・ブタは紀元前 8000 年頃の西南アジアで(ブタは中国でも)、ウシは紀元前 6000 年頃西南アジアやインド等で、ウマは紀元前 4000 年頃ウクライナで、家畜化されたと考えられている。Homo sapience は農耕や牧畜により食料難を克服して、急激に人口が増え、都市など人の密集化で、疫病の感染流行が起こり易くなり、治療を必要とした。文字文化以前から、試行錯誤で薬草が用いられ、医術知識が伝承され、治癒専門職のシャーマンが呪術・魔術と共存した。紀元前 3000 年頃から、エジプト医学の伝承があり、ヒポクラテスやガレノスが祖とされる古代ギリシャ医学が、中世にイスラム社会に伝承され、現代でもユナニ医学(ギリシャ・アラビア医学)として、伝統中国医学やインド医学アーユルヴェーダと共に、補完・代替医療として行われている。

多くの人類種の中で、Homo sapience が今日の我々の唯一の祖先であり、発掘人骨より得たミトコンドリア(母性遺伝)や Y 染色体 DNA の配列解析で、現人類の「アフリカ単一起源説」は確立している。又、1830 年ベルギーで発掘のネアンデルタール人化石以降、1848 年スペイン南端、1856 年デュッセルドルフ郊外ネアンデル谷等多くの化石から、Homo Neanderthalensis のゲノム DNA 配列が解読された⁵⁶⁾。驚くべき事に、アフリカ外に在住した現人類が、ネアンデルタール人と交雑している刻印が、ヒトのゲノム DNA にある。非アフリカ現生人類各個人に~3%ネアンデルタールの DNA が混在し、全人類に混在する総ネアンデルタールゲノム配列は、~20%にも達すると言う。更に、一部の現生人類は、アジア大陸でデニソワ人と交雑し、これはチベット人が酸素希薄な高地に適応するのを可能としたという。

遺跡由来のゲノム DNA は、経時的に化学変化や断片化を受け劣化するが、第 2 世代 DNA 配列解析装置は、このような標品に適している。得られた結果は蓋然的であるが、推測技術方法が、急速に進歩しつつある。その結果、ヒトの移動経路(図 18)が解明され、過去の自然環境との戦いが明らかにされつつある。モンゴロイドは、約 1 万年前の氷河期の食糧難を耐え忍んだ末裔である。進化生物学が進展するにつれ、環境と私達の身体と進化の相互作用についての理解が進み、健康や病気も「進化医学」としての理解が進むであろう⁵⁷⁾。

⁵⁵⁾ ヒトはイヌのおかげで人間になった J.M.Masson 著 桃井緑美子訳 (2012)飛鳥新社

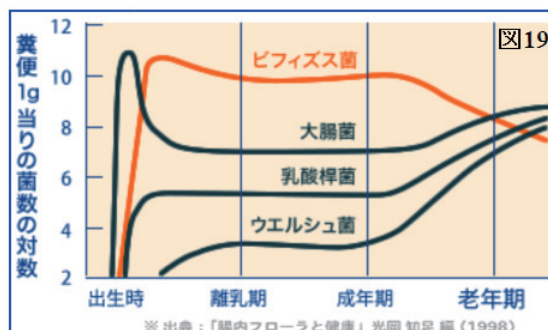
⁵⁶⁾ Noonan J.P.et al. Science314:1113 (2006) Sequencing and Analysis of Neanderthal Genomic DNA

⁵⁷⁾ Neese R.M. & Williams G.C. (1996) Why we getr sick: The New Science of Darwinian Medicine

2-3-4. 腸内細菌：環境と食を通じた人体制御

地球上の生物は、細菌や古細菌の原核生物と真核生物とに大別されるが、前者は、深海の超高圧環境や、火山火口近傍の超高温環境まで含めて、地表や地中、大気や海水など広範な領域に生息している。更に、動物や植物の表面にも多数の原核生物が生息しており、動物体内で、とりわけ消化器の中に膨大な数の常在菌叢が、共生関係を樹立している。

かつて、原核生物の研究は、1862 年のパスツールの加熱殺菌法（表 4）を受けて、コッホ（Robert Koch、1843-1910）が純粋培養法を開拓して、1873 年炭疽菌、1882 年結核菌、1883 年コレラ菌を発見し、他の研究者により 1880 年チフス菌、1889 年破傷風菌、1894 年ペスト菌、1898 年赤痢菌等の病原菌が次々と単離された。ヒトの常在菌としては、1899 年ティシエー（Henry Tissier）が母乳成育乳幼児の小腸よりビフィズス菌を単離し、1900 年モロ（E. Moro）により人工栄養幼児の糞便より乳酸桿菌 *Lactobacillus acidophilus* を単離され、1907 年メチニコフ（Élie Metchnikoff、1845-1916）がビフィズス菌や乳酸菌が腸内腐敗菌を駆除して健康維持するとのプロビオティック説を提唱した。若干時を経てから、1960 年からヘンネル（H. Haenel）が、1969 年から光岡知足が、腸内常在細菌叢の研究を精力的に展開した（図 19）。



第 2 世代 DNA 解読装置は、短い断片を沢山安価で読むが、一ゲノム中 85 万コピーの Line (~6k 塩基対)や 150 万コピーの Sine (~290 塩基対、図 8)が邪魔して、ヒトゲノム約 32 億塩基対の解読は難しい。細菌ゲノムは、大腸菌で 460 万塩基と短く、第 2 世代装置で、土壌、海洋等、種々の混合標品の網羅的な遺伝子探索（メタゲノミクス）が展開されている⁵⁸⁾。更に、リボゾーム 16SrRNA の PCR 増幅産物を用いれば、若干のバイアスがあるものの、より簡便に標品を構成する原核細胞種が判別出来るので、この 16S アンプリコン解析での常在細菌叢解析が急速に進行している⁵⁹⁾。この結果、従来法では難培養で同定出来なかった細菌種が、非常に多く同定されている。

ヒト糞便の解析では、腸内常在菌叢は、バクテロイデス門、フィルミキューテス門、アクチノバクテリア門、プロテオバクテリア門の 4 系統が大勢を構成し、一人当たり千近くの菌種がいる。この菌種組成は、宿主の地域、民族、生活習慣、食事、年齢等で異なる。新生児は、出産直前まで腸管が無菌状態にあるが、出産後の細菌叢は母親と同一で、母親から垂直伝播する。人体には 1000 種以上の千兆個ほどの細菌がいると推定され、単純計算では、ヒトのゲノム上の遺伝子総数よりも細菌遺伝子の総数が上まわる事になる。

⁵⁸⁾ 生物の科学-遺伝 65 巻 3 号 (2011) 特集「微生物の多様性」

Olsen G.L. J.Bacteriol.176(1):1-6(1994) The winds of (evolutionary) change - breathing new...

