

【ライフサイエンス特集】

米国ヒトゲノム研究所が新しいシーケンシングターゲットを発表 ヒトゲノムの構造変化の特定を追求する包括的戦略

国立衛生研究所(NIH)傘下の研究所の一つである国立ヒトゲノム研究所(NHGRI)¹は、2006年3月に健康・疾病のリスクに影響を与えるヒト遺伝子の機能や、個体間のゲノムの差異について理解を深めることに重点に置いた、最新のシーケンシング²ターゲットを発表した。

ヒトゲノム研究諮問評議会³は、NHGRI に対しプログラムの優先順位と目標の助言を行う政府認可の委員会である。最近 NHGRI の大規模塩基配列研究ネットワーク⁴の包括的戦略の一環としての目標が明記された3つの計画を承認した。

「シーケンシング計画の目標は、人間の健康増進のために利用できる最強のツールボックスを作ることだ。私達の知識の重大なギャップを探して特定することにより、新シーケンシング計画がその目標へ向かうさらに重要な一步を示す」と、NHGRI 所長のフランシス・S・コリンズ医学博士は述べた。

(1) ヒトゲノムの構造変化特定計画

最優先に位置づけられた計画はヒトゲノムの構造変化⁵を特定するプロジェクトで、ヒト DNA の最も一般的な構造変化タイプの特徴を明らかにする。その研究には、最近完了した国際 HapMap プロジェクト⁶に提供された48のヒト DNA サンプルが使用される予定である。国際 HapMap プロジェクトでは、一般的な疾病⁷の遺伝子の検索が早くできるよう、人間の遺伝子変異(すなわちハプロタイプ)の総合目録が作成された。HapMap は、人間の疾病が含まれる DNA の微小な変化の区域(一塩基多型(SNPs)⁸)を特定した。この構造変化の研究では、大きな DNA 断片が削除・複製・

¹ The National Human Genome Research Institute (NHGRI)

² シーケンシング: DNA の構成成分であるアデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、チミン(T)の4塩基の正確な配列を実験により解明する作業。現在、DNA の塩基配列を短時間で決定する方法としてはキャピラリー電気泳動が主流。

³ The National Advisory Council for Human Genome Research

⁴ NHGRI's Large-Scale Sequencing Research Network

⁵ ゲノム構造の変化は、自然突然変異によって引き起こされる。突然変異は、染色体突然変異(染色体の数や構造の変化)と遺伝子突然変異(DNA の塩基レベル)の二つがある。欠失、重複、逆位など。

⁶ 国際 HapMap プロジェクト: ヒトの病気や薬に対する反応性に関わる遺伝子を発見するための基盤を整備するプロジェクト。この計画は、カナダ、中国、日本(理化学研究所)、ナイジェリア、英国、米国の科学者と各国政府、財団などの協力により行われている。

⁷ 一般的な疾病: 複数の遺伝的要因と環境要因の組み合わせによって起こる。喘息や癌、糖尿病、心臓病など。

⁸ SNP(s): single nucleotide polymorphisms。DNA 内の塩基配列において個人差がある部分。ヒトゲノム 30 億塩基対のうち、一塩基多型は約 300 万個存在する。DNA 配列中に見られる多型のうちもっともよく見られる多型。

再配列される事例 これらは全て、遺伝子の構造と作用の異常により病気を引き起こす可能性がある を特定していく。

最近の解析により、これらの大規模な構造変化はこれまで考えられていたよりもはるかに頻繁に起こることが明らかになった。実際、任意の二人の人間のゲノム間には、挿入・欠失・逆位の差異が数百あると考えられている。

(2) 霊長類種の DNA 配列情報追加計画

2 番目の計画は、いくつかの霊長類種の既存のドラフト配列に DNA 配列を追加し、さらにそれら霊長類種のゲノムの生物学的に高い関心領域の配列情報を追加していくものである。その増加した領域 高密度ゲノム配列 により、ヒトゲノムの進化をもたらしした要因の理解を深めることができる。この「指標種」研究に選ばれた霊長類は、アカゲザル、マーモセット、オランウータンである。NHGRI は将来このリストに、高密度ゲノム配列が指標種として妥当な他の生物を追加していく予定である。

