

シンポジウム

ゲノム医学研究の目指すもの

村松 正實

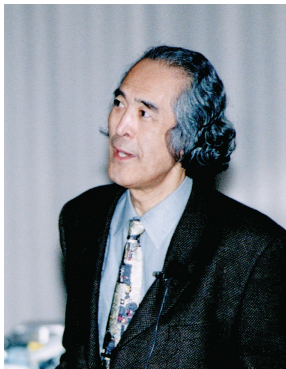
(埼玉医科大学ゲノム医学研究センター所長)

座長 禾 泰壽 (埼玉医科大学分子生物学)

それでは最初の講演に移りたいと思います。恒例に従い、村松正實先生の略歴をご紹介します。

村松正實先生は、昭和30年に東京大学医学部を卒業後、内科に入局。その後、米国ベラー医科大学に留学され、分子生物学への道を選ばれました。帰国後、癌研究所部長、徳島大学医学部教授を経て、昭和57年に東京大学医学部第1生化学教授に就任されました。平成4年、本学第2生化学(現 分子生物学)教授に招聘されました。今年になり、ゲノム医学研究センター所長に就任され、埼玉医科大学のゲノム医学研究をひっぱりだこの意欲に燃えておられます。

それでは村松先生、お願い致します。



今日は我々の研究センターのために、わざわざ埼玉医科大学医学会総会のテーマとして選んでいただき、誠に有難うございました。また、このように多数の先生方もお見えで大変感激しております。

今日は、外からいろいろな先生をお招きして、それ

ぞれの専門分野で、ゲノム及びゲノム医学の方向からお話を願います。そのイントロダクションとして、今、ヒトゲノムはある程度わかったというけれども、どの程度しかわかっていないかという話を少しさせていただいて、それからゲノム医学研究センターの内容を少しばかり紹介させていただきたいと思っています。

今日はお医者の方々もおられますが、学生の方もいらっしゃるようですし、非常に初歩的なところから出発して、その代わり、あっという間に少し難しいところへ入るかもしれませんけれどもお話をさせていただきたいと思っています。

まず、なぜDNAは大切なのかについてですが、それは、我々が患者さんを診て、体に異常がある際、多くの場合、どこか組織や器官に異常があります。その

組織や器官は細胞からできており、細胞は大部分、その機能は少なくともタンパク質によって行われています。

ところが、このタンパク質の情報がDNAに書かれていてタンパク質を決めており、そういうことでDNAを知らなくては他もわからないということになるのです。

情報の流れは、ご承知のように、DNAからRNAという中間物質を経て、それから翻訳でタンパク質ができます。一方、複製と言って、DNA自体が複製することもあるわけです。最初のDNAからRNAができるところを転写と言い、それはRNAポリメラーゼという大きな酵素がDNAに合わせてRNAを紡いでいくという形で情報を伝えます。そして、そのRNA(メッセンジャー RNA)の情報に従って、アミノ酸が繋げられタンパク質になります。そうして出来上がったタンパク質は、そのタンパク質のいろいろなアミノ酸に修飾が起こります。例えばシステインの間に結合が出来たり、いろいろなところに糖鎖がついたりして、一種の(これは2次元にしか書いてありませんが)立体構造でタンパク・タンパクの相互作用があって、それが生物の働きになることがわかっています。

ポスト・ゲノムという話は、あとから林崎先生あたりから出ると思います。

我々が昔習った頃も今も、大抵の人はDNAというのは遺伝を支配し、遺伝をするときだけ働いている

と思っています。しかしそうではなくて、我々の刻一刻の機能も、やはりDNAが支配しているということが非常に重要なことです。だから病気にもなるわけです。DNAは遺伝だけでなく、その生物の機能そのものも支配しているのです。

「ゲノムとは」という定義ですが、ある生物の遺伝子の総体を言います。全体と言っても良いのですが、総体と言った意味は、いろいろなコンポーネントがあるということを強調してそのように言いました。これは私の定義であります。

遺伝子はDNAという化合物からできており、通常、ある1つのタンパク質の構造を決めています。これは「通常」としか言えないので、このごろは大体1つの遺伝子が1つのタンパク質を決めることは少なく、数個のタンパク質を決めることが多いのです。遺伝子の中のいわゆる *splicing* という機能が働いて、1つの遺伝子から数個のタンパク質を作ると計算されています。ですから、遺伝子が3万とか4万とか言われても、実際にできるタンパク質は10万を超えるであろうと考えられます。

生物種により、遺伝子の数、すなわちゲノムの大きさも異なり、大腸菌では約4,000というのはしっかりわかったようです。ヒトでは約10万、今はこの半分ぐらいと考えられており、少ない人は3万いくらかというのですが、最近はどうも数え直したら6万ぐらいあったという説も出ているようです。この辺は実はまだゲノム計画は本当の意味で完成していないのでわかっていません。ということは、それだけの数のタンパク質を持っているということであり、生物種が複雑になればなるほどタンパク質の種も複雑になり、我々の行動や脳の機能が複雑になるわけです。