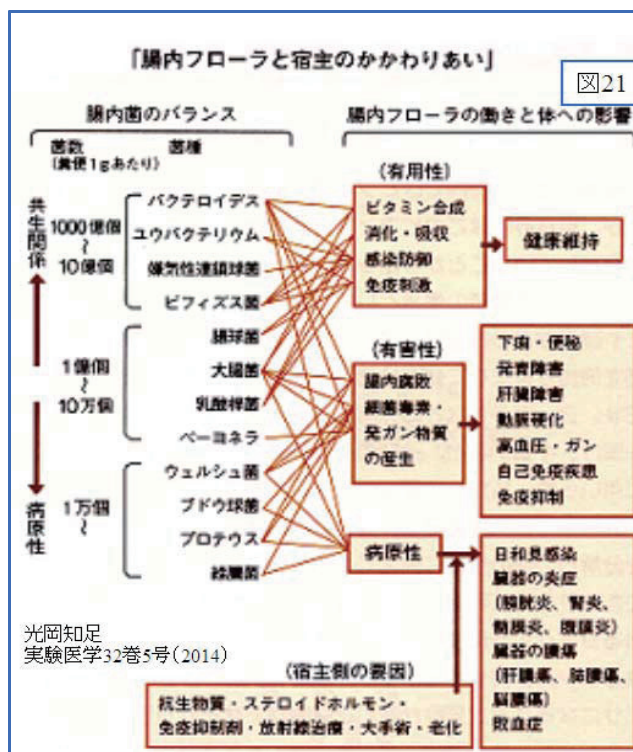
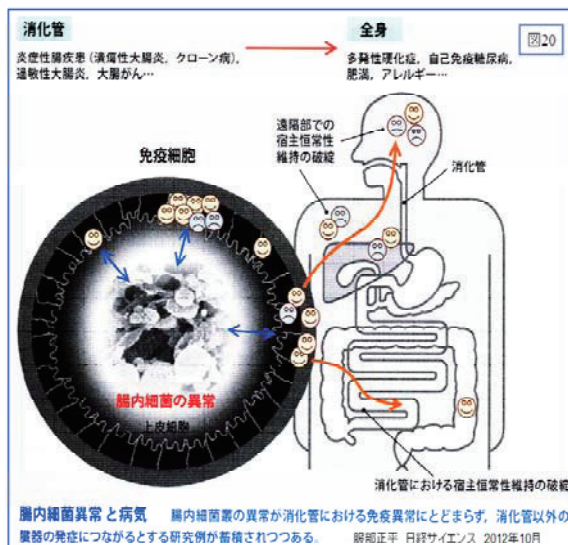
⁵⁹⁾ 細胞工学 32 巻 11 号 (2013) 服部正平監修特集「マイクロバイオームの驚異」

実験医学 32 巻 5 号 (2014) 増刊大野博司,服部正平編「常在細菌叢が操るヒトの健康と疾患」

疾患状況では、特徴的なパターンが見られている(図 20)。腸管上皮細胞のエネルギー源は、血流よりも腸内細菌の生産する短鎖脂肪酸に依存しているが、炎症性腸疾患の患者では、短鎖脂肪酸を生成する細菌が少なくなり、腸内細菌叢の多様性が低下している。腸内細菌叢の多様性の低下は、他の疾患でも見られており、幼児期に抗生剤を服用した成人の多様性は低く、病気がちである。肥満のヒトの腸内細菌叢にはフィルミキューテス門が多く、バクテロイデス門が少ない。II 型糖尿病や大腸がんも、特徴的な腸内細菌叢が見られている。更に、精神神経系でも、自閉症の子供の腸内細菌叢では、健康児よりプレボテラ属の細菌が多いと言う。腸管には神経系があるが、腸内細菌と情報交換している(図 21)。

肥満マウスの腸内細菌叢を健常マウスに移植すると、肥満になるとの実験結果が得られる。そこで、炎症性腸疾患の患者に健常人の糞便を移植する治療がなされたが、現在、実験段階を終え、有効細菌の選別に入っている。

帝王切開で無菌マウスを作製できるが、この無菌マウスでは、盲腸の容積が大きく、寿命が長いなどの特徴を有するが、非無菌環境では短時間で死に、脳由来神経栄養因子 (Brain-derived Neurotrophic Factor: BDNF) の産生が低く、神経網の成長やストレスに対する耐性が低い。免疫系については、通常リン



パ球の六割以上が腸管に分布しているが、無菌マウスでは、制御性 T 細胞 (Treg) が顕著に低下している。マウス消化管から単離された細菌を無菌マウスに摂取させた解析では、クロストリディウム属の細菌が Treg 細胞の誘導と制御活性を促進させていた。幼児期に腸内細菌叢の多様性が低いと、成人期にアレルギー性疾患を発症し易い。

以上の様に、腸内細菌叢は、ビタミンやセレトニンなどの栄養成分の供給源だけでなく、宿主にとって、外的環境というよりは、共生しているパートナーである。このパートナーは、食餌によって変動し、宿主を支配する。腸管は、個体の健康中枢であり、脳精神機能を支配する器官でもある。

3. 今後の中長期の研究開発発展の可能性

「代謝→遺伝→進化」を理解する上で、ゲノム情報の解明を必要として、ヒトゲノム計画が推進された。その結果、DNA 配列から、トランスポゾンによるゲノムの占領、CNV 等によるゲノムの変動、更に、トランスポゾンの活動を押さえ込むエピジェネティクス機構が明らかになり、いろいろな機能をもった ncRNA が解析されはじめている。ゲノム解読以前、遺伝子はヒト、猿、ブタ等、動物間でほとんど変わらないと不思議がられたが、非遺伝子配列が種間でかなりう部分があり、トランスポゾンに到っては動物種にユニークなものもある。マウスのゲノムは、ヒトより約 1/6 程短い、より進化している動物ほどトランスポゾン領域が増えている。恐らく、進化は、生物として基本的な遺伝子セットと途中で挿入したトランスポゾンとの闘い合いの過程として進行したのであろう⁶⁰⁾。更に、この戦いには、腸管等体内に共生している原核生物の関与があり、遺伝子セット(タンパク質をコードする)の持つ能力の限界を共生生物体として乗り越えてきたように見える。

