

本日も欠席の委員から頂いたご意見

平成 13 年 8 月 2 日

基礎研究の重要性についてのメモ

東京大学医科学研究所 教授 榭 佳之

科学技術発展の原点は、特定の枠にとらわれずに真理を追求する知的好奇心にあった。このような純粋科学から生まれる発見がもととなって画期的な基本技術の開発が行われ、それが実学の世界に応用され、社会に革命的变化をもたらした例は少なくない。遺伝子関連分野のみを見ても、DNAの2重らせん構造やDNAポリメラーゼの発見からDNAシーケンシング法やPCR法が生まれ、バクテリオファージの制限 - 修飾の研究から生まれた制限酵素から遺伝子組み換え技術が生まれ、がんウィルスの研究から発見された逆転写酵素からcDNA解析技術を生み出した。当面の経済活性化のために産業活性化や国民生活の向上の為に科学技術を利用、応用するという考え方は分かりやすく、理解を得やすく、経済政策としては全く妥当なものであるが、これのみが強調されることは科学技術の政策としてはバランスを欠き、長い目で見た科学技術立国としての発展を危うくする可能性が高い。

国策としての目的志向型の開発研究と共に、純粋科学的な基礎研究やいずれの研究にとっても基盤となる研究資源や人材の整備にも目を向けたバランスの取れた科学技術のための政策が必要である。もちろん基礎研究や基盤整備についても適切な評価の上にめりはりのついた対応が必要である。

我が国が今後国際競争の中で主導性を発揮するには

- 世界に類のない新しいアイデアや発見のできる優れた人材の養成、確保
- 世界に類のない高度の技術を持った職人的技術者の養成、確保
- 世界に類のないユニークな研究資源や実験系の開発
- 世界を圧倒する高度なあるいは大規模な解析装置や設備

などが求められる。

今一度、我国の持つ優れた人材、高度技術者、研究資源、高度設備などを洗い直して見る必要があると思う。参考までに、日本にもすばらしい研究資源がある一例として、城石俊彦氏、森脇和郎氏による日本産マウスの系についてのレポートを添付する(参考)。

平成13年8月1日

生物多様性研究における野生マウス由来系統の生物遺伝子資源としての意義

国立遺伝学研究所・系統生物研究センター・センター長・教授/理化学研究所ゲノム科学総合研究センター・プロジェクトディレクター・城石俊彦；理研筑波研究所バイオリソースセンター・センター長・森脇和郎

1. 遺伝子資源としてのマウス近交系統

過去100年間に、主なものだけでも400以上のマウス近交系統が樹立されてきた。これらの系統の多くは、米国のがん研究者が樹立してきたため高発癌感受性であり、従順で大人しいという遺伝形質を一般的に共有している。しかし、遺伝子資源の観点から重要な点は、標準的な近交系統として世界的に汎用されているマウスがヨーロッパ産の1亜種である *Mus musculus domesticus* を主な起源とすることである。これに対し、日本産野生マウスである *M. m. molossinus* 亜種は、前者からおよそ百万年前に分岐したと推定されている。実際に、マイクロサテライトマーカーや多数の遺伝子配列情報を基にした解析から両者の間には大きな遺伝的距離があることがわかっている。

国立遺伝学研究所では、標準的な近交系統とは大きな遺伝的距離を持ち、表現形質が大きく異なるアジア産野生マウスを元に、20年以上の歳月を費やして近交系統を樹立してきた。その中でも、日本産野生マウス由来のMSM系統などを幾つかの系統は、繁殖もよく発癌感受性やその他の形質においても従来の近交系マウスには見られないユニークな表現形質を示し、従来の標準的近交系統に見られない遺伝子資源となっている。

2. 生物多様性に立脚したゲノム解析の新たな方向性

遺伝的距離の大きなマウス系統間の表現形質とSNPをはじめとする遺伝子多型情報を体系的に解析することより、より効率的な遺伝子機能解明が可能である。また、多くのマウス突然変異体の表現型は、異なった遺伝的背景に置かれ

