

## ヒトゲノム解析とこれからの医学研究、教育

土屋尚之

人間総合科学研究科教授

私は、2006年10月より人間科学総合研究科社会環境医学専攻社会健康医学分野に着任いたしました。赴任してわずか3ヶ月の段階で、とても本学に関する提言が可能とは思われませんので、本稿ではおもに、私がこれから展開していきたい研究・教育の方向性について所感を提示させていただこうと思います。

### ヒトゲノム解析研究のインパクト

私は、リウマチ・膠原病という、免疫系が大きく関与する難治性疾患の臨床医、臨床免疫学研究者としてスタートし、1996年以来、「人類遺伝学」という所属において、ヒトゲノム解析のアプローチから、人類集団の遺伝的多様性について勉強しつつ、上記疾患の病因・病態解析を行ってきました。

ヒトゲノム解析から得られつつある知見は、医学、生命科学に限らず、あらゆる領域において、これまでの観念を大きく変革

するものと思われます。そのなかで、本稿では、二点について論じたいと思います。

第一点は、ヒトを対象とした医学研究のサイエンスとしてのレベルを引き上げたことです。私を含め、医師である研究者の大部分は、最終的にはヒトの疾患の予防や治療に有益な知見を得ることを目的に研究しています。しかし、これまで、ヒトを対象とした研究には、きわめて限界が大きく、サイエンスとしてのレベルの点で、疾患モデル動物を用いた研究に一步譲る点が多かったのが実情です。

もちろん現在でも、*in vivo*の研究はモデル動物に頼ることになりますが、ヒトゲノム配列の解読とデータベースの整備、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム解析技術の進展による、わずかな生体試料からの網羅的な解析が可能になったことから、少なくとも一部の研究領域では、モデル動物よりも良質な研究が可能になりま

した。たとえば、私の専門とする領域でも、身体の大きさも微生物環境も大きく異なるヒトとマウスにおいては、骨関節系や免疫系遺伝子の形成過程も全く異なる選択圧を受けてきたと考えられ、ヒトでしか見出されない知見が多々あると予想されます。今後、より、「ヒト」「人間」に関する研究が活性化すると期待されます。

もうひとつの重要なインパクトは、「人類集団の多様性」の認識です。

人類集団には、予想以上に遺伝的多様性が存在することが明らかになってきました。ヒトゲノム中に一千万個所程度存在すると予想される "SNP" (single nucleotide polymorphism, 単一塩基多型) ということはよく知られるようになりましたが、最近、より大きな多型である、遺伝子の数の違い (copy number variation, CNV) が、予想をはるかに上回るほど広汎にゲノム中に存在することも明らかになりました。具体的には、ある個体のある遺伝子を考えたとき、通常は、父親から受け継いだ染色体上に1個、母方からの染色体上に1個、計2個の遺伝子が存在するわけですが、これが、0個、1個、3個、4個であったりするような個体差が、一般集団中にまれならず存在する、ということです。これが生存や子孫を残す上できわめて不利になるようなものであれば、集団中に定着しないこととなりますが、

そうではないために、集団中にある程度の頻度で存在すると考えることができます。

さらに、mRNA レベルにおいては、大部分の遺伝子にスプライス・アイソフォームが存在することが明らかになりました。すなわち、1種類のゲノム DNA 配列から、一個体の中においても複数種の mRNA、蛋白が産生され、それぞれが異なる機能を持ち、合理的な制御を受けてアイソフォームの選択がおこなうことが知られています。

すなわち、人類集団レベル、個体レベルのいずれにおいても、これまで一つの分子と考えられて解析されてきた分子が、実は、いくつかの異なる顔のうちの一つに過ぎないことが明らかになったわけです。