3-1. 環境とゲノムとの相互作用

ゲノム進化生物学は、約 10 万年前出アフリカした *Homo sapiens* が、地球上を拡散した経路を教えてくれた。北上して太陽光の減少によるビタミン D 不足を皮膚の白色化で対応し、チベットでは酸素の希薄化に対応し、氷河期等の気候には体温保持の機構を高め、食糧の増減や変化には代謝機構を変動させて生き延びた。ヒトは、移動の度に、新しい地域での環境変化に対応せざるを得ず、そのために遺伝的能力を高速度で変えざるを得なかった。

第二次世界大戦の終結目前の数ヵ月、オランダの飢餓の冬という悲惨な出来事が起きた。1944 年 9 月 17 日から 1945 年 5 月 5 日の連合軍による解放の日まで、ナチスドイツによる封鎖と寒冷で運河凍結となり、深刻な食料難は 2 万 2 千人の餓死者を出した。この時の一人あたりのカロリー摂取量は 700 kcal 前後だったと言われてる。後のオランダ飢餓出生コホート調査で、母親が妊娠初期にこの飢餓環境を過ごした子供達は、その後、肥満、高血圧、II 型糖尿病、冠状動脈性心疾患、統合失調症、鬱病など情緒障害、反社会性人格障害などの発症が顕著に高かった。インスリン様成長因子(IGF) 2 遺伝子のメチル化低下が検出され、これは次の世代(母親の孫)にも伝達された。同様に、バイグレン (Lars Olov Bygren) による 19 世紀スウェーデンでの飢饉の子孫への影響の調査がある⁶¹⁾。1986 年に提出されたバーカー仮説によれば、子宮内での栄養状態が悪いと、胎児は身体のプロプログラムを調整して、脂肪蓄積体質となり、成人期には高血圧、肥満、糖尿病、高脂血症、虚血性心疾患などなり易くなるという⁶²⁾。これらの研究は、栄養が、時間を隔てて形質を変える事を示唆している。

⁶⁰⁾ Cordaux R. et al. NatRev.Genet.10:691 (2009) The impact of retrotransposons on human genome

⁶¹⁾ Bygren L.O. et al. Am.J.Human Biol.12:447 (2000). Change in food availability during pregnancy

⁶²⁾ Barker D.J.P. et al. Lancet 1:1077 (1986) Infant mortality, childhood nutrition and ischemic heart

3-2. ミトコンドリアによる環境の影響感知

細胞内にあるミトコンドリアは、アミノ酸代謝や脂肪酸代謝を行い、糖から生成されたピルビン酸を細胞質から取り込み、これらの代謝産物から細胞活動に必要な ATP を生産する。更に、細胞内の諸機能を制御し、細胞の自殺 (apoptosis) をもコントロールしている。

1967 年、マルギュリス (Lynn P.A. Margulis, 1938-2011) は、共生進化仮説を提出した⁶³⁾。ミトコンドリアは、小さな好気性細菌が、嫌気性生物として始まった真核生物に飲み込まれて共生をはじめ、時間が経つにつれ、細菌は宿主の核に遺伝子に移していったという。(マーギュリスは、もう一回り大きな進化のシナリオを提出している。例えば細胞の中心体の起源はスピロヘータ波動毛のモーターであった等、進化は、種々の生命体の折々の融合や共生が起動しているとする⁶⁴⁾。トランスポゾンについても、この仮説は正しかったといえる。)

ヒトのミトコンドリアは、16,569 塩基対の環状 DNA で、13 のタンパク質と二本の rRNA と 22 種の tRNA がコードされ(図 22)、細胞質内のタンパク質合成系とは違う独自の合成系を保有し、使用コドン、一般型(図 5)とは若干違う。13 のタンパク質は、エネルギー生産に関わる呼吸鎖複合体の中核をなすもので、これら疎水性膜タンパク質の性質が、合成系がミトコンドリア内に局在する由縁とされる。

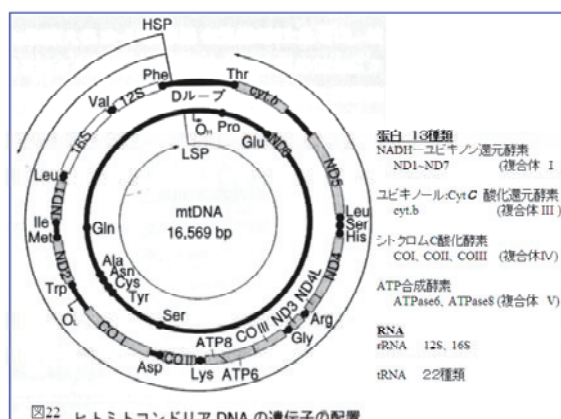


図22 ヒトミトコンドリア DNA の遺伝子の配置

呼吸鎖は、活性酸素を発生し、これが DNA を傷つけるので、ミトコンドリア DNA の塩基置換速度(進化速度)は、核 DNA と比較して 10 ~ 20 倍と速く、多くのハプロタイプと呼ばれる多型が知られている

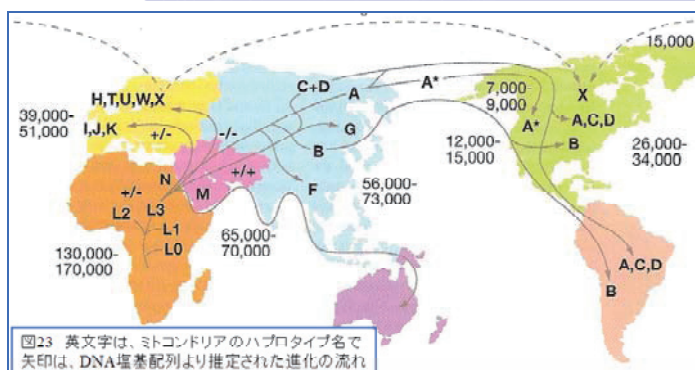


図23 英文字は、ミトコンドリアのハプロタイプ名で矢印は、DNA塩基配列より推定された進化の流れ

(図 23)⁶⁵⁾。ミトコンドリアのタイプと、肥満・やせ、II 型糖尿病、長寿、がん、パーキンソン病、心筋梗塞等との関連が広範に研究され、世界各地域の分布は、その地域の気候風土や食餌に適応する淘汰の結果とされている⁶⁶⁾。ミトコンドリアを精製してその構成タンパク質

⁶³⁾ Sagan, L. J. Theoretical Biol. 14:225-274 (1967). On the origin of mitosing cells.

