

2006年3月23日
独立行政法人 理化学研究所

ヒト 11 番染色体の遺伝子カタログを作成 - 疾患関連性が高いヒト 11 番染色体研究に加速 -

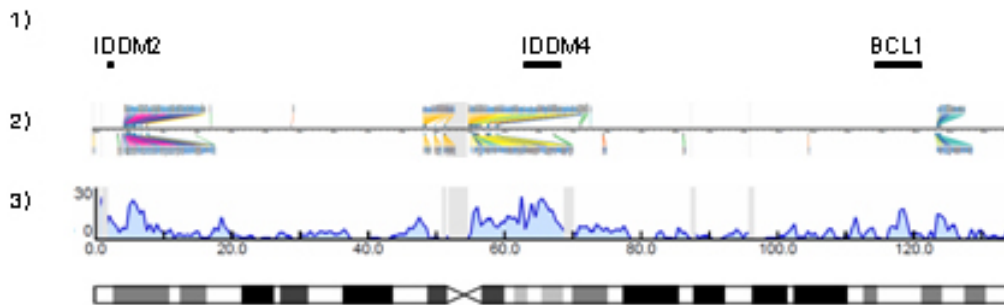
あなたの家系は糖尿病、それとも高血圧...？

高年齢化社会の移行にともない、それぞれが持っている遺伝情報が話題の一つになることもしばしば。

この遺伝情報解明の第一歩として、国際ヒトゲノムシーケンスコンソーシアムが、2003年4月にゲノム解読完了を宣言しました。これは、遺伝情報の鍵となる「DNA」の並び方がわかったことを宣言するものでした。

国際チームの中心的役割を果たした理研ゲノム科学総合研究センターは、糖尿病や白血病など疾患関連性が高いヒト 11 番染色体について、さらに高精度の解析を続け、1,524 個の遺伝子産物の構造と種類などの情報を網羅したカタログを作成しました。独自に開発した遺伝子発見プログラムなどを駆使し、34 個の新規遺伝子も発見しました。

得られた成果は、疾患遺伝子の解明、診断、治療などの医学研究の基盤となるものです。



(図) 11番染色体の解読

- 1) 疾患関連遺伝子座の例
- 2) 嗅覚受容体遺伝子群と位置の分布
- 3) 染色体上の遺伝子密度と分布

2006年3月23日
独立行政法人 理化学研究所

ヒト 11 番染色体の遺伝子カタログを作成

- 疾患関連性が高いヒト 11 番染色体研究に加速 -

◇ポイント◇

- ・糖尿病や白血病などの関連性遺伝子を含む 1,524 個の遺伝子を確認
- ・確認された遺伝子のうち 34 個の新規遺伝子を発見することに成功
- ・ヒト疾患の原因究明やゲノムの機能領域の同定など分子生物学研究の基盤を確立

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）ゲノム科学総合研究センター（榊佳之センター長）を中心とする日本、米国、英国からなる国際共同研究チームは、遺伝子密度が高く、疾患との関連性が高いと知られているヒト 11 番染色体の遺伝子カタログを作成しました。同研究チームにより、既にDNA塩基配列解読を完了していた 11 番染色体について、さらに高精度な解析研究を続け、独自に開発した遺伝子発見法を用いて同定した新規遺伝子 34 個を含む 1,524 個の遺伝子の詳細な解析とこの染色体に特徴的なゲノム構造を明らかに作成したものです。

本研究では、ヒト 11 番染色体の高精度なDNA塩基配列決定と遺伝子の注釈付けを行い、糖尿病や白血病などの病気との関連性が示唆される遺伝子を含む 1,524 個の遺伝子について正確な位置と構造、遺伝子産物の構造と種類の情報をまとめました。ヒト 11 番染色体上に原因遺伝子があることは判っているものの、その原因遺伝子の同定に至っていない疾患が 86 ほどあり、今回の解析で明らかになった遺伝子カタログと個々の遺伝子の位置、構造の情報は、これらの疾患の発症機序の解明、診断、治療などの臨床研究の発展に大いに役立ちます。新規遺伝子の同定には、独自に開発した遺伝子発見プログラム「DIGIT」*1を用い、遺伝子領域の予測と予測された遺伝子の実験的検証を行い、34 個の新規遺伝子を発見することに成功しました。それら遺伝子の多くは、発現量が極めて低く、従来の手法では検出不可能な遺伝子でした。

