



introduction

813 ゲノムは万人のもの

この特別付録に訳出。

Carina Dennis, Richard Gallagher & Philip Campbell

news and views

814 ゲノムの概要

ペールを脱いだヒトゲノム

この特別付録に訳出。

/ David Baltimore

816 ゲノム地図

クローンの数珠つなぎ

公的なヒトゲノム計画では、まずゲノム地図をつくり、次に解読した配列を地図に位置づけるという方針をとった。この方法は、特に反復の多い領域での誤りを防ぐのに有効である。

/ Maynard V Olson

818 概要配列

ギャップを埋める

ヒトゲノムの概要配列2種類が、今回発表された。配列の完全な解読はまだ先だが、これだけでも、ヒトの病気の研究やバイオテクノロジーに及ぼす影響は大きく深い。

/ Peer Bork & Richard Copley

820 概要配列

種の比較

ヒトのゲノム配列を他の生物と比較すれば、ヒトが遺伝子レベルでほかとどう違うかがわかり、そのうえ、遺伝子の働きを知るのにも役立つ可能性がある。

/ Gerald M Rubin

821 一塩基多型

進化の昔から...

一塩基多型はDNA塩基配列の個体差としては基本的だが、ヒト集団の進化の歴史について、豊かな情報を提供してくれる。

/ Mark Stoneking

822 一塩基多型

...遺伝医学の未来へ

ヒトゲノムに見られる一塩基の違いが、さまざまな病気に対するかかりやすさ、かかりにくさの個体差の原因らしい。となれば、この種の情報は医学に大いに役立つだろう。

/ Aravinda Chakravarti

analysis

824 ヒトゲノム概要配列のあらし

ヒトゲノムの構造、機能、進化を調べるには、いくつかの取り組み方がある。正常染色体と異常染色体の形態分析、ゲノム目印地図の作成、表現型やDNA塩基配列の多型がどのように伝わるかの追跡、何万个もある遺伝子個々の性質の解明などである。これに加えてさらに今回、「概要版」精度とはいえ、実用に耐えるゲノムDNA配列も解明された。これらのまったく異なる観点からのデータを結びつけて、次世代の生物医学研究を支える情報基盤を構築することが、今後の課題である。ここでは、ヒトゲノムに関するさまざまな情報源の概略と、これらを結ぶのに現代の情報技術、特にインターネットがどのように役立つかを紹介する。

/ 米国立保健研究所, T G Wolfsberg et al.

827 ヒトゲノム概要配列の「宝探し」

ヒトゲノム概要配列が得られた今、次に広く期待されているのはその活用である。しかし、新しく解読されたゲノム塩基配列を遺伝子一覧に変換する能力に関しては、楽観的に過ぎたようだ。ゲノムが大きいほど、それに関連したデータの量も膨大になり、それが解析の複雑性を大幅に増してしまう。我々は、脊椎動物のゲノム解析に挑戦する仕事の規模と、現在使われている遺伝子の機能・構造予測法とその解釈の限界を認識しておく必要がある。

/ 欧州バイオインフォマティクス研究所(英), E Birney et al.

829 ヒトゲノムによる時間制御

時計遺伝子ファミリーのクローニングと解析は、哺乳類の体内時計の分子制御機構についての理解を深めてきた。関連遺伝子をほかに探すためにヒトゲノムを解析し、体内時計の分子機構の知識を拡張する可能性をもつ新規候補遺伝子を同定した。この成果は、時差ぼけや睡眠障害の治療を進展させる可能性があり、睡眠障害や精神神経病を導く時計遺伝子の変質について理解を深める。ヒトゲノムは、概日行動を究極的に制御する出力遺伝子の同定にも役立つだろう。

/ レスター大学(英), J D Clayton et al.