⁶⁴⁾ Lynn Margulis, Symbiotic Planet : A New Look at Evolution (1998) Basic Books

⁶⁵⁾ Nick Lane POWER, SEX, SUICIDE : Mitochondria and the Meaning of Life (2005) OxfordUP

⁶⁶⁾ Wallace D. C. Annu. Rev. Genet. 39:359 (2005) A mitochondrial paradigm of metabolic and ...
西垣ら 化学と生物 44 巻 10 号 674 頁 (2006) 老化に関連するミトコンドリアゲノム多型

を解析すると、約 1500 種類が検出される。13 個の呼吸鎖タンパク質以外は、核ゲノムの遺伝子産物で、細胞質で合成され、ミトコンドリア内に輸入されて介添え分子(シャペロン)の助けを借りて、立体構造を形造る。限られた遺伝子情報が、生体全体を支配するのは、隠れたシステムがある筈であろう。ミトコンドリアは、実際、細胞死 apoptosis を制御し、その他の細胞活動の中心を担っている。例えば、食の影響を考える上で、細胞質での解糖系と、ミトコンドリアでのアミノ酸や脂質等の代謝との分業が注目されている。1923 年頃より、がん細胞は、ミトコンドリアにおける酸素呼吸 ATP 生産に代わり、細胞質の嫌気性解糖系で ATP を生産しているとする「ワールブルグ効果」が研究されてきた⁶⁷⁾。他方、齧歯類で、食餌のカロリー制限を行うと、ミトコンドリア量が増加することが、観察されている⁶⁸⁾。

3-3. 食を通じて環境の影響を反映するいくつかの可能性

1999 年酵母で抗老化遺伝子として見いだされたサーチュイン(Sirtuin)遺伝子は、線虫、ショウジョウバエで、その活性化により生物の寿命が延びるとされた。Sirtuin は NAD⁺依存性のタンパク質脱アセチル化酵素で、ヒストンもそのターゲットに含まれている。酵母、線虫、ハエでは単一メンバーであるが、ヒトやマウスでは Sirt1 から Sirt7 と 7 種が、Sirt1、2 は細胞質と核に、Sirt3、4、5 はミトコンドリアに局在し、Sirt6 は核の不活性(ヘテロクロマチン)領域、Sirt7 は核小体に局在している⁶⁹⁾。Sirtuin の活性は、NAD⁺依存性を通じて、食餌の状態を核やミトコンドリアに反映する可能性が考えられ、抗老化活性の本体についての理解の鍵と期待されてきた⁷⁰⁾。しかし、この結果を否定する報告もあり、まだ長寿遺伝子と確定したとは言えない。いずれにせよ、タンパク質の増減、タンパク質の翻訳後修飾とその生理的意義などの研究は乏しく、ライフサイエンスの進展のために、研究の強化が望まれる。

最近、カロリー制限が寿命を延ばすか否か、猿での 2 つの研究を巡って議論されている。ウイスコンシン国立霊長類研究所(WNPRC)は、カロリー制限が顕著な老化遅延をもたらしたと報告し⁶⁸⁾、米国国立老化研究所(NIA)は、免疫力の向上とがんの発症が減るなど多少の健康改善はあったものの、それ程差が無かったと報告した⁷²⁾。両者の研究を突き合わせて判ったことは、WNPRC は、コントロール群に精製糖を多く含む食餌を無制限に与えたのに対し、NIA は、糖も含め天然由来の食餌をコントロール群も食餌制限し、これに 30%制限を加えた群との比較した。即ち、食餌の構成成分の違いが差を生んだと示唆され、これを踏まえ

⁶⁷⁾ Warbug O. Science 123:309(1956) On the origin of cancer cells.

⁶⁸⁾ Coleman R.J. et al., Science 325:201 (2009) Caloric Restriction Delays Disease Onset and Mortality

⁶⁹⁾ Finkel T., Nature. 460:587-91 (2009) Recent progress in the biology and physiology of sirtuins

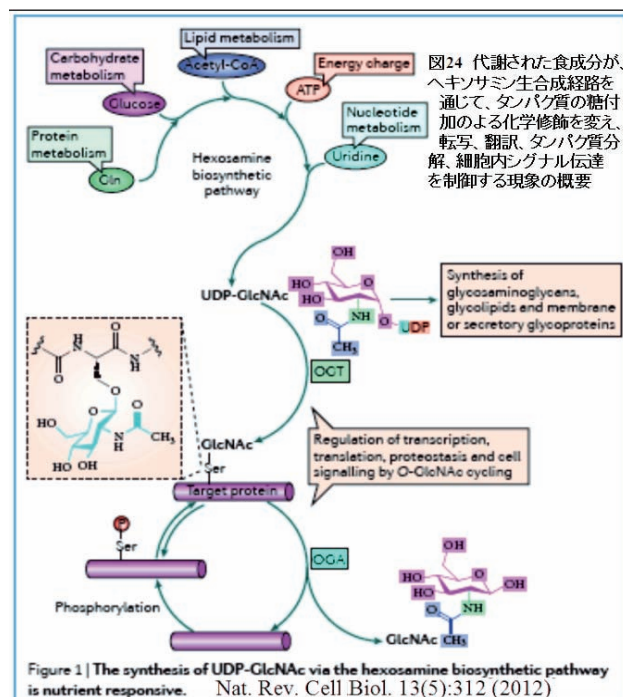
⁷⁰⁾ Guarente L., Cell 132:171 (2008) Mitochondria—a nexus for aging, calorie restriction, and sirtuins?

⁷¹⁾ Guarente L., GenesDevelop 27: 2072 (2013) Calorie restriction and sirtuins revisited.

