

ゲノムが語るメダカとヒトの多様性

太田博樹

東京大学大学院新領域創成科学研究科 先端生命科学専攻助教

ヒトで多型がみられる遺伝子は、メダカにも多型があるのか？ この問いに答えを見いだすべく、新たなプロジェクトが始まっている。現在、脊椎動物で共通してみられる「環境適応に関連する遺伝子」を同定し、さらには比較集団ゲノム学におけるモデル生物の構築を目指している。

2007年、メダカとヒトのゲノム解析で、それぞれ独自に大きな成果がもたらされた。メダカでは概略ながらも全ゲノムが完全解読され、ヒトではゲノムの多様性を探る「国際HapMapプロジェクト」の第2フェーズの論文が出されたのである。こうした成果は、生物種間と種内の双方向において、ゲノムレベルの遺伝的多様性の比較を行える環境を整えたといえる。とくに、「種内の差異の程度を調べたうえで、その差異の幅を種間で比較す

る」といったゲノムワイドな研究が可能になってきた。

進められる人種間の多様性解析

国際HapMapプロジェクトは、ヒトの一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphism : SNPのこと。個体によって、DNA配列中の1つの塩基が違っていること）の頻度をアフリカ人、ヨーロッパ人、東アジア人の各人種においてゲノムワイドに調べることで、ゲノム中のSNPの組み合わせ

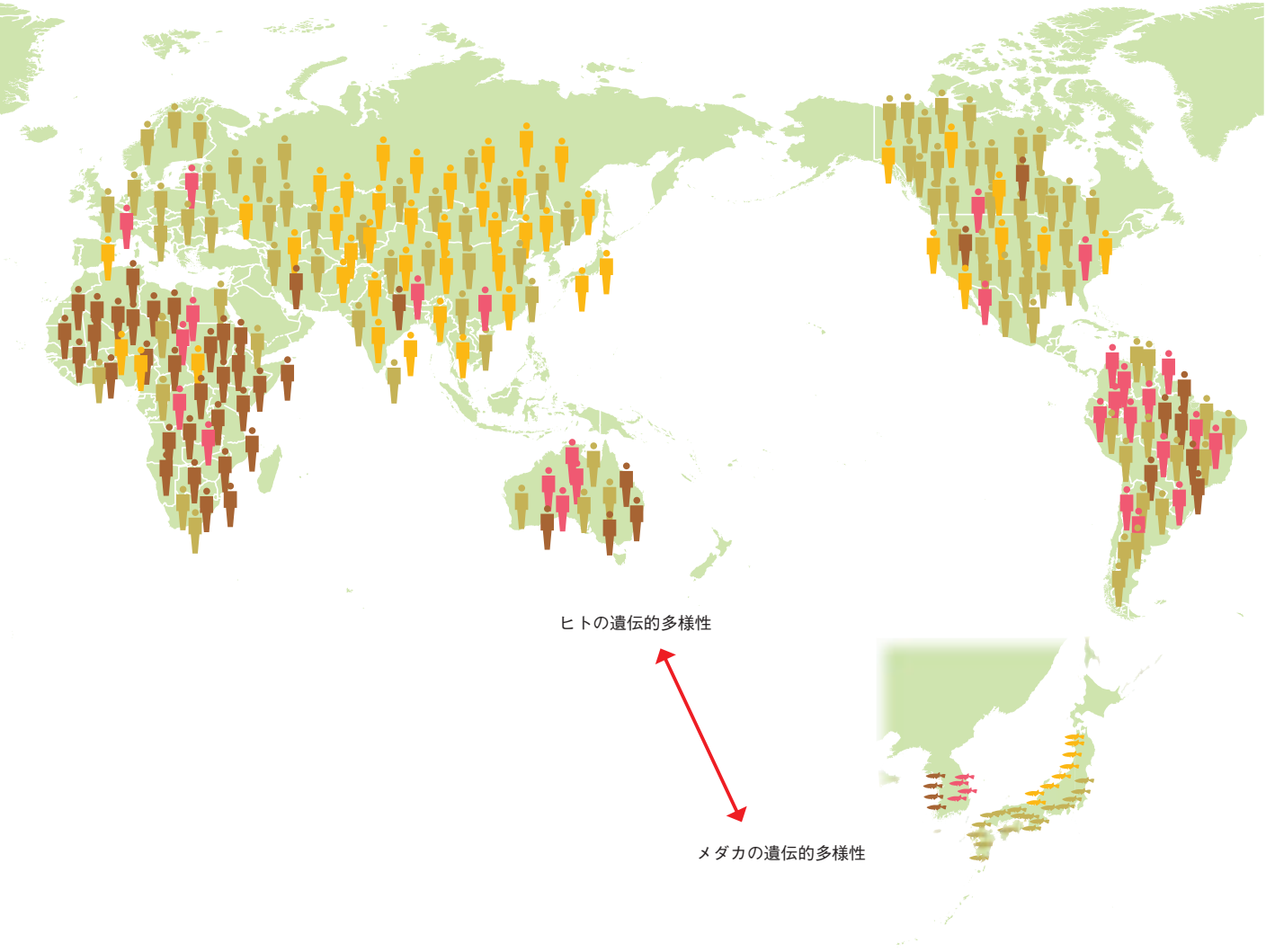
（ハプロタイプ）を地図化（連鎖地図という）し、ヒトゲノムの種内の多様性を明らかにすることを目的としている。2005年に、初の成果といえる第1フェーズの論文が発表され、昨年は対象とするSNPをより充実させた第2フェーズが公表された。得られた地図（HapMap）は、ヒトを対象とした遺伝学、集団遺伝学、ゲノム医学、ゲノム創薬などに大きなインパクトを与えつつある。