832 ヒトゲノムの発現機構

転写、メッセンジャーRNA前駆体のスプライシング、ポリアデニル化といった3つの核内遺伝子発現過程にかかわる可能性をもつ新規タンパク質の遺伝子を、ヒトゲノムから探索した。その結果、核内遺伝子発現にかかわる莫大な数の候補新規タンパク質が示され、ショウジョウバエや線虫と比較して、複雑さが実質的、選択的に増加したとわかった。未処理のゲノム情報には限界があるものの、これは遺伝子発現研究の新しい実験方法を提供する。

/ マサチューセッツ大学(米)およびパビア大学(イタリア), R Tupler et al.

834 ゲノムから薬物中毒について学ぶ

薬物中毒は、有害だとわかっていても薬物を渴望し常用がやめられない状態、と定義できる。薬物中毒には心理学的要因や社会的要因がたくさん含まれるが、生物学的作用も関係しており、傷つきやすい脳が薬物に繰り返しさらされた影響ともいえる。ヒトなどの哺乳類ゲノムの塩基配列解読は、薬物中毒に対する各人の危険度の要因になる遺伝子や、薬物が中毒を引き起こすことになる遺伝子の同定を可能にし、薬物中毒の生理を理解する助けになるだろう。習慣性薬物が神経系に及ぼす作用を媒介する受容体の脱感作に関係する遺伝子を概要ヒトゲノムの中から探索し、多大な影響を明らかにする。
/ テキサス大学, *EJ Nestler et al.*

836 ゲノムから見る免疫学

免疫学が現在直面している重大な課題は、アレルギー疾患や自己免疫疾患の治療、病原微生物や癌に対する免疫応答を強化するワクチンの開発など、全体にかかわっている。病原微生物に対しては効果的な免疫応答、自己抗原や環境中の無害な抗原に対しては適切な免疫寛容が確実に起こるのは、分子レベルの監視とついに頼っており、ヒトゲノムの配列からこのしくみが明らかになるだろうと期待がかけられている。配列の相同性検索、マイクロアレイによるメッセンジャーRNA発現状態の解析、マウスでの変異導入実験の3つを併用すれば効果が上がり、新しい免疫調節療法の標的となる重要なタンパク質や反応系をゲノム配列から見つけたす絶好の機会となるだろう。
/ オーストラリア国立大学, *AM Fahrner et al.*

839 ゲノムから見た細胞内膜区画の構成

酵母からヒトまで多くの真核生物の全ゲノム配列が明らかになった今、タンパク質ファミリーの相対的放散に基づいて、視野の広い仮説を立てられる。複数の細胞内

膜区画を組み上げる分子機構を知るため、SNARE、小胞被覆複合体、Rab、Sec1といったタンパク質ファミリーに着目し、4種の真核生物ゲノムを比較した。これらの中で、Rabファミリーだけが、単細胞の酵母から多細胞のハエと線虫の間で放散を示したが、ヒトでは4種とも放散しており、実にSNAREは35種、Rabは60種、被覆複合体サブユニットは53種が見つかった。さらに、SNAREの中に4つの別個なサブファミリーが識別できた。
/ スタンフォード大学(米), *JB Bock et al.*

842 ゲノム科学と細胞骨格・運動

ヒトゲノム概要配列の解明は、生命の諸過程を支える分子のハードウェアを一覧するのに重要な一歩である。ここでは細胞骨格と細胞運動系について、ゲノム概要配列からわかることを見てみる。細胞骨格や運動にかかわるタンパク質は従来、生化学的抽出や、伝統的クローニング法、cDNAのランダムシーケンシングなどの方法で発見されてきた。長い分断されたコード領域からなるモータータンパク質の遺伝子を拾い集め役割を決めていく現在進行中の作業にも、関連タンパク質の幅広い知識とcDNA配列からの裏づけ証拠が重要だと強調したい。
/ ソーク生物学研究所(米), *TD Pollard et al.*

844 ゲノム配列解読は細胞周期の解明に役立つか

あらゆる生物には必ず、無限に複製を繰り返す細胞が含まれている。ヒトゲノム概要配列から、細胞周期の働くしくみや進化に新たな知見が得られるだろうか。サイクリンとその相手役であるサイクリン依存性キナーゼ(Cdk)という2つのタンパク質ファミリーと、よく保存された調節系である紡錘体チェックポイントに着目して調べたが、新たなサイクリンがいくつか見つかっただけで、残念ながら新しいCdkと紡錘体チェックポイント構成成分は見つからなかった。細胞周期のしくみについては、新発見はほとんどなかった。
/ ハーバード大学, *AW Murray et al.*