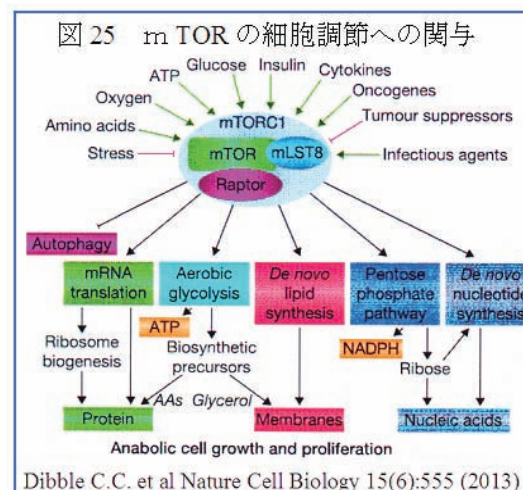
⁷²⁾ Mattison J.A. et al., Nature 489:318(2012) Impact of caloric restriction on health and survival in rhes

た新たな十年単位の研究が継続中である⁷³⁾。どうやら、単なるカロリー制限でなく、良質の食餌を適度に食べると言うことが結論のようである⁷³⁾。

最近、消化した諸成分からヘキソサミン合成経路が UDP-GlcNAc を生産し、UDP-GlcNAc のタンパク質リン酸化と競合化学修飾で、体内の代謝諸成分が、機能を調節すると言う⁷⁴⁾ (図



24)。又、mTOR 系シグナル伝達系を介して、アミノ酸やその他の代謝物が細胞内の諸機能を制御調節する事例が報告され



ている⁷⁵⁾ (図 25)。mTOR の上流では、タンパク質分解系リソゾームでのアルギニントランスポーター SLC38A9 分子がアミノ酸センサーとして mTOR の正調節を行っている⁷⁶⁾。この分子は、Solute Carriers (SLCs) と呼ばれる膜タンパク質のメンバーであるが、SLCs はヒトでは 46 ファミリー約 400 遺伝子が検出され、酵母や線虫にも発見され、進化的に保存されているタンパク質である⁷⁷⁾。この経路は、高アルギニン摂取に応じて、下流でヒト成長ホルモン HGH やインシュリン様成長ホルモン IGF-1 の分泌を促進し、抗加齢効果等をもたらすと言うことで、サプリメントの根拠となっている。

食が身体の機能に影響を及ぼす経路の一つとしては、前述の消化管の細菌叢がある。食餌の質が、細菌叢の変動を起こし、宿主の健康状態を左右する。このように、摂取する食餌の種類や質によって、シグナル伝達系を介したり、細菌叢を介したりし、ミトコンドリアの状態変化を介したり、遺伝子発現や諸臓器の機能が制御される諸相が見いだされ、その機構が明らかにされつつある。食が身体を支配する経路は、まだまだ出てくると予想される。

⁷³⁾ 大西睦子、http://lohasmedical.jp/blog/2012/09/post_2559.php、カロリー制限から学んだこと

⁷⁴⁾ Hanover, J.A. et al., Nature Rev.Cell Biol 13(5) 13:312(2012) Bittersweet memories: linking...

⁷⁵⁾ Dibble C.C. et al. Nature Cell Biol. 15(6) :555 (2013) Signal integration by mTORC1 coordinat...

⁷⁶⁾ Wang S. et al Science 347:188(2015)、Rebsamen M. et al. Nature 519:477(2015) SLC38A9...

⁷⁷⁾ Höglund P.J. et al., Mol.Biol.Evol. 28(4):1531(2011) The Solute Carrier Families Have a Re...

3-4. がんの研究

がん研究は、二重らせん発見以降の遺伝子研究の中心的課題として、分子細胞生物学研究の方法開発や、細胞増殖に関わる細胞内諸成分の発見の最先端を推進させた分野である。その結果、一時、がんは遺伝子の病気であると言われ、遺伝子決定論の潮流形成に貢献した。

現代がん研究は、1911年 F.Peyton Rous が鶏肉腫をウイルスにより発症させ、1915年山極勝三郎がコールタールを兎耳に繰返し塗擦して人工癌の発生に成功し、ウイルス発がんと化学発がんの二つの実験系が確立された事から始まったといえる。ウイルス発がん系では、多くの発がん RNA ウイルスが動物で発見され、1970年 Howard M. Temin 及び David Baltimore らが RNA から DNA を合成する逆転写酵素を発見し、又、1976年 J.M.Bishop らが Rous 肉腫の原因として src 遺伝子を単離した。これは、1969年 George J. Todaro の提唱したがん遺伝子学説を裏付ける事となった。化学発がん系では、がんを起こす化学物質と、発がん能力はないががん進行を促進する化学物質が峻別され、がん化過程は、初期化 (initiation)、促進期 (promotion)、進行期 (progression) の3段階で進行すると考えられる様になった。1973年、Bruce N. Ames が、ネズミチフス菌を用いて化学物質の突然変異源性を検出する簡便法を世に出し、種々の化学物質の変異源性と腫瘍形成と相関から、がん初期化の原因は、遺伝子の増加乃至突然変異にあると理解された。このように、ウイルス発がんと化学発がんが、がん遺伝子説に統合する背景には、がん研究に対する社会的要求が高まり、米合衆国政府が 1971 年から「対がん戦争」として政策的に研究資金を重点に投資し、この結果、細胞培養、細胞の形質転換実験、遺伝子クローニング技術等々の技術発展が昂進した事が大きい。

1982 年、三つの研究グループが独立に、ヒト膀胱がん細胞から突然変異を持つ ras 遺伝子を単離し、これをきっかけに、腫瘍から多数の発がん遺伝子 oncogene が単離され、その結果、細胞増殖を促進させるシグナル伝達経路が明らかになった。これら発がん遺伝子は、単遺伝子の変異で細胞増殖を昂進させた。他方、網膜芽腫細胞で 1971 年 Alfred G. Knudson が発癌二段階説を提唱し、1986年、この細胞腫の増殖原因である RB1 遺伝子が発見された。これが最初の癌抑制遺伝子 tumor suppressor gene であるが、発がん遺伝子と異なり、相同染色体両方の遺伝子の機能喪失乃至欠失を必要とするので、二段階として観察される時がある。次々の癌抑制遺伝子の発見は、結果的に、細胞周期の制御因子やシグナル伝達の抑制因子、細胞増殖の制御系や、遺伝子変異の修復システムの構成成分を網羅的に明らかにした。

実際のがん病変腫瘍塊では、病理学的に良性から悪性の多種類の細胞が混在しているが、

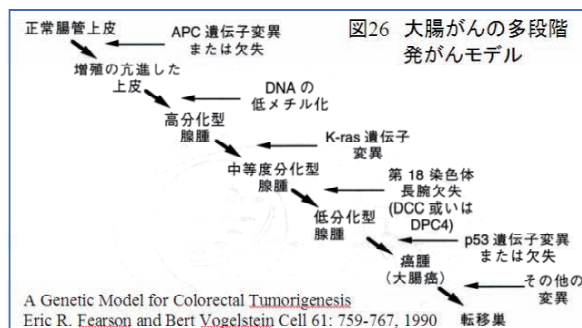
この項目のに関しては、以下の文献が、総説として、多くの研究を概観している。

Weiberg R.A., The Biology of Cancer 2nd Ed., 2013, Garland Scientific.