たときに変化する。遺伝的背景効果 (Genetic Background Effect) と呼ばれるこの現象は、突然変異遺伝子と相互作用する第 2 の遺伝子が存在し、マウス系統間でその遺伝子が多型的であることを示している。そのような効果をもたらす遺伝子は、修飾遺伝子 (Modifier Gene) と呼ばれる。修飾遺伝子の存在は、問題とする生物機能に複数の遺伝子が関与することを示唆し、その解析によって生物機能を担う遺伝子間の相互作用のネットワークを明らかにすることに結びつく。標準的な近交系統の遺伝的背景上の突然変異遺伝子を日本産野生マウス由来の遺伝的背景に移すとその表現型が大きく変化することが知られている。つまり、これらの系統には、突然変異表現型に対する強力な修飾遺伝子が存在する。したがって、修飾遺伝子の解析を行うためにもアジア産野生マウス由来の近交系統は貴重な遺伝子資源となっている。

3. 従来の研究と今後展開すべき研究

現在、野生マウス由来系統を中心としたゲノム解析関係のプロジェクトとして文部科学省振興調整費 (ゲノムフロンティア開拓推進制度 代表城石俊彦) によって以下の研究が進行中である。

- ・MSM 系統をはじめアジア産野生マウス由来系統のマイクロサテライトマーカー多型情報と一部の SNP 情報の整備 (高精度な遺伝子マッピングを高速化することを目的とする)
- ・C57BL/6J 系統の遺伝的背景に MSM 系統由来の各染色体を導入した全 21 系統からなるコンソミック系統の開発 (表現形質の染色体マッピングや多因子で制御される表現型マッピングを目的とする)
- ・MSM 系統のゲノム DNA を用いた BAC ライブラリーの構築 (遺伝子導入による変異表現型の救済実験や遺伝子発現制御の研究に有用である)

これらの研究は順調に進展しているが、世界的に見ても価値の高い我が国独自のユニークな遺伝子資源に基づいたゲノム機能解析をさらに一段と推進させるためには、以下のような研究を早急に立ち上げる必要がある。

- (1) 日本産野生マウス由来の特定の系統 (例えば三島産野生マウス由来の MSM 系統) に焦点を絞って、ゲノム解読を進める。ゲノムフロンティア制度で進行中の BAC ライブラリーの構築は、そのままゲノム解読プロジェクトへと応用可能である。さらに、ゲノム解読データを元にマウス系統間 (標準的な近交系と野生マウス由来系統を中心として) の SNP 情報の集積を行う。

注) 欧米におけるマウスのゲノム解読プロジェクトについては、セラゲノミクス社が標準的近交系統の代表例である A/.J 系統、129 系統、DBA/2 系統の 3 系統について概要版を決定し、配列情報の市販をすでに開始している。同社では、さらに 3 系統間での SNPs 情報についても網羅的な解析を進めている。一方、国際コンソーシアムが進めているゲノム解読は、代表的な標準的近交系統の一つである C57BL/6J を対象にして進行中であり、2003 年には完了すると言われているが、その進行状態はセラゲノミクス社から遅れをとっている。いずれにしても、これらのゲノム解読プロジェクトは、全てヨーロッパ産の野生マウス *M. m. domesticus* 由来の系統を対象にしており、遺伝子プールとしては限定されたものと言わざるを得ない。

- (2) 野生マウス由来系統の表現型について体系的に解析する。具体的には形態、生理機能、生化学的特性、免疫学的特性、発癌感受性、行動パターン等の表現型について解析する。それらの網羅的なデータをもとに表現型データベースを構築する。SNP 等の遺伝子多型情報と表現型多型を体系的に比較することで個々の遺伝子の機能推定を行う。

注) 表現型の網羅的データ集積プロジェクトとしては、米国 JAX 研の Pheno-Project が国際コンソーシアムを形成して進行中であるが、遺伝的距離の離れたアジア産野生マウスに焦点を絞った研究プロジェクトは行われていない。

- (3) 多因子表現型を解析するための総合的なシステムを開発する。癌や糖尿病あるいは自己免疫病といった難治疾患の発症には、複数の遺伝因子が絡み合っている。また、行動パターンの制御などについても多数の遺伝因子が関与している。多数の因子が関与する疾患や高次生命機能を遺伝学的に解析する手段としては、遺伝的に均一で計画的な交配実験が可能なマウス系統用いることが得策である。このための効率的な実験系を開発する。例えば、染色体置換型のコンソミック系統の体系的な利用や修飾遺伝子の解析系の開発などを統合的に推進する。修飾遺伝子の解析では、理研 GSC で展開中の大規模ミュータジェネシスプロジェクトとの連携を計ることも重要である。