847 ヒトゲノムを進化の面から解析

ヒトゲノムの解読完了により、進化ゲノム科学という新たな科学分野が大いに進展することだろう。今初めて、ヒトの遺伝子とそれらの調節配列の進化に関する重大な疑問に直接取り組めるようになった。コンピューターを使ったヒトゲノム解析によって、ヒトゲノムに含まれる遺伝子や反復配列の数、遺伝子重複や構成内容の不均一性の程度、またタンパク質に見られるドメインの混ぜ合わせや共有の程度が今後明らかになる。本項では、これらの特性について把握された一部を紹介する。
/ シカゴ大学(米), *W-H Li et al.*

850 癌とゲノム科学

この特別付録に訳出。
/ ウエルカム・トラスト・ゲノム・キャンパス(英), *PA Futreal et al.*

853 ヒト疾患遺伝子

この特別付録に訳出。
/ ジェンズ・ホプキンス大学, *G Jimenez-Sanchez et al.*

856 コンピュータを使ったヒトゲノムの2つの概要配列の比較

我々は、ヒトゲノムについて別個の概要配列2種類を手にするという幸運に恵まれた。双方ともにギャップ、エラー、冗長性があり、注釈も不完全で、それぞれの欠点があるが、これらの問題の多くは2つの配列の比較によりその程度を評価できる。今回、これらの概要配列について、いくつかの比較解析を行った結果を発表する。我々は、配列中のギャップ、連続性、2つの概要配列の間の整合性、DNA結合タンパク質モチーフの配列パターンなど、塩基配列のいくつかの特徴に注目して比較した。
/ ハーバード大学, *JA Aach et al.*

articles

860 ヒトゲノムの初解読と解析

この特別付録に訳出。
/ 国際ヒトゲノム解読共同研究体

922 マイクロアレイ技術を使ったヒトゲノムの実験に基づく注釈づけ

ゲノム解読によって得られる最も重要な成果は、そこに含まれる遺伝子と遺伝子産物、つまり転写産物mRNAやそれに対応するタンパク質などについての完全で正確な目録である。このような目録をコンピューターを使った注釈づけだけから得るのは不可能で、ゲノム規模での実験による確認が不可欠である。我々は、インクジェット機構によりオリゴヌクレオチドを合成しアレイ表面に固定化した「エキソン」アレイ、および「タイル」分割アレイを使って、コンピューターによる遺伝子の構造・機能予測の確認と改良を行い、エキソンの協調発現に基づいて完全転写産物を明らかにする実験法を考案した。この方法によれば、遺伝子の数をこれまで以上に正確に把握し、mRNAのスプライシングの違いによる変種の検出や、組織あるいは疾病に特異的な遺伝子が発現される条件の同定が可能になる。今回、まず69対の実験条件下でヒト第22染色体長腕に、さらに2つの異なる実験条件下でヒトゲノム全体についてこの方法を試みた。そして、さらに包括的で首尾一貫した信頼性の高いゲノム注釈づけや、効率の高い完全長cDNAのクローニング法、また複合的疾患への応用について検討した。
/ Rosetta Inpharmatics社(米), *DD Shoemaker et al.*