Weiberg, R.A., Cell 157:267(2014) Coming Full Circle-From Endless Complexity to Simplicity · ·

Hanahan D. & Weinberg R.A. Cell 144: 646(2011) Hallmark of Cancer:The Next Generation.

1972 年、P.J. Fialkow が、女性頭部腫瘍の X 染色体 G6PDH 遺伝子多型解析を用いて、単一腫瘍の全ての細胞が単一の細胞由来であることを示した(単クローン起源)。このことは、起源細胞の最初の突然変異から、腫瘍が、細胞分裂を~40 回程 10 年以上かけて成長している事を物語っている。又、1990 年、Bert Vogelstein らが、大腸がんの単一腫瘍の諸段階の遺伝子解析を通じて、起源細胞が、良性腫瘍、中程度分化腺腫、癌腫、転移巣と段階的に突然変異を蓄積してとする、多段階発がんモデルを提唱したが(図 26)、これは、腫瘍が経時的に昂進して行く様相を説明している。これらの研究過程で、がん発達段階が、齧歯類実験動物系に比べて、ヒトの方がより多層で複雑であり、実験動物系での研究結果に、限界がある事が示されている⁷¹⁾。



ポストゲノムの解析力の増強に対応して、2008 年国際がんゲノム・コンソーシアム(International Cancer Genome Consortium)が結成され、ヒトの 50 種類のがん腫の、全ゲノム解析(DNA 配列、メチローム解析、トランスクリプトーム解析)のデータベースが構築され、解析結果が蓄積されつつある。データの一般的な傾向として、腫瘍では、ゲノム全般的な脱メチル化傾向と、癌抑制遺伝子群の、特に遺伝子修復系の、メチル化による抑制が見えている⁷⁸⁾。メチル化の変動パターンは、腫瘍の起源組織を反映した特徴が見られる。この結果は、発がん過程が、突然変異の蓄積から始まり、ゲノム DNA のメチル化脱メチル化の制御系に変動し、遺伝子不安定性からゲノム不安定性に進展する事を物語っている⁷⁸⁾。進行の最終段階では、腫瘍細胞が、上皮間葉転移(Epithelial-mesenchymal transition:EMT)を経て、遊走性と浸潤能を獲得し転移する。EMT を経た腫瘍細胞は、アポトーシス(細胞自殺死)が起こらなくなり、抗がん剤抵抗性を獲得するが、全細胞が EMT 転移するわけではない。

1994 年、Lapidot らが、ヒト急性骨髄性白血病細胞のうち、特定集団(CD34⁺ CD38⁻)が、自己複製能と多分化能を有する幹細胞であると発表し⁷⁹⁾、以降腫瘍の一部の細胞が同様のがん幹細胞として得られている。がん幹細胞は、EMT を経た腫瘍細胞と同様に、抗がん剤耐性を獲得しているが、腫瘍の内部で niche と呼ばれる特定環境に居住して、腫瘍に細胞を供給しているだけの場合もある。両者とも、幹細胞で特徴的な共通の遺伝子発現が観察され、同じ miRNA の変動パターンが見られている⁸⁰⁾。この 2 種類が同一の細胞かどうかは、今後の研究の展開を待たねばならないが⁸⁰⁾、転移能と薬剤耐性を持つこれら EMT/がん幹細胞が、がんの医学研究だけでなく、生物発生可逆性のサイエンスの良い実験系となると期待される。この領域では、ras 発がん遺伝子、Rb がん抑制遺伝子発見者 R.Weinberg が、今も中心にいる。

⁷⁸⁾ Witte T., et al. Genome Med.6:66 (2014) Pan-cancer patterns of DNA methylation.

⁷⁹⁾ Lapidot T. et al. Nature367:645 (1994) A cell initiating human acute myeloid leukaemia after

⁸⁰⁾ Kong D. et al. Cancers (Basel) 3 (1):716-729 (2011) Cancer Stem Cells and Epithelial-to-Mesen · ·

3-5. システムバイオロジー

ヒトゲノム完読が予想外の発見をもたらした。これが引き金になって、多くの生物を対象としたゲノムプロジェクトや、omics としてゲノム情報の発現解析 (methyloome, transcriptome, proteome, glycome, lipidome, metabolome, physiome 等) が集積され、データベース化されている。これらの成果は、これからのライフサイエンスの大きな推進力と期待される。

遺伝子情報は、核酸の A,C,G,T 塩基配列がデジタル情報に近い性格なので、コンピューターとの親和性が高い。21 世紀の新展開は、コンピューターによる IT 情報解析技術の爆発的普及が有って可能となった。IT 活用として、バイオインフォマティクスがあるが、この対象に、遺伝子予測、遺伝子分類、ゲノムアセンブリと配列アラインメント、タンパク質アラインメント、タンパク質構造予測、遺伝子発現解析、タンパク質間相互作用の予測、進化のモデリングなどの、ゲノム計画の延長発展としての分野があり、更に、マイクロアレイなどの網羅的な新解析技術に伴う分野として、遺伝子発現のプロファイリング、クラスタリング、アノテーション(注釈)等の omics 解析がある。即ち、バイオインフォマティクスは、生体の各要素についての測定結果を、コンピューター上のデータとして処理出来るようにする作業である。が、現在のこの分野は、顕著に人材が不足していると言われている。

実際の生命は、遺伝子やタンパク質などの要素が、複雑にダイナミックに絡み合っ、統合したシステムとして機能している。このように、生命活動を総体として把握しようとする学問が、システム生物学 Systems Biology である。狭義には、総体を数理モデル化して解析するが、1960 年代、代謝の同化・異化の流れの全体(図 1)を理解するのに用いられた。

