

## 今日の医学

### 21世紀プロジェクト

#### 「ヒトプロテオーム計画」

山口大学医学部分子制御系・生化学第一講座

中村和行

**Key words:** ゲノム, プロテオーム, ヒトプロテオーム機構 (HUPO), ヒト肝臓プロテオーム計画, ヒト血漿プロテオーム計画

人類の夢である「生命システムの解明」が現実味を帯びてきました。20世紀の最も重要な発見の一つは、ワトソンとクリックによるDNAの二重らせん構造の発見でした。その発見から50年目の2003年にヒトゲノムの全遺伝子(2003年4月現在で99%)が解読されようとしています。ヒトゲノム計画が始まって13年目の快挙です ([http://www.ornl.gov/TechResources/Human\\_Genome/hg5yp/index.html](http://www.ornl.gov/TechResources/Human_Genome/hg5yp/index.html))。日本でも21番染色体の全遺伝子解読を成し遂げるなどの国際貢献をしています (<http://www.genome.ad.jp/Japanese/HGP/P9705/gp17.html>)。

ゲノムとは「一つの生命体が、機能的に調和のとれた完全な生命活動を営むに必要な最小限の遺伝子群を含む染色体1組」で、ヒトでは30000から35000種類の遺伝子から構成されると予想されています。従来、ヒトゲノムは10万種類もの遺伝子群から構成されると考えられ、32億塩基対からなるヒトゲノムの全遺伝子を解読することは技術的にも「夢物語」と世界の多くの研究者が考えていましたが、予想よりも早いヒトゲノム全遺伝子解読の成功には、その可能性と重要性を提唱した日本人研究者と遺伝子の高速解読技術を開発した日本企業の貢献がありました。ヒトゲノム計画が進むにつれてヒトの病気に関わる遺伝子が次々に発見されてヒト遺伝子の特許競争が激しくなり、遺伝子をめぐる倫理問題も人類の課題となりました。ヒトゲノム計画によってヒトの

設計図であるゲノム全遺伝子が解読されるとヒトの生命現象や病気の発症機序は全て分子レベルで理解できると期待されました。しかし、その理解にはゲノムを構成する全ての遺伝子からつくられるタンパク質群(プロテオーム)が「いつ、どこで、どれだけ」機能するかを知ることが必須であると再認識されました。それを受けて、ヒトプロテオーム計画が企画され、1) 遺伝子情報を利用して個々のタンパク質の立体構造と機能の連関を明らかにし、2) 生体を構成する細胞・臓器・組織などに生理条件あるいは病態で実際に発現するタンパク質を網羅的に解析し、3) プロテオームが「いつ、どこで、どれくらい」機能するのかを明らかにし、4) それらの研究成果をデータベース化して人類共有の知的財産とし、5) 創薬などの医療へ応用することが始まりました。タンパク質の立体構造の維持と機能の発現には、遺伝子再配列や転写段階での修飾さらに翻訳後の糖鎖化や脂質化或いはリン酸化や蛋白限定分解などの化学修飾が必要であることは知られていますが、その個々を網羅的に実証するにはタンパク質の新しい分析技術の開発も含めて長期間にわたる膨大な数の研究者や巨額の研究費を必要とし、それらの成果をデータベース化して共有するには国際的な研究協力組織が必須となります。その国際研究協力諮問機関であるヒトプロテオーム機構[The Human Proteome Organisation (HUPO), <http://www.hupo.org>]が世界の20余名の研究者によって設立され、2001年2月8日に世界の新聞や学術雑誌に報道されました。日本から2名の研究者が設立委員として加わり理事として貢献しています。2002年10月には第1回HUPO世界会議がベルサイユで開催されました。現在、世界の各地域や国でHUPOが設立されています。アジア・オセアニア地区HUPOは2002年3月に韓国HUPO (KHUPO) 会長のPaik教授のもと設立会議が開催されました。日本HUPO (JHUPO, <http://www.jhuo.org>) は2002年2月に設立され、2003年2月に第1回ヒトプロテオーム学会がつくばで開催されました。現在、HUPOのヒト肝臓プロテオームプロジェクト (Liver Proteome Project) やヒト血漿プロテオームプロジェクト (Plasma Proteome Project) が企画され、世界の研究者とともに山口大学医学部のグループや国立がんセンターのグループが世界水準のヒト肝臓プロテオ