これはA・G・T・Cで書かれたSV40という小型ウイルスの環状DNAでそのゲノムです。これは5,300ぐらいのbp（ベースペア、塩基対）です。

要するに、ほとんど1番小さいウイルスのゲノムの大きさは5000いくらかということです。

ヒトになりますと、そのゲノムは 3×10^9 乗塩基対、30億塩基対あると言われています。大体間違いのないようで、いくつかのchromosome（染色体）に分かれています。大きな1番からだんだん小さくなってきて、22番が1番小さいのですが、そのほかにX・Yという2種類の染色体があって、全てのヒトはこういうものを1対持っています。お父さんから来たものとお母さんから来たもの、それにXとYを持っていると男に、YがなくなってXを2つ持っていると女になるというのが我々のパターンです。どの1つをとってもその中には何億という塩基対のDNAが入っているわけです。

生命の進化ということも頭に入れておいた方がいいのですが、哺乳動物は1億年以上前にでき、約6,500万年前に大彗星がぶつかって生物の90%が死にました。その前にもいろいろあるのですが、地球が45~46億年前にできて、生命が35億年ぐらい前に、そして20億年ぐらい前には真核生物ができて、哺乳動物はせいぜい1億年ぐらいではないかということです。

だから、我々ヒトなど、ホモサピエンスと言われるのは20万年ぐらいのことですから、本当に1ミリぐらいの歴史しか持っていないことになります。それだけ生命の歴史は古いのです。しかし遺伝コードを見ると、同じコードを使っているで、やはり生命は1つの起源から出ており、そこを飛んでいるハエも我々も、同じ先祖からということは非常に重要です。それを人間だけは特別だと考えている人も何人かおられますし、そういう宗教もありますが、そうではないのです。

今まで我々科学者が得た証拠は、全ての生物は1つの原始生命体から出たものであることを裏付けています。

さて、ヒトゲノム計画とは何かというと、先程言ったように遺伝子の総体、全遺伝子DNAの配列、「A・G・T・C」で書かれています。それを全部読み取ろうという計画です。これは1989年から1990年にかけて、アメリカが全世界に先駆けて始めました。そして、昨年（2000年）に取敢えずdraft（概要）がわかりました。しかし未だギャップもあり、正確さも問題であり、まだまだはっきり全部わかったとはとても言えません。完全なものが出来るには早くとも、もう2~3年はかかるでしょう。このドラフトの方は去年、大体出来たと言って、今年、2つのグループからNatureとScienceに発表されたのですが、1つは、米国立衛生研究所（NIH）が主導して、世界の研究共同体を作り、日本も加わっております。もう1つは、途中から参入したけれど、ものすごいスピードでやった米のベンチャー企業で、セラ・ジェノミクス社（もの凄い資本のバックアップがあったわけですが）と2ヶ所で行いました。その結果はそう変わらないので両方とも正しいのだらうと思います。

やり方は、例えば1つの染色体でもいいのですが、そのDNAはもの凄く長くて、そのままでは塩基配列は決められません。そこで、これをまず小さく切りまします。小さいといっても、初めは100万とか50万塩基対、非常に大きな長いものに切って、それをプラスミドに入れBACライブラリという1つの集合を作ります。そしてこの集合の1つだけをたくさん増やして、その増やしたものをまたブツブツ切って1キロ塩基対くらいにします。このぐらい小さくなると、今度はようやくシーケンスができるぐらいの長さになります。

このようなことをやって、1番下でこのシーケンスがたくさんできるのを、端と端がつながるものを並べて次第に長くし、これをまた並べて、そして元がわかっていくという方法です。セレラ・ジェノミクスの方は、染色体に分けないで全DNAからのshotgun方式をとりました。

遺伝子塩基配列からどういう情報が得られるかというと、遺伝子の構造がA, G, T, Cのレベルでわかります。編成の全パターンの全部がわかることは非常に重要です。これ以下でもないし、以上でもなく、そういうことがわかることは、いろいろなことを考えるときに重要なのです。

それから、遺伝子ファミリーと言いまして、遺伝子が1つポツンとあるということはむしろ極めて少なく、ある1つの遺伝子が見つかったとその兄弟がいっぱい見つかることが普通です。それを「遺伝子ファミリー」と呼んでいて、そういうものの構成・機能がどうやって進化してきたかということがわかります。

これは後でも言いますが、ヒトのゲノムだけやっていたのではだめです。先程も言った1つの生命の流れという動きがあります。今ここに生き残っているものしか見ることはできませんが、低い段階のものから、ヒトに向かって途中をいくつも取って、その間の変化を見ます。それで進化を見ることは非常に大切な情報を得ることに繋がります。