一方、自然人類学を専門とする私は、



図1 ヒトとメダカの多様性の例
(左) 白カレン族とセマン族はいずれもタイ王国の少数民族である。表現型は大きく異なるが、遺伝的にはいずれも東アジア人である。
(右) 南日本メダカと北日本メダカはいずれも学名*Oryzias latipes*で、両者は約400万年前に分岐したと推定されるが、交配可能な同一種である。

図2 メダカのゲノム多様性を、ヒトのゲノム多様性のアナロジーとしてとらえる。



これまで、主にヒト集団の遺伝的な多様性について検討してきた。具体的には、ヒトの地域集団にみられる遺伝的な多型の程度を調べたうえで、集団遺伝学や分子進化遺伝学の理論にもとづいて、それぞれの集団の進化系統や環境適応などについて解析を行ってきた(図1左)。HapMapは、私の分野にとっても欠かすことのできない重要な情報源となっている。

全ゲノム配列が読まれた生物種を対象に、その種内バリエーションをゲノムワイドに解析するのは、ポストゲノムの流れの一つといえる。とくに国際HapMapプロジェクトなどのヒトゲノムに関する多様性研究は、疾患の原因遺伝子を同定するために利用できるなど、その応用が

明確なために、他の生物と比べて進展が著しい。

ヒトの多型解析にメダカを使う

国際HapMapプロジェクトによって豊富なデータが約束されたとはいえ、ヒトSNPの機能にはまだまだ未知の部分が多い。たとえば、個々のSNPのアレル(かつて対立遺伝と呼ばれていた。対になる染色体の同じ場所のこと)の違いが生体機能にどのような差異をもたらすかについてはほとんどわかっていない。そこで私は、ヒト以外の生物を使って、ヒトSNPの機能解析をしたいと考えた。

実際に用いるモデル生物には、次にあげる条件が必要である。第1は、近縁種を含め、野生生息地域が広く知られてい

て入手が容易であること。第2は、飼育が容易で多くの近交系が樹立されていること(図1右)。第3は、全ゲノムの配列が決定されていること。

現在のところ、これらの条件を全て満たしている脊椎動物は、メダカ(*Oryzias* 属)しかないといえるが、幸いにも、私の所属する東京大学大学院新領域創成科学研究科 先端生命科学専攻には、野生メダカの系統維持を行なってきた動物生殖システム分野(三谷・尾田研 <http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/K-medaka/index.html>)があり、私が所属する人類進化システム分野では、色覚メカニズム進化の研究用にメダカやゼブラフィッシュを使ってきた(河村研 <http://www.jinrui.ib.k.u-tokyo.ac.jp/>)。私たちのプロジェクトは、これ

らのリソースをもとに、メダカ生物学とヒト進化学を融合させてスタートすることになった。

HapMapをもとにメダカのSNPを探す

当然、「ヒトのことを知るには、メダカは系統的にヒトから離れすぎている」との批判があるだろう。しかし、そうした批判に反論する材料として、従来の順遺伝学的な研究から、ヒトとメダカで相同な遺伝子が、相同(ほぼ相同)な形質の多様性に関与しているとの、いくつかの報告がある。

