

出芽酵母—ポストゲノムシーケンス 10 年間の歩み

## The first decade after the budding yeast genome sequencing

伊藤隆司

Takashi Ito

(東大・新領域・情報生命)

e-mail: ito@k.u-tokyo.ac.jp

出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* は、パンやワインの製造に用いられる実用微生物であると同時に、生化学・遺伝学・細胞生物学における代表的モデル生物でもある。真核生物としては例外的に遺伝子・ゲノムの改変が容易で様々な遺伝学的トリックが使えることが、モデル生物としての酵母の最大の魅力であろう。かつて Watson はその著書 *Molecular Biology of the Gene* の中で酵母を「真核生物の大腸菌」と呼んだ。ゲノム計画で最初に解読すべき真核生物として出芽酵母が取り上げられたのは、極めて自然の成り行きであったと言えよう。その結果、今から 10 年前の1996年に出芽酵母の全ゲノム配列が決定された。その成果を報ずる論文“Life with 6,000 Genes”の通り、約 6,000 の遺伝子が発見された。しかし、その半数近くは機能不明の遺伝子であった。そこで、それらの遺伝子機能の組織的解明がポストゲノムシーケンスの最大の課題となり、酵母は 10 年前に機能ゲノミクスの時代に入った。

最初に行われたのは、遺伝子破壊株の組織的作成と表現型解析(フェノーム解析)である。PCR を利用する迅速な遺伝子破壊技術を駆使して、全遺伝子の破壊実験が行われた。その結果、約 1,100 の必須遺伝子が同定されるとともに、それら以外の非必須遺伝子を網羅した破壊株コレクションが完成した。これを用いると、見落としのない網羅的な表現型スクリーニングはもちろん、合成致死性—それぞれ単独では破壊できるが同時には破壊できない2つの遺伝子の間の遺伝的關係—の組織的スクリーンも可能になり、遺伝的相互作用のネットワーク解明が進んでいる。次に、トランスクリプトームに関しては、DNAチップ技術が早期に導入されて膨大なデータが蓄積された。更に、クロマチン免疫沈降とDNAチップ技術を組み合わせて転写因子の結合部位をゲノムワイドに明らかにする ChIP-chip 解析も組織的に行なわれた。これらを統合することで遺伝子発現制御ネットワークが解明されつつある。プロテオームに関しては、全タンパク質に関して、発現・細胞内局在・相互作用がそれぞれエピトープタグging、GFP タグging、2ハイブリッド法と質量分析法によって調べられ、タンパク質相互作用ネットワークも明らかにされつつある。

これらのデータに膨大な数の個別研究で蓄積されてきた知識を統合すると、全遺伝子の 80%を含む相関図(ネットワーク)を描けるという。つまり 10 年前に手にした部品の一覧表から、ようやく回路図の全貌が我々の視野に入るようになったのである。機能不明遺伝子もネットワーク上に位置づけられたことで初めてその意味が理解できるようになってきた。しかし、このネットワークは時間・空間分解能と定量性を欠いた静的なものであり、その動態の理解が次なる課題とされている。

その一方で、比較ゲノム解析の進展により、遺伝子アノテーションは相当の変更を迫られている。更に、ごく最近の cDNA 解析により、予想外に多数の非コード RNA の存在も明らかにされている。システム理解の第一歩であるコンポーネントの同定においても、まだ地道な努力が必要なようである。

### Reference

Dolinski K. and Botstein D. (2005) Changing perspectives in yeast research nearly a decade after the genome sequence. *Genome Res.* **15**, 1611–1619.