遺伝子上のいろいろな信号やモチーフ、シグナルなど、即ち転写のシグナルや複製のシグナル、いろいろなシグナルがわからなければいけません。これはタンパク質とは別の意味で、重要なインフォメーションです。そうすると、今度は遺伝子がいくつも見つかるわけです。おそらく数万以上見つかりますが、その間のネットワークが非常に大切になってきます。DNA配列からタンパク質のアミノ酸配列がわかって、その機能はすぐにはわからず、「さらに多くの分子生物学的研究が必要」となります。

そのようなことを手がかりとして、人間の最も重要な現象であります発生・分化、高次神経機能、脳の機能、医学的な方から見ると遺伝疾患の全貌が明らかになります。そういう各々の法則性を解明していくのが、今後のヒトゲノム、或いはポスト・ゲノムの方向であろうと思います。

先程少し言いましたが、ヒトのゲノムサイズは 3×10^9 の9乗、30億塩基対あります。大腸菌は約400万塩基対あります。大腸菌の場合、400万塩基対あって、その遺伝子の数は約4,000、ヒトは30億塩基対あって、その遺伝子の数は5~10万、数万だと思えます。しかも、遺伝子からタンパク質を作る作り方が、大腸菌の

場合は大体1対1ですが、ヒトは1対2とか3という値が出ていて、ゲノムは非常に多様化しています。しかし、この塩基対の中の遺伝子が占める部分は極めて少なく、非遺伝子部分が砂漠のようにべらぼうに多くて遺伝子の部分はオアシスの如く極めて少ないのです。ほんの10~20%以下という程度です。特にタンパク質をコードしている部分は確か1%程度です。

染色体は、ヒトの場合は22本+X（又はY）です。一方、モルガンという単位（遺伝子間の距離）も組換えの頻度で決めたものです。ここにも遺伝子数は5~10万と計算しています。だから、今でもこんなものではないかと思えます。

医学の方から見ますと、病気というのはこういうふうに考えられます。遺伝要因が強い病気と環境要因が強い病気があります。遺伝要因だけでほとんど100%起こるのは、例えばハンチントン舞踏病とかテイザックスで遺伝子を持っていれば100%です。もちろん、劣性の場合と優性の場合がありますし、優性の場合にはペネトランス（透過率）とか、いろいろな条件が関与してきますが、とにかく遺伝でほぼ決まります。

1番、環境要因が強いのが外傷です。火傷や車にはねられれば誰でも外傷を起こすわけで、これは100%です。ところが感染症ぐらいになると、もはや環境要因だけではありません。昔はコレラやペストに罹るのはバクテリアによるので、これは全部環境要因と思っていたのですが、そうではなくて罹りにくい人もいますのです。例えばアフリカでエイズに罹らない女の人が見つかりました。レセプターの異常でエイズウイルスが入れないことがわかり、こういう感染症も環境要因だけでなく遺伝要因が関係していることがわかってきました。ヨーロッパでペストでたくさん死んだときも、おそらくペストに罹っても大丈夫な人が生き残ったのではないかと、むしろ考えられます。

この中間ぐらいに生活習慣病があって、高血圧・糖尿病・高脂血症等々、この辺は遺伝要因半分、環境要因半分です。しかも面白いことに、前者は遺伝子が大体1つと決まっているからすぐわかります。非常にはっきり遺伝で決まるのですが、後者は遺伝子が1つではなく、いわゆるmultigenicでたくさんの遺伝子が関係しているという複雑な病気です。しかも、関与する遺伝子によって、環境もどのぐらい影響するかということが動きます。ということは、遺伝子が病気を決めるというよりは、病気に対するsusceptibility（感受性）を決めていると言えます。

2月に出た確かセレラの論文に“Paradigm Shift in Biomedical Research”と書いてあります。これは英語だけでも学生の人も読めると思えます。つまり今ま

ではStructural Genomicsで構造だったけれども、だんだんFunctional Genomicsで機能に入っていく、それから、ゲノムの全体を知るということは、今度はプロテオミクス、タンパクも全部知らなければならないということです。

それからmap-based discovery, これはgene(遺伝子)のマッピング、それから、いわゆるcandidate approachという方法で、ジーン・ディスカバリーを行っていくのです。このシーケンスができてしまうと、もうマップしなくても、ある遺伝子が取れたときにシーケンスを少しすると、それはゲノムの上のどこだとすぐわかるわけです。こういうのは例えばcloning in silico, シリコンの中で、計算機上でクローンするのですが、そういう時代になっています。sequence-based gene discoveryになっていくだろう。