ームデータベースの構築に参加しています。また、日韓のプロテオーム研究の交流と大学院生の教育や人材養成を目的に、JHUPPOや山口大学の後援を受けて2003年4月に第1回日韓国際プロテオミクスシンポジウムが開催されました。

さて、プロテオーム (Proteome) とは「ゲノム (Genome) を構成する全ての遺伝子から発現されるタンパク質群」を意味します。プロテオーム解析あるいはその研究分野をプロテオミクス (Proteomics) と呼びます。プロテオームが「いつ・どこで・どれくらい」機能するかを明らかにするには、生体の臓器や組織を構成する細胞の遺伝子発現を網羅的に解析すると同時に、個々の細胞内小器官でのタンパク質群の量と機能の評価をする必要があります (発現プロテオミクス: Expression Proteomics)。プロテオームの機能発現には、細胞内シグナル伝達機構のように受容体を介した細胞内タンパク質群のリン酸化や蛋白限定分解などの翻訳後修飾とタンパク質-タンパク質間の相互作用が必要です。これらタンパク質群の化学修飾と機能発現を網羅的に解析する必要があります (機能プロテオミクス: Functional Proteomics)。これらプロテオーム研究には、2次元電気泳動法や質量分析法 (田中耕一さんは生体高分子の質量分析技術の開発でノーベル賞を受賞された) などが用いられます (特集「プロテオミクス研究の新しい展開」, 医学のあゆみ, 2002年202巻5号)。ヒトを対象とした研究は、公益を目的とし高い倫理感をもって善良な意思で行われべきで、インフォームドコンセントや倫理審査会で理解が得られても可能な限り少量の生体試料を用いて研究を進める必要があります。培養細胞やモデル動物を用いた研究で成果を得る事ができれば良いのですが、病態の解析や診断・治療の評価などにはヒトの生体試料を必要とする場合があります。微量の生体試料でプロテオーム解析が可能な超高感度・超高速解析技術の開発が必須です。幸い日本にはエレクトロニクスの開発やバイオテクノロジーの開発で培った微細加工技術を基礎にしたナノテクノロジーの基盤があり、DNAチップやプロテインチップなどのアフィニティーチップ技術がゲノム解析やプロテオーム解析に使われています。21世紀は「生命科学の世紀」と呼ばれますが、遺伝子情報を基にしたタンパク質の網羅的な解析「ゲノムからプロテオーム

へ」と国際的な研究連携による世界水準の「データベースの構築から共有へ」が進み、データベース化されたヒトのゲノム・プロテオーム情報を組み込んだアフィニティーチップを用いて小型の臨床検査装置が開発されて「いつでも、どこでも、だれでも、自分で診断」できるようになるかもしれません。21世紀が「医科学の世紀」と呼ばれ、医師はヒトのゲノム・プロテオームデータベースを最新医学情報として診断室のパソコンに表示しながら患者さんへの医科学的な説明責任を果たすような時代になりそうです。



## Gender-specific Medicine

(性差医療) に何を学ぶか?

— 山口大学女性診療外来

発足にあたって—

山口大学医学部保健学科

松田昌子

【はじめに】

性は種の保存のためにあり、そしてその性を形作るのは染色体である。性差は染色体から作り出され、性ホルモンが性差および疾患における性差の表現系に関与すると考えられている。これまで多くの医学研究の対象は男性が主で、女性に限られた疾患を除いては、女性を対象にした研究、あるいは性差に基づく研究は充分なされていないのが現状である。1990年米国国立衛生研究所 (NIH) がOffice of Research on Women's Healthを設置、翌年The Women's Health Initiativeを立ち上げ、女性医療の研究に多額の資金を投じたのを発端に性差に関連した医学に対する関心は急速に高まった。最近では主要な医学雑誌では、性差を意識した論文が増えてい