また、ヒト嗅覚受容体遺伝子群が密集した領域の詳細なゲノム構造解析により、369 もの重複遺伝子*2の構造と並びを決定しました。現在、嗅覚受容体遺伝子群の進化上の意味づけについて、国内外で盛んに研究が進んでいますが、これらの研究の基盤となる遺伝子構造の情報を、本解析で初めて明らかにしました。

今回の高精度解析により、11 番染色体がヒトゲノムの約 4.4%を占める 134 百万塩基対のDNA塩基配列から構成され、1,524 個の遺伝子を含むヒト染色体の中でも特に遺伝子密度が高い染色体の一つ（遺伝子数の多さは、1 番、2 番、19 番染色体に次ぐ 4 番目）であることを改めて示したことになります。

解析で得られた成果は、疾患原因遺伝子の究明、診断、治療などの医学研究の基盤となるものです。また、配列データに加え、新たに開発した遺伝子発見手法は、新規遺伝子の発見や遺伝子機能解析において大いに役立つものと期待されます。

本研究成果は、英国の科学雑誌『Nature』（3月23日号）に掲載されます。

1. 背景

国際ヒトゲノムシーケンスコンソーシアムは、2003年4月にヒトゲノム解読の完了を宣言し、2004年10月にヒトゲノムの配列情報をまとめた論文を発表しました。また、24本のヒト染色体のそれぞれについて、担当研究機関が各々の切り口で高精度配列データを用いたゲノム解析を行い報告しています。理研ゲノム科学総合研究センターは、21番、18番、11番染色体の解析を担当し、21番染色体（2000年5月、*Nature*）、18番染色体（2005年9月、*Nature*）の解析結果を報告してきました。今回は、これら3つの染色体の解析において、同研究センターが責任研究機関として最も貢献し解析を行った、11番染色体の高精度塩基配列決定とそれを用いた詳細なゲノム解析結果を報告するものです。

2. 研究手法と成果

ヒト11番染色体の詳細な物理地図作成、ゲノムクローンの高精度配列決定を行い、ヒト遺伝情報の約4.4%を占める11番染色体のほぼ全領域を含む高精度配列データを産出しました。これらの配列データを用いて遺伝子の注釈付けを行い、ヒト11番染色体の遺伝子カタログを作成しました。ヒト11番染色体上に原因遺伝子が存在することが判っているにも関わらず、それらの原因遺伝子を特定できず、疾患の発症の原因や症状の進行などの病因が明らかになっていない疾患が86疾患ほどあると言われています。今回の解析で作成した遺伝子カタログと各遺伝子の位置と構造の情報は、原因遺伝子の同定、疾患の診断と治療へ繋がる臨床医学研究において基盤となるものであり、臨床医学研究の今後の発展に必須なものです。

遺伝子カタログの中の新規遺伝子の発見では、本研究チームが独自に開発した遺伝子発見プログラムDIGIT(2003年、*Pac. Symp. Biocomput.*)を応用して、RT-PCR法^{*3}により実験的に検証を行い、34個の新規遺伝子座と70個の転写産物の発現を確認しました。今回新規に発見したもののうち、76% (26/34)は低発現な遺伝子、61% (43/70)は組織特異的に発現する遺伝子でした。これらの遺伝子は、発現量が極めて低く過去の大規模なヒトcDNAプロジェクトでは発見できない遺伝子であり、DIGITによるより高精度な解析を行うことで、他の手法では検出不可能な新規遺伝子を見出すことに成功しました。

嗅覚受容体遺伝子群の解析では、高精度な配列データを産出したことにより、重複遺伝子の正確な位置と構造を決定することができました。その結果、ヒトゲノム中に存在する856個の嗅覚受容体遺伝子群のうち、その43%を占める369個がヒト11番染色体上にあること、そのうちの55% (203/369)は遺伝子構造が変化し遺伝子の機能を失った偽遺伝子となっていることが判りました。嗅覚受容体遺伝子群はヒト以外の生物にも存在し、チンパンジーやマウスの嗅覚受容体遺伝子群の解析が進んでいます。チンパンジーの嗅覚受容体遺伝子群の偽遺伝子化は約30%、マウスでは約10%であることが報告されており、ヒトにおいて偽遺伝子の割合が急激に増加していることは、ヒトの進化過程において他の生物に比べて嗅覚機能の必要性が低くなっていることとの関連が示唆されています。嗅覚受容体遺伝子群の偽遺伝子化と進化上の意味づけについては、現在、国内外で盛んに研究が進んでいる状況ですが、これらの研究の基盤となる遺伝子構造の情報は、今回の解析で初めて明らかになったものです。