それから、先程言った環境との関係ですが、問題の焦点がmonogenic disordersからmulti-factorial disordersになってきます。疾患感受性があって、それがいくつか溜まって、環境の影響で起こるものが非常に多くなります。DNA診断は、だんだんにもっと大きな意味でのsusceptibility(罹りやすさ)の診断になります。こうなると最近流行りのスニップ(SNP: Single Nucleotide Polymorphism)が重要な役割を果たします。

それから、今でも必要があるのでやっていますが、昔は1つの遺伝子の構造を十分明らかにすればよかったが、今後は更にたくさんのジーン、或いはgene familyやpathwayやシステムを明らかにしていかなければならない時代になります。そういうgene actionやgene regulationの方向に物事は進んでいます。

進化の研究の重要性を考えると今まではヒトという1つのspeciesであったのが、今後はseveral species, 他の多くのspeciesのゲノムの解明も必要になってくるということです。

医学の近未来像。今でもこの予想は変わらないと思います。最も期待されるテクノロジーの1つは画像診断です。今でも進歩しており、CTでいろいろなことがわかり、ヘリカルCTで、肺癌などが凄くよくわかるようになっていきます。

診断へのコンピュータの応用。いろいろな数値が、頭の中でどうしようもないのを、多変量解析で何かに収れんさせることが可能になって来るでしょう。

人工臓器。人工肝臓や腎臓は再生医学の進歩が必要でしょう。埋め込み型の心臓ではまだうまくいっていないようですがこれは材質の関係がもっと発達すれば、できるようになるでしょう。

遺伝子の応用。いよいよこれが出来るようになり、

最初はインターフェロンなどサイトカインを大腸菌に作らせました。私もクローニングしましたし、そんなものを作るのに使われましたが、いまや診断・治療に遺伝子が使われ、それからタンパク質工学で、いろいろな新薬、新素材が出来るようになってきているのが近未来であるということです。

これから先は、新しくできた研究所をご紹介したいと思います。

「埼玉医科大学ゲノム医学研究センター」というのは、私が名前を付けました。‘Genomic Medicine’というのを思い付いたとき、私は数人のアメリカの友達に、この名前はどうかと聞いたのです。みんな賛成してくれまして、まだアメリカでさえこういう名前のリサーチセンターはないのだから、日本が早く作るのはいいだろうと言ってくれたので、自信を持って付けさせていただきました。

今、先に述べたゲノムというものを背景にして、その情報・技術を基に医学を研究する分野と私は定義づけております。ですから、これにひっかかるのであれば何でもいいので、必ずしもシーケンシングをじゃんじゃんやらなければいけないとか、そういうことではないのです。その点はお間違えのないように。

今5つの部門があります。実は6つ作ろうと思っているのですが、最後の1つは未定であります。

1つ目は「遺伝子構造機能部門」で名前はかなり一般的ですけども、実際、伊藤敬助教授が担当しており、そこに人が何人か集まって始めております。主としてクロマチンの構造と機能を解明するのが目的です。クロマチンというかたちで遺伝子転写が支えられているわけですが、それがまだまだ謎に満ちており、その辺を解明していきます。これは病気の解明にも繋がります。

2つ目は「遺伝子情報制御部門」これもあまりにも一般的な名前ですが、東大の老年病科の井上聡講師に来ていただき、部門長になっていただいています。こちらはエストロゲンその他のnuclear receptor及びその標的遺伝子を主としてやっています。

3つ目は「発生・分化・再生部門」で奥田晶彦助教授が担当しており、数人で始めております。今、問題のES細胞(embryonic stem cell)を扱って、それがembryonic stem cellであるためにはどういう条件、どういう機構が働いているかを研究しています。

4つ目は「病態生理部門」です。ここは須田立雄教授が担当しておられます。須田先生は昭和大学を定年になられて、こちらへ来ていただきました。彼は朝日賞もお取りになったビタミンD、骨代謝の大家であります。ここは大きなチームで製薬会社との共同研究も

行われております。

5つ目は「神経科学部門」ニューロサイエンスです。実はこの名前もみんなで相談して付けたのです。広常真治助教授が担当して、脳ができる時の発生における細胞の動きを何が調節しているかを主に追究しておられます。1種の病気で、いわゆるジャイラスがなくなるような病気などの遺伝子を取ったり、いろいろな新しい仕事をしておられます。本学の精神医学との共同などもすでに始まっています。

最後（6つ目）に「遺伝子治療部門」を計画しております。これは近々人を決めようと思っております。

以上で大体の私の紹介のお話はおしまいにします。どうもありがとうございました。

座長：村松先生，どうもありがとうございました。今日のシンポジウムの最初にすばらしいイントロダクションをいただき，またゲノム医学研究センターの紹介までいただきまして，ありがとうございました。

座長：時間が詰まって参りましたので，直ちに次のセッションに移りたいと思います。では座長を交代します。本日，最後に討論の時間を取ってありますので，最後にまた自由なかたちで討論したいと思います。