

ゲノムのコード情報(遺伝暗号)から攻める 生活習慣病のデコード

深水昭吉

応用生物化学系教授

コードとデコード

『暗号(コード)』は、暴かれずに味方に伝達されることが重要であり、傍受する側はそれを解読(デコード)することに躍起になります。第2次世界大戦中に用いられたナヴァホ語を利用した暗号は、その言語自体に書き文字が無いことや、極めて難解な文型から言語が成立していることなどから、受信相手に決して解読されることがありませんでした。ナヴァホ族のアメリカ兵士は「コードトーカー」と呼ばれ、その物語はニコラス・ケージ主演の「ウィンド・トーカーズ」として映画化されました。

ヒトは神秘に満ちた『暗号』に引きつけられ、古くからその解読に多くの時間を費やしてきました。古代人が石版に刻んだ古代文明の文書は、未来の私達に判読させないために書かれたわけではなく、単に我々がその文字を読めなくなってしまったに過ぎません。物語として最も魅力的といえる

ものは、エジプトのヒエログリフの解読ではないでしょうか。当時、まだ30歳前後であったシャンポリオンが、見事にその難攻不落の碑文を解読したのです。

それでは、遺伝暗号はどうでしょう？ 遺伝情報は、大腸菌からヒトまで、保存されたたった4種類の文字分子(アデニン(A)、シトシン(C)、グアニン(G)、チミン(T))の字面の繋がりでしかありません。しかし、その中から重要な情報を抽出するのに、鍵となる解読方法が存在します。暗号の一技法である“コード”は、一つの単語・フレーズをある法則性を持って記号などで置き換えたものです。遺伝子の場合、アミノ酸が“トリプレットコドン(三組み配列)”によって“コード化”されているため、ゲノムDNAの文字列の一部(遺伝子情報)を“コドン”によって特定でき、タンパク質に翻訳することができるのです。

ゲノムプロジェクトによって、2003年に

はヒトの設計図であるゲノム情報(DNA配列)が判読されました。ワトソン-クリックが「DNAは二重らせん構造」であることを1953年に発見(1962年ノーベル賞)してから、50年後の快挙でした。しかし、これらはゲノムの文字列の化学的解析に過ぎず、実際にどのような情報がそこに書き込まれているかを解読(デコード)するにはこれからの研究に期待されています。

驚くことに、ゲノム情報には“コード”では解読出来ないDNA配列が95%以上存在しています。一部を除き、そのほとんどは文字配列に書き込まれている“意味”が不明なのです。多細胞生物である私達の身体は、役割分担を異にした約60兆個の多彩な細胞から構成されており、ゲノム配列(指令情報)に基づく複雑な仕組みによって健康な日常生活を送れると考えます。しかし、その仕組みが破綻すると恒常性のバランスが失われ、例えば高血圧、糖尿病、動脈硬化、心臓病、ガンといった生活習慣病にかかる可能性が推測されます。

ゲノムから見る生活習慣病の新しい捉え方

ゲノム情報の特徴は、外部入力刺激(インプット)に対して「柔軟」に反応し、その刺激に対応するメカニズム(アウトプット)を備えていることです。その応答システムの本体は、敏感にインプットをとらえ、細

胞に伝達し、ゲノム機能の潜在パワーを発揮させる情報が実はゲノムそのものには書き込まれているのです。それが指令情報です。病的状態は、指令情報の誤作動や、誤ったインプット刺激への過剰・過敏反応や、反応の消失に依ると考えます。言い換えますと、ゲノムは環境の変化に応答するシステムを、しっかりと備えているといっても過言ではありません。

暗号には、“コード”の他に種々の技法が存在します。私達の研究室では、ゲノムに含まれる“コード”では解読できない未知の指令情報を見出し、その機能的役割を解明することによって、病気の仕組みや創薬への新しいアプローチの基盤的理解(デコード)を目指しています。実際に、ヒトの遺伝情報の一部(遺伝子)を哺乳実験動物の一つであるマウスに導入して、「妊娠中に特異的に高血圧を発症するマウス」の開発に成功しました。さらに驚くことに、妊娠高血圧の母マウスから生まれる子供たちは、発育が遅延しており、生後間もなくして全て死亡してしまいます。