分子生物学の勃興は、システム生物学を必要としている。1977 年、DNA の A,C,G,T 塩基配列解読方法が、A.Maxam と W.Gilbert 及び F.Sanger により発表されてから、生化学と分子生物学の多くの研究者が遺伝子ハンティング競争に参加していった。とりわけ、がん研究は、タイムリーに登場した塩基配列解読法を活用して病因を模索している内に、図らずも、細胞増殖に関わる構成要素と、細胞内シグナル伝達系や細胞周期制御等の細胞内のシステムを明らかにした。要素を超えた、ダイナミックな動態が把握されたのである。遺伝子すべてが列挙されているポストゲノム時代に、遺伝子産物と、細胞分化、加齢等の生命現象とを関連付けてモデル化できれば、シミュレーションを通して、仮説検証ができ、洞察が深まる。

システム生物学が生み出した概念に、システムのロバストネス(robustness: 堅牢さ)と脆弱性(fragility)がある。システムが、色々な攪乱に対して、その機能を維持する対応力である。遺伝子ノックアウト(knock-out: KO)が、例に上げられる。遺伝子 KO は、遺伝子産物の機能を問うために、相同組み換えを利用して人為的に遺伝子を消去する手法で、逆遺伝学の一手法でもあり、マウスでは 1990 年頃から多用されてきた。手間と費用がかかる方法であったが、最近、微生物由来の TALEN(Transcription activator-like effector nuclease)、ZFN(Zinc finger nuclease)、CRISPRs(clustered, regularly interspaced short palindromic repeats)-Cas 等の改変人工ヌクレアーゼが登場し、迅速なゲノム編集として従来法に取って代わると期待されている。

1988 年最初の遺伝子 KO マウス以来⁸¹⁾、四半世紀以上多数のマウスが作製されてきた。米合衆国 NIH による遺伝子 KO マウスの集計では、約 15%の KO マウスが発生的に致死性を示し、その他は、目に見える変化がなかったり、人間での欠損と異なる結果を示したり、必ずしも期待される結果を示していない例が、少なからずある。遺伝子 KO が、遺伝子欠損による直接的影響を発現せずに、別のシステムが欠損を補償したり、欠損を克服する代替機能を起動したり等が考えられるシナリオであるが、システム全体を見てみないと判らない。

日本で、1990 年代の前半、ソニーでロボット AIIBO を開発していた北野宏明が、細胞老化の数理解析を手伝っている過程で、要素の理解だけでなく、要素間の関係やダイナミクス、さらにはその背後にある動作原理にアプローチしていく方法論の必要性を感じ、以降、システム生物学 Systems Biology という分野を重点的にキャンペーンした。最近、これが広がりを見せ、欧米では、Systems Biology を標榜する研究所や施設が増えつつあり、Systems Biology をタイトルに入れた科学ジャーナルが幾つも新刊されている。まだ幼弱な分野であるが、要素還元レベルの限界を超えて統合的視座を求める必要は高まっており、コンピュータの普及は人類史上初めての技術的可能性を提供しており、Systems Biology のタイムリーな登場には、期待が大きい⁸²⁾。

近年、医療や農業で、バイオテクノロジーを短兵急に応用して利益を得ようとする商業主義が圧力を増して来た。医療の実例として、かつて、先天性免疫不全症(X-SCID)の遺伝子治療でベクター起因の白血病が連続して生じたケースがあった。これは、ベクターが白血病発病遺伝子に親和性を持つためと後日解析されたが⁸³⁾、実施前の検討では判らず、実際のヒトの治療応用して、時間を経て発病した。遺伝子改変(Gene-Modified : GM)大豆では、大豆に導入した農薬耐性遺伝子が雑草に転移したため、現在農家は最初に比べて 7 倍の農薬散布をするようになっている。過剰農薬がマグネシウムやマンガンなどの重金属を捕獲(キレート)して土壌貧栄養を招き、収量が GM 前の 7 割まで落ちている。汚染された土壌は戻らず、作物に残留する農薬による発がんが懸念されている⁸⁴⁾。テクノロジーの領域でも、一要素だけでなく、全体像を見ないと、危険である。全地球的規模で、ライフヒストリー(いままでの進化)を踏まえて、これからのライフを考えて行く必要がある。更に、研究の推進力としての欲望と研究者の倫理観については、常に意識的に考えていかねばならない⁸⁵⁾。

⁸¹⁾ Mansour S.L. et al., Nature336:348(1988) Disruption of the proto-oncogene int-2 in mouse · ·

⁸²⁾ 北野宏明編、「システムバイオロジーの展開」スプリングー(2001)

北野宏明著「システムバイオロジー：生命をシステムとして理解する」秀潤社(2001)

北野宏明、竹内薫著「したたかな生命」ダイヤモンド社(2007)

北野宏明著「Dr北野の 0 から始めるシステムバイオロジー」羊土社(2015)

⁸³⁾ Puck J.M. et al.2000 J.Allergy Clin.Immunol.117:865 Gene therapy for immune disorders

⁸⁴⁾ Rees A., "Genetically Modified Food: A Short Guide for the Confused"Pluto Press, London,2006

⁸⁵⁾ 棚島次郎「生命科学の欲望と倫理」2015 年 1 月青土社

4. 纏めと今後への希望

4-1. 纏め

博物学の一分野であった生物学は、19 世紀に、代謝と遺伝と進化に関する科学に変質した。1953 年 DNA 二重らせんが発見され、これをベースに、ゲノム染色体上の遺伝子情報が RNA に転写され、タンパク質に翻訳され、DNA から一方向に遺伝情報が流れるとしたセントラル・ドクマ(中心教義)が提出された。生命現象の全てが遺伝子に支配されるとし、遺伝子とその産物の分子生物学を中心に生命活動を扱う学問を、ライフ・サイエンスと呼ぶ様になった。