928 140万種のSNP(一塩基多型)を含むヒトゲノムの多型地図

ヒトゲノム全体にわたって散在している142万種の一塩基多型(SNP)の地図を報告する。解読された配列上では、1.9キロ塩基ごとにSNP1つという平均密度が得られた。これらのSNPは、主としてSNP共同研究体と国際ヒトゲノム解析共同研究体「クローンの重複部分の解析による」という2つのプロジェクトで発見されたものである。今回の地図は、公開されているSNPすべてと、判明している遺伝子およびゲノムのその他の特徴をまとめたものである。我々は、6万種のSNPがエキソン(コード領域)および非翻訳領域中に存在し、エキソンの85%が最も近いSNPから5 kb以内の位置にあると考えている。ヌクレオチド多様性はゲノム内で大きく変動しており、その様相はヒトの歴史の標準集団遺伝モデルで得られる結果とおよそ一致している。この高密度SNP地図は、ゲノム内でのハプロタイプ変動を明らかにする際の公開情報源となり、診断や治療に関して生物学的、医学的に重要な遺伝子の同定を助けるものとなる。
/ 国際SNP地図ワーキンググループ

934 ヒトゲノムの物理地図

ヒトゲノムは塩基配列解読を目指す大型ゲノムのなかでも最大級であり、大きく複雑であるため、塩基配列の集大成には多くの克服すべき問題がある。国際ヒトゲノム解読共同研究体が構築した全ゲノム地図により、ゲノム塩基配列を解読し正確に組み立てるためのクローンの選択が可能となった。今回、全ゲノムの細菌人工染色体(BAC)地図の構築と、この地図と目印のついた既存の地図、および特定染色体領域に集中した地図作成研究から得られた情報の統合を報告する。また、今回の地図と塩基配列データの統合もここに報告する。
/ 国際ヒトゲノム地図作成共同研究体

letters to nature

942 ヒト第1, 6, 9, 10, 13, 20番およびX染色体の配列解読に用いた物理地図

染色体目印地図の構築、細菌クローンの単離、コンティグの組立てによって、ゲノムの3分の1にあたる8本の染色体(第1, 6, 9, 10, 13, 20番, Xおよび第22番 [既報])の地図を作成した。この方法によって、地図の広い範囲にわたる構成をプロジェクトの初期に確立し、すべてのコンティグを延長し、ギャップを埋め、問題を解決する対象を限定して単純化した。地図には現在、これら染色体の176のコンティグ内に真正クロマチン領域(遺伝子を含む)の94%以上が示され、ヒト遺伝子地図に記された染色体特異的マーカーの96%が含まれる。残ったギャップの検討により、解読済みクローンに含まれる染色体の長さ範囲を評価できる。

/ サンガーセンター(英) D R Bentley et al.

943 ヒトY染色体の物理地図

ヒトY染色体の95%を占める非組換え領域(NRY)は、有性組換えを起こさず、雄のみに存在する。その生物学的機能が、部分的なY染色体をもつヒトのDNA研究および、性同一性障害、ターナー症候群、移植時の拒絶反応、精子形成不全にかかわる遺伝子の分子解析から浮かび上がってきた。しかしゲノムのどこでも使えたマッピング法が、減数分裂組換え地図がなく染色体内反復配列が多いNRY内では使えない。今回、NRYの真正クロマチン領域、セントロメア領域、ヘテロクロマチン領域の高精度物理地図と、ゲノムクローン消去法と配列ファミリー多様性の解析など特異な方法により調べた構成を報告する。地図の758のDNAマーカーのうち136個はNRY内で複数の場所に存在し、これは普通とは異なる反復配列の組立てを反映している。マーカーは1038の細菌人工染色体クローンにあり、そのうち199個が配列解読用の最少クローン地図を形成している。

/ マサチューセッツ工科大学, C A Telford et al.

945 ヒト第12染色体の高精度地図

我々の第12染色体の配列タグ部位(STS)地図が全ゲノムの概要解析と統合された。これによって、第12染色体の正確でほぼ完全な細菌クローンができる。我々はこの統合されたマッピング法がゲノム全体の物理地図作成のモデルとなると考える。

/ アルバート・アインシュタイン医科大学, K T Montgomery et al.

947 ヒト第14染色体の物理地図

ヒト第14染色体の99%以上を網羅する、約650クローンからなる最少クローン地図の構築を報告する。地図の組立てに必要なクローンの重複部分の情報は、塩基配列が完全に解読されたクローンをクローンの末端配列のデータベースと比較して得た(配列タグ連結法)。1895の特異点からなる高精度放射線ハイブリッド地図を補助的に用いて、核となる点を均一に選択した。最少クローン地図の連続性が高く重複が少ないことは、配列タグ連結法がほかの地図作成法に勝るとも劣らないことを示している。

/ GenoscopeおよびCNRS(仏) T Brüls et al.