このような遺伝子導入マウスでは、マウスゲノムに挿入されたヒト遺伝子情報がマウス個体で情報変換されて機能を発揮したと考えることが出来ます。少子化・高齢化の時代に、母親が健康を保ちかつ子供を無事に産するかは極めて重要なテーマです。

出産後の子供の成長も、出産時のコンディションに大きく影響されることも判明しつつあり、遺伝情報導入動物から得られる病気の解明に関する研究の成果は、これから大きな転換期を迎えようとしています。

高血圧、糖尿病、高脂血症、ガン

ゲノム情報を利用した生活習慣病解明の利点は何でしょう？

私たちは、以前は「成人病」と呼んでいた生活習慣病を、年齢とともにかかりやすくなる病気の総称としか捉えておりませんでした。上記4つの病気は、それぞれ別個の性質を持った異質のものであり、実際に病院でも治療の専門性が違うのにお気付きでしょう。

しかし、生活習慣病の発症の原因を分子レベルで解明しているうちに、私たちは一つのことに気が付きました。すなわち、高血圧、糖尿病、高脂血症やガンに関連した遺伝子の発現を制御する調節因子は、実は共通の因子を重複して利用しているということです。一見異なる病気でも、遺伝情報の潜在パワーを発揮させる仕組みは、病気ごとに分類されている訳ではないようです。異なる「点と点」という関係から、点同士が「線」で結ばれた一連のバランスによって私たちの健康が維持されている可能性が浮上しました。ゲノム情報の利用メカニズ

ムという視点から考えなければ、想像できなかった新しいコンセプトです。

筑波大学における「21世紀COEプログラム」

科学技術立国を標榜するわが国は、様々な方策を立て、特徴ある大学の拠点化構想を推進しています。その一つである「21世紀COEプログラム」に、生命環境科学研究科・生物機能科学専攻、国際地縁技術開発学専攻、生物圏科学専攻が中心となり、2003年に生命科学領域で32プロジェクトの研究拠点の一つとして採択されました。

我々が住む水圏や土壌圏は「複合」系であり、多くの生物種が共生/拮抗などの関係を保って混在しています。これらは「複合」系であるが故にブラックボックス状態で、その場で何が起きているか未知であり、(動・植・微)生物の各生物界内や生物間の相互作用を分子レベルで体系的に解明する研究はほとんど未開拓です。「複合系」の場では外的環境を変化させることで生物に対し「正」の影響を与え、その潜在能力を引き出すことができる場合があり、それに対し(環境汚染物質や環境ホルモンを含む)環境因子の水圏・土圏への汚染による環境の変化は生物に「負」の影響を与えます。

環境因子は「水」を介して植物(農作物)や動物(家畜)の体内に入り、それらを食する我々は環境因子の危険にさらされてい

ることになります。さらに、食物連鎖で環境因子が濃縮蓄積される生物において、環境因子に応答する機構もほとんどよく分かっていないのが現状です。すなわち、相互に応答し合う(動・植・微)生物は様々な「複合的」環境因子にさらされていますが、ある環境下におかれて初めて後天的に生物が獲得する環境因子応答システムに関してもほとんど未解明の分野です。

ポストゲノム時代においては、生物間のコミュニケーション機構を解析するとともに、生物内における環境因子相互作用機構を(ゲノム情報の利用等により)解明することが急務の課題です。そこで私達は、重点的に「農学とバイオ」を融合させた本拠点プロジェクトを形成するのは大変意義高いものであると考えています。

Chance favors the prepared mind (Louis Pasteur)

私達は、生活習慣病を考える時、生活習慣を含めた環境を抜きに議論することは出来ません。感染症もその一つです。細菌やウイルスは、私達の身体・細胞に感染し、その細胞を破壊したり、異常に増殖させたりする力を持っています。このメカニズムの一つは、彼等の持つゲノムパワーが感染した細胞のゲノムにアクセスすることで生じていることが明らかになってきました。

すなわち、ゲノムとゲノムの「激突力」が病気の発症のきっかけになっているのです。

私達を取り巻く環境とゲノムの関わりを理解しようとすればするほど、ポストシーケンス・ポストゲノムを見据えた研究から生み出される成果やコンセプトは、コードされたゲノム情報のさらなるデコードに大きく役立つでしょう。Pasteurが残した言葉は、私達に大きな指針を示しています。すなわち、環境との関わりを切り離しては考えられない生活習慣病の解明に、ゲノム情報は大きなチャンスを与えてくれているのです。

ふかみず あきよし