ところが、2003 年ヒトゲノム DNA の約 31 億塩基の配列が完読されると、ゲノムが、僅かな遺伝子情報と半分以上を占めるトランスポゾンの残骸からなり、機能を持つ非遺伝子の非コード(nc)RNA(lincRNA、lncRNA、miRNA、siRNA、及び piwiRNA)やゲノム上書き現象(エピジェネティクス)が生命活動を支配する事が判明した。又、個体でゲノム DNA 配列が部分的に移動増減する事があり、ゲノムが決して不変でないことが観察された。現在、これら新規要素の解析が進行中であるが、一部は、トランスポゾンの活性押さえ込みに使われており、ゲノムは、遺伝子セットとトランスポゾンの関わり合いが進行している場である事が示唆されている。トランスポゾンは、進化途上で、胎盤など新規機能の獲得にも大きく関与している。

生命活動は、染色体上の情報だけでなく、ミトコンドリアや身体付着内在の常在菌叢等(細菌、古細菌、有核寄生体、ウイルスを含める)の遺伝情報の支配も受けており、高等動物が、実際は共生複合体であることで、地球環境の劇的な変動に必死に対応しながら進化してきたが、使える全てを複合させて生き延びたのであろう。環境からのインプットに、生命活動を変化させる仕組みは多々あると期待される。本論では扱わなかったが、例えば、熱ショックタンパクやストレス応答に対応するシャペロン分子がある。脳神経のシステムは、本来、ライフに環境からのインプットを入れる上で、欠かせない筈である。

昨年、利根川進が、光遺伝学 optogenetics を用いて、認識論の領域に物議を醸し出したことが話題になっている。しかし、残念ながら、本著者は、脳神経分野を論ずる蓄積と能力がないので、本論では、カバーが欠けた分野の一つとなっている。

ライフは、環境にしなやかにロバストに対応出来る仕組みを組み込んだ活動体に進化してきた。ゲノムをベースにした、要素のデータベースがそろいつつある現在、ライフ全体を統合的に把握するサイエンスが、これまでになく、より十全に展開できる地平が開けている。

4-2. ライフサイエンス財団の独自性と触媒的役割

ヒトゲノム完読が予想外の発見をもたらし、DNA 解析能力の向上で、多生物をのゲノムプロジェクトや、omics の多くのデータベースが構築されている。これらは、巨額の公的研究資金と人材を消費した、力任せのビッグサイエンスであるが、機械的網羅的に得られた大量

情報が、未だ意味抽出も十分にされず、これからの活用を待つ場合も多分にあるであろう。どの様な切り口で読み込んでいくか、視点、方法論等、未だ進化させて行くことが求められる。特に、生命現象に関する洞察を熟成してゆく、アカデミックな作業を強化することが求められている。

1990 年日本分子生物学会で、松原謙一博士が日本もヒトゲノム計画に参加する旨表明した時、「道路工事の土方にさせられて、自分たちに何が得られるか」との若年研究者の苦言が今でも記憶に残っている。洞察力を持つサイエンティストの丁寧な育成が、巨大プロジェクトの犠牲になったのではとの疑問を持つのは、筆者だけではない。ポストクー万人計画と大学院数の拡大は、粗製濫造の質的低下をもたらし、研究指導者達は、高度化する専門領域と研究資金獲得競争との狭間に、沈思黙考する余裕すら奪われている。しかも、商業主義の利益追求の意欲は益々激しくなり、官庁も大学や研究所も特許取得を煽り立てている。

このような現状を、きちっと評論し、研究システムを調整向上させる知恵者集団が求められる。研究実績で選別されたエリートリーダー達は、不得意なマネジメントで酷使されて研究能力を失ってしまっても、惰性的にポジションに在任して老害化してしまう。しかし、我が国は、先進国には珍しい、未だ旬の人材を定年として失職させるシステムがある。定年で持ち場を失った研究者は、概ねトップに上り詰め無かった人材が多く、自己利害に拘泥する必要がない。外国の友人達は、このような人材層に本当のタレントがいることを指摘する。

我が国には、30 代 40 代の中堅レベルに対して、黒子として育成するメンターがいない。米国では定年が無く、かつ寄付文化のおかげで、黒子層を保持する財源と余裕がある。欧州には、丁寧に人材を育てるアカデミズムが残っているが、日本には、欧米のアカデミズムを体現している場が無いのではないかと思う。経験とヴィジョンのある定年失職者集団を束ね、時間と見識のある年金生活者の低コスト集団として、我が国の中堅レベルに対して黒子として育成するメンターの役割を果たし、同時に日本独自のアカデミズムを醸成する様な場を形成することが可能なのではないか。

ライフサイエンス財団は、本当のアカデミズムの立場に立つことが可能な、希有な立ち位置にある。又、研究当事者と違った視点から、触媒的に、ライフサイエンスの潮流に影響を及ぼす事が可能である。欧米にあるアカデミズムは、体感した経験者しか判らないが、日本独自のアカデミズムとして、洞察と哲学を集約したベースを醸成する必要があるのではないかと思う。サイエンスの広いヴィジョンを持った人材を集め、黒子知恵者集団のサロンを形成して、アカデミーの起点を意図的に形成できないか。そうすれば、日の目を見ていない、ニッチにある将来性の高い研究の芽を発見する実力と確率は高くなると期待される。

高垣洋太郎 略歴

学歴

昭和45年 3 月	東京大学農学部農芸化学科卒業
昭和47年 3 月	東京大学大学院農学系研究科修士課程修了修士号取得
昭和50年 3 月	東京大学大学院農学系研究科博士課程修了博士号取得

研究歴・職歴

昭和44年 4 月	東京大学農学部農芸化学科酵素学研究室 (今堀和友教授、太田隆久助教授)
昭和45年 4 月	東京大学応用微生物研究所第一研究部 (松橋通生教授)
(途中昭和47年 6 月より半年間 大阪大学蛋白質研究所・酵素反応部門 (故堀尾武一教授) 共同研究員)	
昭和50年 4 月	日本学術振興会奨励研究員・国立遺伝学研究所微生物遺伝学部門(故廣田幸敬教授)
昭和51年10月	マサチューセッツ工科大学生物学・化学科故H.G.Khorana教授研究室 ポスドク
昭和58年 6 月	マサチューセッツ工科大学ガン研究センター研究員 (利根川進研究室所属)
平成元年11月	三菱化成生命科学研究所細胞免疫学研究室・途中分子免疫学研究室創設室長
平成 7 年10月	北里大学医学部分子生物学単位主任教授
平成18年 4 月	東京女子医科大学国際統合医科学インスティテュート運営会議議長・特任教授
平成22年 4 月	早稲田大学国際教養学部非常勤講師
平成25年 4 月	日本薬科大学客員教授