

【総説】 ゲノムから見た人間と病気

有波忠雄 (基礎医学系)

はじめに

病気になってしまうと、何の因果か、と考え込んでしまう。何で、私がこんな病気になったのか、何も悪いことしていないのに、健康にいいことをしてきたはずなのに・・・である。あるいはご先祖のよからぬ何かが、など理由を探す旅は広がっていく。より客観的な表現をすると、人間はなぜ病気になるか。なぜ、ある人はある病気になり、別の人はならないのか、という疑問である。

この疑問に対するある側面からのアプローチが「進化医学」と呼ばれているもので、ゲノムから見た人間と病気である。進化医学では、これまでも解析可能であった遺伝子から見た人間の病気について取り上げている。しかし、我々が受け継いでいる遺伝子は単独に存在しているのではなく、ゲノムにあり、我々はゲノムを受け継いでいる。遺伝子だけを扱っていたのでは得られない情報も多い。2003年にヒトゲノムのほとんどの塩基配列が決定された。その恩恵は多方面にわたり、新しい研究分野も創造されている。各々のゲノム領域の機能についてはまだ未知の部分が多いが、それでも遺伝子だけでなく、ゲノムが解析対象になったことの意味は大きい。その意味では進化医学は遺伝子のみではなく、ゲノムから見た人間と病気、の方向に発展する武器を手に入れた、ということになる。現時点では遺伝子を越えてゲノムからみた人間の病気について十分な知見はないので、ここでは、遺伝子からみた進化医学の一端に触れ、ゲノムから見た病気の物語への期待としたい。

ゲノムの複雑化の枝の先 ゲノムから見た人間

現世人類はゲノムが約40億年以上をかけて複雑化した結果の一つである。しかも現在も変化し続けている。その歴史をゲノムは刻んでいる。遺伝子の数の増加については、それは徐々に起こってきたのではなく、遺伝子数の爆発的な急増が2回起こったと推測されている。1回目の遺伝子数の急増は真核生物が現れた14億年前で、典型的な原核生物の5000あるいはそれ以下の遺伝子から、もっと

も単純な真核生物で見られる1万以上の遺伝子への増加が起こったときである。2回目の遺伝子数の急増は、カンブリア紀が終わった後すぐに出現した脊椎動物で起こったと考えられている。

脊椎動物誕生から人類までの歴史も長い。ごく身近な現生人類の出自についても、多くの人の関心を引き、議論はつきない。この議論でもゲノム解析は大きな力となっている。現在では、現生人類のアフリカ起源説が優勢である。ホモ・エレクトゥスなどの先行人類がアフリカのみならずユーラシア大陸に広く分布していたが、20万年ほど前にアフリカに現生人類は誕生して、しばらくアフリカにとどまった頃、5万年ほど前にアフリカから出て、ヨーロッパ、アジアに進出し、先行する人類を滅ぼしながら、次第に生息範囲を広めていった。特に、最後の氷河期の末期に、農耕の技術を獲得し、我々の祖先の数、地域とも急速に広まった、と推測されている。その間、厳しい気候のもと、多くの病気にかかり、生存を脅かす事態に何度も遭遇してきたに違いない。さらに集団として住むようになると流行病にもさらされてきた。

ゲノムから見ると現生人類はもっとも近縁のチンパンジーに比べるとかなり均質な集団である。これは、誕生からあまり日がたっていないこと、急に人口が少なくなる存亡の危機になんどもさらされたいことの結果と考えられている。現生人類は世界中に生息しており、外見の違いは人種や民族の特徴の一部として利用されてきたが、人種・民族の集団の違いよりも、ごく近くに非血縁と考えられる人たちの間の方がゲノムの違いは大きい。おおざっぱには人間のゲノムの個体差は約1000塩基対にひとつくらいである。

ゲノムから見た人間の病気

突然変異によって生物は常に新しいものを獲得するチャンスをねらっている。しかし、突然変異のほとんどは生存に不利なもので、淘汰され消滅していくし、生存に影響しないものも偶然消滅していくものが多い。しかし、中には消滅せずに残り、個体差の多様性を産んで

いる。その多様性のひとつが病気である。遺伝病は多くは生存に不利であるが、なかにはそのために生存が有利であったり、過去に猛威をふるった病気から生き延びる力を与えたものであるものもある。最も早くから知られ、確実な例は鎌状赤血球貧血とマラリアとの関係である。

ヘモグロビンは可逆的に酵素を結合するヘムと、その担体であるグロビンからなる。ヒト成人ヘモグロビンの97%を占めるヘモグロビンAは1対ずつの および グロビン鎖からなる4量体である。この病気では グロビン鎖の N 末端から6番目のグルタミンがバリンに置換しているために異常ヘモグロビン(HbS)が産生される。HbS は低酸素状態で著しくその溶解度が低下して赤血球の鎌状化が起こり、その結果、血管内をスムーズに流れにくくなり、毛細血管を閉塞して主要臓器に多発性梗塞を起こす。

