

アトモスフィア

オミックスは「温故知新」で機能に迫る

香川靖雄*

ヒト・ゲノムの解読完成から4年になるが、塩基配列から生体機能への道は遠い。機能解析のためのRNA干渉と遺伝子導入マウスに対してそれぞれ2006年、2007年のノーベル医学生理学賞が授与されたのは誠に時宜を得たものといえよう。筆者自身もRNA干渉を利用して夢の肥満治療法の鍵とされるプロヒビチン (Kolonin, M.G. et al. *Nature Med* 10: 625-632, 2004) のミトコンドリアでの機能をしらべ (*J Biol Chem* 281: 36401-36410, 2006), 遺伝子導入マウスで、ATP合成酵素の発現を解析して (*J Biol Chem* 277: 6974-6984, 2002), その威力を体験した。さらにMALDI-TOFなどの分析技術の進歩で生体成分の網羅的解析学すなわちオミックス (-omics) が発展した。DNA, mRNA, 蛋白質, 代謝産物のそれぞれの細胞内での全集合体 (-ome) の各オミックスがゲノミックス, トランスクリプトミックス, プロテオミックス, メタボロミックスである。

しかし、オミックスで多様な生体機能を解明するためには生化学者が過去に苦労して分析して解明した機能を知らなければならない。これこそ「温故知新 (旧きを尋ねて新しきを知る)」の精神であり、PubMedなどの検索システムによって、その実現が容易となった。たとえば筆者の45年前の学位論文のビタミンCの合成・分解に関与するラクトナーゼ [EC 3.1.1.17] は、プロテオミックスによって、細胞死を防ぐ多面的機能を持つ老化指標蛋白質30 (SMP30, senescence marker protein 30) そのものと同定されたのである (Kondo, Y. et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 5723-5728, 2006)。さらに、筆者らは永年の人体負荷試験結果にゲノミックスを応用して、異物代謝 (xenobiotic) 酵素の多型がビタミンC代謝の個人差をもたらすこと (*Biochem Biophys Res Commun* 364: 708-713, 2007) や、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素のC677T多型のTTホモ個体が葉酸400 μ g/日を要すること (*Biochem Biophys Res Commun* 316: 1210-1216, 2004) を明らかにした。

さて、オミックスの目標の一つが生活習慣病である。上記の多型分析の結果は栄養素の推定平均必要量が正規分布し、標準偏差の2倍で推奨量を策定できるという現行の仮定を覆した。たとえば葉酸推奨量240 μ gでは日本人の15%を占めるTTホモ個体には、エピジェネティックスで神経管障害、脳梗塞、認知症を起こす危険が知られた。事実、米国等では穀類の強制的葉酸強化を導入して、脳卒中、心筋梗塞の急激な減少に成功した (Yang Q et al. *Circulation* 113: 1335-1343, 2006等)。これは、梗塞性疾患の誘因である糖尿病/肥満が激増している中での成果として注目される。坂戸市では市民に遺伝子多型を告知・指導して、血清葉酸の改善に成功している。一方、糖尿病素因についても過去の双生児研究をオミックスで解析して、飢餓耐性遺伝子多型の関与だけでなく、胎生期の低栄養がエピジェネティックに関与することも推定された。具体的には母体の低蛋白質食によって、胎児の糖質コルチコイド受容体等の遺伝子のCpGアイランドのメチル化の低下が実証されている。ヒトへのオミックスの応用には倫理的な配慮が必要であるがこれも歴史に学ぶべきである。たとえば差別が懸念されている飢餓耐性遺伝子は過去には有利であったことを想起すれば、現代でも食費が安くて済み災害に強い優れた遺伝子である。疾患の予防・治療に役立つ遺伝子検査結果は、秘匿するより告知する方が倫理的である。

*女子栄養大学 副学長, 本会名誉会員