たとえば、メダカのウロコ形成に関する*EDAR* 遺伝子が哺乳類の体毛変異と関連していることや、メダカの体色と関係する*B*遺伝子がヒトの体色変異と関係していることなどが知られている。私は、これらの「前例」がある以上、野生メダカを使って網羅的に多型を調べていけば、ヒトでもみつかる多型に遭遇できるのではないかと考えている。

そこで、パイロット的な実験として、ヒト集団(アフリカ人、ヨーロッパ人、東アジア人)の間でアレル頻度が大きく異なり、かつ、アミノ酸置換を生じるSNP(非同義SNPという)を含む11個の遺伝子を、HapMapのデータにもとづいて選び出した。さらに、それらのSNPを含む領域を野生メダカ集団においてシークエンスし、ヒトと同じようなSNPがみられるかどうかスクリーニングした(図2)。その際、「地域集団間でアレル頻度が大きく異なるSNPでは*Fst*値が高い値を示し、高い*Fst*値は環境適応を示唆する可能性がある」ということを指標として用いた。

その結果、日本メダカ(*O. latipes*)とルソンメダカ(*O. luzonensis*)の間で、ヒトと全く同じ位置に非同義SNPを持つ遺伝子が一つみつかった。また、正の自然選択の結果とされる「非同義／同義置換の比」が1よりも有意に大きい遺伝子の一つみつけることにも成功した(図3)(同義置換とは、SNPはあるものの、アミノ酸レベルでは置換がみられないもの)。これらの結果は、ヒトで環境適応と関係している可能性のある遺伝子が、メダカでも環境適

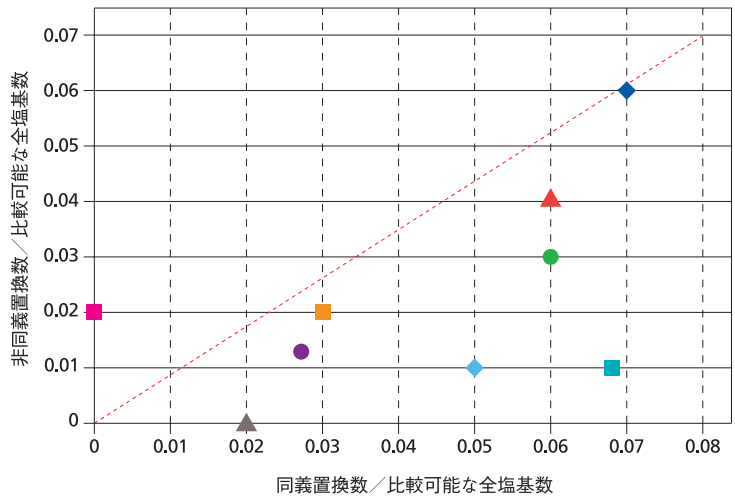


図3 非同義置換 対 同義置換の比
日本メダカとルソンメダカの11遺伝子について、非同義置換対同義置換の比を求めてプロットした。グラフの中の破線は比が1、すなわち中立的な進化を表す。一般に、この比が1より有意に小さい場合には負の自然選択を、有意に大きい場合には正の自然選択を表しているとされる。異なる色で表したシンボルは、それぞれ異なる遺伝子を表している。

応と何らかの関係を持つ可能性を示唆している。

応用範囲はますます広く

すでに、ヒトのSNPのうちいくつかは、疾患の原因因子として、あるいは薬剤応答の個人差を示す因子として、ゲノム医薬学で着目されている。もちろん、それらのアレル間の機能的な差異は、マウスやラットの変異体を使っても解析が可能である。しかし、もしヒトの多型と同じ多型をもつメダカを同定できれば、人工的に変異体を作成することなく、既に自然界に存在するバリエーションをもちいて解析や実験を進めることが可能になる。

このように、メダカを使う第一のメリットは、自然環境と生体機能バリエーションの関係をより直接的に議論できる点にあるといえる。ヒトとメダカは系統的に離れているが、脊椎動物で共通の生体機能(おそらく基礎代謝や生理機能を含む)においては、メダカを用いた解析が十分なヒトのリファレンスとなると思われるのである。メダカは、集団遺伝学、比較ゲノム学、実験生物学などを結ぶ優れた脊椎動物の系として、ますます重要になると期待される。



太田博樹(おた・ひろき)
ヒトのゲノム多様性について、大学院時代は古人骨DNA、ドイツにいた2年間はタイ少数民族の生活様式との関連、アメリカ合衆国にいた4年間はアルコール中毒症との関連についての研究に励んで来た。帰国後は、多くの仲間の協力を得て、研究の枠を拡大しつつある。