948 テロメア配列とヒトゲノム概要配列の統合

テロメアは線状の真核生物染色体の末端である。ヒトの各染色体末端と今回得られた概要配列の末端の間に、未解明の大きなDNA領域が存在しなくなるよう、テロメア配列を概要配列に連結する必要があるだろう。しかしテロメアはDNA塩基組成や構造が普通ではなく、単離解析が特に難しい。今回、ヒトDNAの大きなテロメア末端断片をもつ特殊な線状酵母人工染色体クローンを用い、ほとんどのヒトテロメアを概要配列と統合した。テロメア隣接配列の構造はさまざまに変化するらしく、テロメアに隣接する反復配列頻度や個々のテロメアの構成に大きな相異があった。多くのテロメア隣接領域は遺伝子が豊富であるらしく、既知および未知の発現遺伝子と一致する。これは、ヒトのテロメア隣接領域が、たんに分子末端に対する緩衝役となる機能のない「がらくたDNA」ではなく、むしろ発現ゲノムの一部として機能をもつことを示している。

/ ウイスター研究所(米) H C Riethman et al.

951 ヒトの遺伝地図と塩基配列に基づいた物理地図の比較

組換えは、減数分裂の際に2本の相同染色体の間で起こる情報の交換である。染色体各部の進化は、ヌクレオチドあたりの組換え率に大きく影響される。組換え率は遺伝地図と物理地図を比較して求められる。ヒトの物理地図は、細胞遺伝学、重複配列をもつDNAクローン、放射線ハイブリッドを利用して作成されてきたが、抜きんで正確な究極の物理地図は実際のヌクレオチド配列である。概要ヒトゲノムが完成し、遺伝地図と物理地図を比較するまたとない機会が与えられた。今回、女性、男性

および性平均組換え率をゲノムの約60%にあたる領域について推定した。各染色体によって、組換え率はメガ塩基あたり0から少なくとも9センチモルガン(cM/Mb)と大きく異なっていた。調べたいいくつかの塩基配列とDNAマーカーのうち、男性の中部着糸型染色体に沿ったDNAマーカーの相対的位置だけが組換え率との強い相関を示した。長さ6 Mbまでの染色体領域で、組換え率が特に低い領域(砂漠)と高い領域(密林)をいくつか同定した。連鎖不平衡は、「密林」領域よりも「砂漠」領域に多く、その距離も長かった。

/ マンシュールド医学研究財団(米) A Yu et al.

953 ヒトゲノム概要配列と細胞遺伝学的目印の統合

今回、ヒトゲノムの概要配列上に細胞遺伝学的に定義された7600の目印を位置づけた。これは、ヒトの病気を引き起こす大きな染色体異常によって変化する遺伝子の解析促進につながる。目印にしたのは、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーションによって染色体バンドにマッピングされる大きな挿入クローンである。各クローンには、ゲノム配列上の位置が明らかな配列タグが1個含まれている。このような配列タグをもつクローンがゲノム全体にどのように分布するかを調べると、ゲノムの構造と機能を解析できる。これは、ヒトゲノムの細胞遺伝学的地図、放射線ハイブリッド地図、連鎖地図、塩基配列地図を初めて包括的に統合したものであり、塩基配列地図を独自に証明しコンティグの順序と向きを構成する枠組みを提供する。また、配列の組立ての過程で特別な注意を要するであろう大規模な重複をゲノム全体で調べており、染色体の濃淡のバンド間の塩基配列の違いを厳密に評価できるようにした。さらに、大規模なクロマチン構造や染色体と遺伝子ファミリーの進化を理解する手がかりが得られ、ヒトの病気の分子基盤についての知識が増大するだろう。

/ BAC資源共同研究体