マラリアと鎌状赤血球貧血との関係は1940年代後半に、当時オックスフォードの大学院生であったケニア人により発見された。鎌状赤血球症になる変異がおきると、酸素欠乏の時に赤血球が崩壊する。この変異を2つ受け継いでしまうと致命的だが、ひとつだけならそれほど害はない。このひとつだけ受け継いだ人はマラリアに耐性がある。すなわち、HbSを持っている人はマラリアが流行している地域でもマラリア原虫を持っていることが極端に少ない。アメリカ黒人では10パーセント、中央アフリカでは30パーセントがHbSのヘテロ接合型保因者である。

他の貧血症もマラリアに対する予防効果の見られるものがある。たとえば、マラリアの流行地域に多いサラセミアなどである。逆にそうした病気がかつてマラリアが蔓延していた地域だということを示している。

これほど劇的ではないが、ヨーロッパ人に多い劣性遺伝病である嚢胞性線維症と腸チフスとの関係も同様と推測されている。この病気は、細胞膜の塩素イオンチャンネルを担うタンパク質の異常によって起こる。病気の遺伝子のホモ接合では重篤になり、慢性閉塞性呼吸器疾患とそれに合併する呼吸器感染症が起こる。ホモ接合では重篤になるが、ヘテロ接合では嚢胞性線維症の症状は起きず、逆に腸チフスに対する耐性が強くなる。チフス菌はこの遺伝子のタンパク質を使って消化管上皮細

胞に侵入するが、異常タンパク質をチフス菌は利用できないためらしい。

もう少し身近なところでは、ヒトのABO血液型と病気との関係である。AB型はコレラに強いが、O型は結核に強い、等である。ある人はある病気に耐性があり、別の人は別の病気に耐性がある、のである。

行動も関係するゲノムの多様性

一部の人がある病気にかかりやすい、あるいは逆に耐性があることに関わっているもっとも多様な遺伝子群が白血球の血液型であるHLAである。しかし、HLAの多様性が維持されるメカニズムは十分には解明されていない。HLAの多様性を積極的ににつくっている行動メカニズムも一部で知られている。毎年のように研究論文として発表されているものに、HLAの型と異性の好み、がある。マウスでは他の条件が同じなら、雌のマウスは自分と大きく違うMHC遺伝子群を持つ雄とつがいになりたることが知られている。この遺伝子群の違いは、雄の尿のにおいで識別できる。人間の場合も、Tシャツのにおいの実験で、男性も女性も自分ともっともかけ離れた遺伝子を持つ異性の体臭にもっとも惹かれる、あるいは、嫌悪感が少ない、との結果が提出されている。意識はしていないことが大部分だろうが、自分とは違う病気に耐性のある遺伝子を持った相手を選び、両方のいいところ、あるいは、悪いところなど多様な子どもができるように、と選択しているのかも知れない。

おわりに

行動に関しては、精神疾患は、病気の範囲を超えて、人間の文化・文明との関わりで論じられる。統合失調症の発症は遺伝の影響を受けている。しかし、遺伝だけで発症が決定されるものでもない。統合失調症遺伝子が出現したことが人間は文化・文明の基礎となる創造性を獲得した、とする説もある。この説が正しいかどうかは分からないが、統合失調症はいろいろな人種・民族でほぼ同じような頻度で見られることから、現生人類誕生の時にすでに統合失調症の素因が含まれていた、あるいは発生していた、と考えられる。統合失調症は子どもを残しにくいから、発症に関わる遺伝子は淘汰されるはずなのに、維持されているのは、それらの遺伝子(群)に何らかのメリットがある

からであろう。統合失調症の発症しない近親者は創造的で、生産的であり、人類の文明に大きく寄与している、との見方は支持されているようである。

ゲノムから見る人間は種としてはかなり均質な集団ではあるものの、ゲノムの多様性が維持されていることが分かる。それは人間という種全体が同じ病気になることを免れ、たとえ何かの病気が流行しても、種として生き延びる手段となっている。ゲノムの情報はそれだけでなく、さらに人間の文明や創造性との関係にまで発展する可能性を秘めている。そこから逆に人間の病気に対する別の見方もでき、くる可能性がある」と期待される。

参考文献

井村裕夫『人はなぜ病気になるのか：進化医学の視点』（岩波書店、2000年）

ディヴィッド・ホロビン『天才と分裂病の進化論』（新潮社、2002年）