

## 研究, 健康, 医療を支えるデータベース

児玉 悠一

山中らが2007年にヒトの皮膚細胞に4つの遺伝子を導入することで, さまざまな細胞に分化できるiPS細胞(人工多能性幹細胞)を作製できることを世界で初めて示し<sup>1)</sup>, この発見が後のノーベル賞受賞につながった。この頃にはヒトゲノムの解読が完了し2万個以上の遺伝子が存在することが明らかとなっていたが, いったいどうやってこの中からiPS細胞作製に必要な4つの遺伝子を突き止めることができたのであろうか? 鍵となったのは, 誰でも自由に使うことができる公共データベースの活用である。その当時, 理化学研究所の林崎グループが主催するFANTOMプロジェクトによって, マウスのさまざまな細胞中で発現している遺伝子の転写産物量が網羅的に高い精度で測定され, それらの結果が公共データベースから公開されていた<sup>2)</sup>。山中らは解析ツールを駆使しながら分化多能性を持つES細胞で発現している24遺伝子に狙いを絞る, 実験を重ねることでこれらの中からiPS細胞作製に必要な4遺伝子を特定することに成功したのである<sup>2)</sup>。データベースを上手く活用したことが, 後の成功につながったのである。それから10年以上が経ち, ゲノムを構成する塩基配列の解読技術が飛躍的に向上したことで, 生命科学は大量データの収集・解析が中心となるような時代を迎え, 膨大な量のデータがデータベースに登録されるようになった。十年前はヒト一人分の全ゲノムを解読するのに10億円の費用が必要であったが, 今やそれが15万円を下回るまでになっている<sup>3)</sup>。

こうした状況の中, 健康や医療に直結する我々ヒトを対象とした研究分野の変革が著しい。世界中の公共データベースにすでに健常人, がん, 生活習慣病や希少疾患の患者など百万人を越えるゲノムデータが10ペタバイト以上蓄積されている(人権を保護するため大部分のヒトデータは所定の条件を満たした人しか利用できないようになっている)。この途方もない量のヒトデータはどのように利用されているのであろうか? まずは疾患の原因解明である。健康な人と疾患を持つ人のゲノムを比較することで疾患の原因となる「変異」(ゲノム中の塩基配列の違い)候補が多数特定され, いくつかのケースでは治療薬の開発にまで至っている。大部分のがんはゲノムに変異が蓄積することで引き起こされるが, 同じがん

でもゲノム中の変異を調べるといくつかの種類に分類できることが分かってきた。今では変異パターンに基づいて, 以前よりも有効な治療法を選択できるようになっている。また, 世界で数人しかいないような稀な疾患に関するデータベースが相互に接続された国際的なネットワークもつくられている。医師が珍しい患者の症状でデータベースをまとめて検索し, 同じような症状の患者を見つけ, サンプル数を増やして解析することで疾患の原因究明に成功したケースが多数報告されている<sup>4)</sup>。これまで, ある遺伝子の機能を調べたいときに, 倫理的に遺伝子機能を欠損させることができないヒトの代わりにマウスが用いられてきたが, データベースを活用することで倫理的問題を回避しながら直接ヒト個体で機能を調べることができるようになりつつある。数十万人規模のヒトゲノムが解析されると, 健常人でも, 中には生存に必須とされていたものを含め数個の遺伝子機能が欠損していることが分かってきた<sup>5)</sup>。今では調べたい遺伝子が生来欠損している人を解析済みの集団から選び出し, 生理学的な測定をすることでその機能が調べられた例が報告されるようになってきている<sup>5)</sup>。現在では多数の因子が関与する高次の生命現象を解明し, 人々の健康福祉を向上させる目的で数十万人規模の研究プロジェクトが日米欧をはじめとする各国で進行中である<sup>6)</sup>。

データベースというと地味なイメージがあるかもしれないが, 今や異分野が融合した最先端の研究分野であり, 研究, 健康や医療を支える必須のインフラになっているのである。

- 1) Takahashi, K. *et al.*: *Cell*, **131**, 861 (2007).
- 2) 理化学研究所FANTOM: <http://www.osc.riken.jp/contents/fantom/> (2017/11/27)
- 3) NHGRI The Cost of Sequencing a Human Genome: <https://www.genome.gov/27565109/the-cost-of-sequencing-a-human-genome/> (2017/11/27)
- 4) Kym, B. *et al.* (Eds.): *Human Mutation*, **36**, 915 (2015).
- 5) Saleheen, D. *et al.*: *Nature*, **544**, 235 (2017).
- 6) 山本雅之・萩島創一 編: 実験医学増刊 Vol. 35 No. 17 ヒト疾患のデータベースとバイオバンク~情報をどう使い, どう活かすか? ゲノム医療をどう実現するか?, 羊土社 (2017).