(3) 新たな 8 種の哺乳類のゲノム配列解析・作成計画

3 番目の計画には、低密度のドラフト領域にある 8 種の新たな哺乳類のゲノム配列解析が含まれ、それらの哺乳類のゲノム配列が 2 倍のカバー率 (coverage) で解析・作成される。NHGRI が支援する研究機関によって配列決定され、公開データベースから無料で利用可能なゲノム配列 (ドラフトまたは完了) は、人類に加え 7 種の哺乳類である。これらに加えて、この計画により、2 倍のカバー率で配列決定される哺乳類ゲノムの数は 24 になる。科学者はその総合データを人類と他の霊長類のゲノム間で類似している特徴や、保存⁹されている特徴を探すために使用できる。

その配列解析される 8 種の新たな哺乳類は、次の 10 種の中から選定される：1) イルカ (バンドウイルカ)、2) ハネジネズミ (Elephantulus 種)、3) ヒヨケザル (Dermoptera 種)、4) ネズミキツネザル (Microcebus murinus)、5) 馬 (Equus caballus)、6) ラマ (Llama 種)、7) モグラ (Cryptomys 種)、8) ナキウサギ (Ochotona 種)：ウサギの近縁、9) カンガルーネズミ (Dipodomys 種)、10) メガネザル (Tarsier 種)：早期の霊長類で、猿 / 類人猿 / 人類の進化過程の近縁類。NHGRI は配列解析を行う 8 種の哺乳類の選択を、高品質 DNA サンプルの入手可能性、生物医学的モデルとしてのその生物の有望性、その存在の独自性、進化の過程を通じてヒトゲノムに影響を及ぼした可能性のある革新的な生物学的過程の程度を基に決める予定である。

このような哺乳類のゲノム間の比較は、30 億塩基対のヒトゲノムのうち最もはっきり機能している約 5% を特定するための最も効果的な方法の一つと言える。コンピュ

⁹ 保存 (Conserved)：進化の過程で保存され、異種生物間でよく似ている遺伝子は生物にとって大切なものだと考えられている。

ータのモデリング結果によると、24 ゲノム配列間での比較により、6 塩基対の大きさと同じくらいの保存配列が確実に特定されることが期待される。6 塩基対は大体、転写因子結合部位 遺伝子の転写・調節に関わる遺伝子の近くで生じる小さな DNA 配列 くらいのサイズである。

シーケンシング計画は NHGRI が支援する大規模塩基配列研究ネットワークによって実施される。このネットワークは 5 つの研究センターで構成される。すなわち、アジェンコート・バイオサイエンス社（マサチューセッツ州ビバリー）、ベイラー医科大学（ヒューストン）、マサチューセッツ工科大学（MIT）とハーバード大学のブロード研究所（マサチューセッツ州ケンブリッジ）、J・クレイグ・ベンター研究所（メリーランド州ロックビル）、ワシントン大学医学部（セントルイス）である。それぞれの生物の担当機関は後日決定される予定。

NHGRI のシーケンシングターゲットの選定プロセスは、関連研究分野全域にわたる専門家達から構成される 3 つの作業部会を設置することから始まる。それぞれの作業部会は、次の 3 つの重要な科学分野のそれぞれ一分野における知識向上に役立つ配列決定のためのゲノムセットの提案書を作成する責任を負う。3 つの重要な科学分野とは、1) 高性能配列解読装置リソースの利用によって重要な医学の進歩を急速に導く遺伝子研究領域の特定、2) ヒトゲノムの理解、3) ゲノムの進化生物学の理解である。次に、調整委員会がその作業部会の提案書を再検討し、細部を調整し、科学的な優先順位付けがされた総合的な提案書として一つにまとめる。調整委員会の勧告は、NHGRI の諮問グループであるヒトゲノム研究諮問評議会によって再検討・承認される。その後は、NHGRI のリーダーシップに任される。選定過程の詳細については、以下の URL 先から参照できる：

www.genome.gov/Sequencing/OrganismSelection

以上

翻訳・編集：NEDO 情報・システム部

（出典：<http://www.genome.gov/18016538>）