これまでに、分子生物学的アプローチから、分子間相互作用の緻密なネットワークの枠組みが明らかにされていますが、多様性という要素は、あまり重視されていなかったように思われます。Aという分子とBという分子が相互作用するとき、もしAに3種類、Bに2種類のスプライス・アイソフォームが存在すると、一個体のなかで6種類の相互作用の様式が存在することになります。また、人類集団レベルで、ゲノム多型により、Aに5種類、Bに10種類の対立遺伝子が存在すると考えると、その組み合わせは飛躍的に増加します。そのような状況が特殊な状況ではなく、二万数千個のヒトの遺伝

子の多くに普通に存在する現象であることが明らかになりました。

このようなゲノムレベルの多様性、さらには、トランスクリプトーム、プロテオームレベルでの多様性を産む仕組みとしてのゲノムDNA配列は、生命が進化の過程で選択圧に抗して形成してきたものと考えられます。すなわち、多型やアイソフォームの研究は、決して例外的な事象を対象とした瑣末な研究ではなく、生命の本質の一部であると考えられます。

## 今後の医学・医療におけるヒトゲノム解析研究

医学・医療の分野では、複数の遺伝因子と環境因子が複雑に相互作用して発症に至る、多因子疾患の病因解明と予防医学の確立が、今後の大きな課題です。

ヒトゲノム解析研究の進展と技術的進歩により、主要な疾患感受性多型の同定は、理論的には、達成可能な課題となりましたが、遺伝子多型同士の相互作用については、今後のさらなる検討が必要です。

その次に解決すべき課題は、環境因子の同定です。現在、病因未解明として残されている疾患の中にも、微生物感染の関与が疑われるものの、決定的証拠が得られていない疾患が多数存在します。これらの検出に、ゲノム、トランスクリプトーム、ペプ

チドームなどで用いられた技術を応用し、高感度かつ包括的な探索が可能にならないものかと考えています。

環境因子の検出の上でも、遺伝因子との相互作用を念頭に置く必要があります。たとえば、同じウイルスや同じ生活習慣に曝露されたときに疾患が発症するか否かの個体差は、ある程度までゲノムDNA多型によって規定されると考えられます。

すなわち、多因子疾患の解決のためには、疾患感受性遺伝子多型の同定に加え、環境因子の検出、遺伝子間相互作用、遺伝子環境相互作用の検出という課題に、さらに大きな努力を注ぐ必要があると考えられます。

これまでの疾患感受性遺伝子解析から、疾患感受性遺伝子が集団によって異なることが予想以上に多いことが明らかになりました。ヨーロッパ系集団には高頻度に存在する疾患関連多型が、アジア集団ではその多型自体がそもそも存在しない、というような現象もしばしば存在します。すなわち、アジア集団に対する医療のためには、アジア集団を対象とした研究が必要になります。

多因子疾患のゲノム解析研究は、医学、生命科学はもちろん、情報科学、工学、人類学、環境学、さらには倫理学に至るさまざまな分野に、新たな課題を提示しており、まさに学際的な研究体制を要求する、発展途上の研究分野です。筑波大学および周辺

の研究機関には、そのような学際的研究を展開しやすい環境・土壌が存在すると思われます。今後、共同研究させていただける可能性がございましたら、何卒よろしくお願い申し上げます。

### 医学教育に対する提言

最後に、一つだけ、提言をさせていただきたく思います。これからの時代に活躍する医学・医療・保健関係者にとって、ヒトゲノムの知識は、必須です。しかし、残念ながら、特に医学生に対するヒトゲノム教育は、日本では、ほとんど行われておらず、筑波大学もその例外ではないようです。パラメディカルや医学部以外の理系学部出身者はもとより、科学に興味を持つ一般市民よりも遺伝やゲノムに疎い医学生、医師が、近い将来大量に出現する可能性があります。

日本人、アジア人に対するゲノム医療を確立する研究者、あるいはその成果のユーザーとしての医師を育てる上で、ヒトの遺伝学、ヒトゲノムに関する教育・研究を、より充実させていく必要があるのではないかと感じております。

(つちや なおゆき/社会健康医学)