3. 今後の展開

ヒト 11 番染色体は疾患との関連性が高い染色体として知られています。本研究では糖尿病や白血病などの病気との関連性が示唆される遺伝子の正確な位置を決定することに成功しています。今後、今回の研究で得られたデータを基盤に、これまでにヒト 11 番染色体の関連が示唆されている様々な疾患の原因遺伝子を究明することにより、病気の診断と治療などの医学研究に応用されることが期待されます。

また、全ての生物に共通な遺伝情報であるゲノムの特徴、未知なる機能の発見などライフサイエンス研究の発展に寄与します。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

横浜研究所 ゲノム科学総合研究センター

システム情報生物学研究グループ

システム基本情報解析研究チーム

チームリーダー Todd Taylor (タッドテイラー)

Tel : 045-503-9285 / Fax : 045-503-9176

横浜研究所 研究推進部

溝部 鈴

Tel : 045-503-9117 / Fax : 045-503-9113

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

<補足説明>

※1 DIGIT

複数の遺伝子発見プログラムの解析結果を体系的に組み合わせて遺伝子を発見する汎用的なコンピュータアルゴリズム(<http://digit.gsc.riken.jp>)。DIGIT は、まず、複数の遺伝子発見プログラムの解析結果から、考えられる全てのエキソンを生成する。続いて、それらに読み枠とスコアを付与し、コドンの読み枠を考えながら、最もスコアが高くなるエキソンの組み合わせを探索する。現在、DIGIT は、FGENESH と GENSCAN と HMMgene の解析結果を組み合わせるように設計されている。本研究チームのベンチマークテストによると、DIGIT は、これらの遺伝子発見プログラムが検出してしまう数多くの擬陽性エキソンを効果的に取り除き、これまでの遺伝子発見プログラムを大幅に上回る精度で遺伝子の構造を正確に予測できることが明らかになった。

※2 重複遺伝子

ある遺伝子が重複してできた遺伝子で、基になった遺伝子と全く同じ遺伝子構造を示すものと部分的に相同な遺伝子がある。

※3 RT-PCR

逆転写酵素 (Reverse Transcriptase) により RNA を相補的な DNA (cDNA) に変換し、cDNA を用いて PCR を行う実験手法。遺伝子発現の有無とその量を調べる実験や遺伝子の同定とクローン化を行う時に用いる手法である。

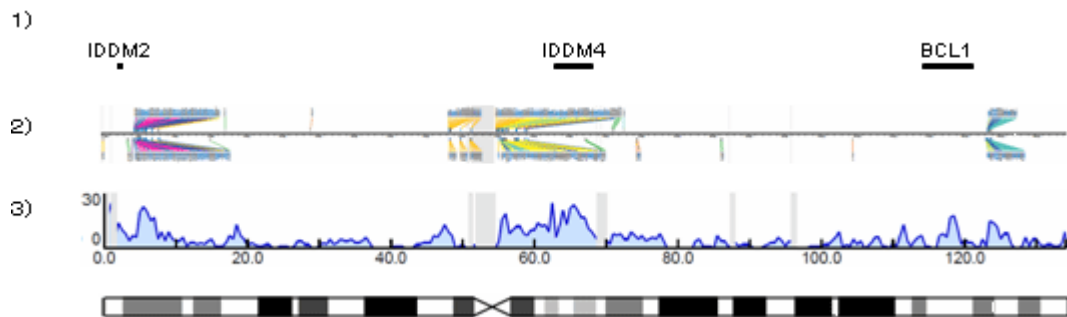


図 11 番染色体

1) 疾患関連遺伝子座の例

(糖尿病:IDDM2 & IDDM4 白血病関連遺伝子:BCL1 の染色体上の領域)

2) 嗅覚受容体遺伝子群と位置の分布

3) 染色体上の遺伝子密度と分布