

# ゲノム情報とエピジェネティクス ——方法論的遺伝子中心主義の擁護——

中尾 央\*

Genomic information and epigenetics in a medical context

Hisashi Nakao

## abstract

For the last three decades, the gene-centrism have been criticized not only in philosophy of biology but also in some other scientific fields. Evolutionary developmental biology, ecological developmental biology, and medicine have emphasized “epigenetics” (i.e., researches on epigenetic interactions) to explain novelties or variations of traits, and some argue that epigenetic researches are a kind of “revolution” against the gene-centrism. A stronger criticism can be found in developmental systems theory: Some advocators argue that we cannot determine the specific causes of trait formation, and that the gene-centrism is clearly wrong. This article focuses on researches on genomic information especially in medicine and argues that we should distinguish between empirical and methodological gene-centrism, and the latter can be still defended. Actually there have been discovered many statistically relevant genes for some specific diseases especially in genome-wide association studies, and they promote further epigenetic or developmental studies, suggesting that methodological gene-centrism is useful in these cases.

## §1 導入

ここ 20 年の間、遺伝子中心主義は様々な形で批判されてきた。たとえば、生物学の哲学では「～のための遺伝子」など存在しないか、あるいはかなり稀なものであるという主張が主流である (e.g., Sterelny and Griffiths [1999]2010)。もちろん、一つの遺伝子と一つの形質が一对一対応することなど実際にほとんどあり得ない話であり、この主張を受入れる研究者は哲学者に限らず生物学者でも僅かであろう。さらに、ほとんどの研究者は遺伝子によって何らかの形質が決定されているなどとも考えていない。

---

\* 日本学術振興会特別研究員 (名古屋大学情報科学研究科) hisashinakao@gmail.com

進化発生生物学や可塑性研究,あるいは反応規準の研究などで何度も指摘されてきているように,形質の形成には発生過程が極めて重要な役割を果たしており,同じ遺伝子型から異なる表現型が生みだされることなどごくありふれた事態である (e.g., Hall [1998]2001; Schlichting and Pigliucci 1998; Stearns 1992). このように,遺伝子が形質発生や変化を決定づける,といった極端な遺伝子中心主義は,もちろん誰も支持していないだろう.

遺伝子中心主義は,さらに極端な批判にさらされることもある.たとえば Robert et al. (2001, p. 959) によると,発生システム論 (developmental systems theory, e.g., Oyama 2000) では遺伝子がある形質の要因であること自体が認められなくなってしまう。「DST [発生システム論] は因果的民主主義を支持する. すなわち, [遺伝子やさまざまな発生過程の] 相互依存性や相互関係のために, 因果関係は遺伝子もしくは環境,あるいは生まれもしくは育ち,ひょっとすると生物体もしくは環境のいずれにも帰属できないと措定するのである」<sup>1</sup>. こうした主張は少し極端なものではあるが,生物学の哲学ではやはり一定の影響を持つていることも確かである (e.g., Sterelny and Griffiths [1999]2010).

また,近年では遺伝子中心主義を批判するような研究がますます盛んに行われている.それが本論で扱うエピジェネティクス (epigenetics) である.このエピジェネティクスという言葉自体はかなり古いものであり,1942年に Waddington がすでにこの言葉を使用して,形質変化に関して発生過程が重要であることを指摘していた (Waddington 1942).しかし,近年のエピジェネティクスは Waddington が意図していたようなものとは少し異なる意味を強調している.この用語の意味は2.1節で詳しくみるが,本文で取り上げるエピジェネティクスは,遺伝子**以外**の発生要因が形質発現にどのように影響を与えるかということを研究する分野である.このエピジェネティクスは,近年では特に医学の文脈で非常に注目され始めており (e.g., Carey 2012; Francis 2011[2011]; Haslberger and Gressler 2010; Tollefsbol 2010),また,進化発生生物学の文脈では従来にも増して強調されるようになってきている (Gilbert and Epel 2009[2012]; Hallgrímsson and Hall 2011).これらの文脈では,時にエピジェネティクスが「革命的」なものだと述べられ,遺伝子中心主義を採用するのではなく,エピジェネティックな影響を重要視すべきであるという主張が見られることもある.たとえば, Gilbert and Epel (2009[2012], p. iv, 原書, p. xiii) では「今,生物学ではいくつかの

<sup>1</sup> 以下訳文は邦訳が存在するときはその訳を参照したが,適宜変更した箇所がある.

『革命』が起こっており、それらのそれぞれがより良い説明原理を提出していると主張している。それらの一つが、『エピジェネティクス革命』である」と述べられているし、Carey (2012) では本のタイトルそのもの(『エピジェネティクス革命 (the epigenetic revolution)』)の中に「革命」という言葉が使用されている。こうした革命的なエピジェネティクスは、「伝統的な遺伝学のパラダイム」すなわち遺伝子中心主義に対して「不満」(Gilbert and Epel (2009[2012], p. v, 原書, p. xii)を抱き、批判的な立場であると考えられている。たとえば Francis (Francis 2011[2011], p. 6, 原書, p. xiii, 強調は筆者)では、「エピジェネティクスは、わたしたちの遺伝子についての考え方、すなわち、遺伝子とはどういうもので、何をするか、特に受精卵が発生していく過程でどのふるまうかについての考え方を、**根底から**変えようとしている」とも述べられ、遺伝子は「舞台監督と言うよりはむしろ、生化学物質からなるアンサンブルキャスト(その他大勢)の一員と見なされる。エグゼクティブとしての機能は、一部(遺伝子)に独占されるものではなく、細胞全体にゆだねられる」(p. 31, 原書, p. 19, 強調は筆者)という形で遺伝子中心主義が批判され、先述した DST に近い見方が採られている。また、Müller は新奇な形質 (novelty) に関して、そのほとんどが遺伝子における変化ではなく、エピジェネティックな過程における変化から生じてくるという仮説を主張し、遺伝子中心主義を批判している (Müller 1990; Piguliucci and Müller 2010)。

本論では、こうしたエピジェネティクスの重要性を否定したり、経験的遺伝子中心主義(すなわち、実際に形質の変化や発現、あるいは進化に関して遺伝子が最も重要な役割を果たすという見方)を積極的に肯定したりすることはしない。実際、エピジェネティクスやあるいはエピジェネティックな発生過程の相互作用を見ることなく、形質の変化やその進化を考えることが出来ないことは確かである。本稿で主張したいのは、方法論的遺伝子中心主義(すなわち、形質の変化や発現に関して、まずは関連する遺伝子を考察してみる、という見方)が依然として有効であるということだ (e.g., Godfrey-Smith 2000)。たとえば、医学では特定の病気に関わる遺伝子の研究がかなり大量に蓄積されてきており (e.g., Collins [2010]2011; Pecorino [2008]2010; Weinberg [2006]2008)、特に近年では後述するゲノムワイド関連分析によって非常に数多くの病気関与遺伝子の存在が指摘されてきている。こうした病気関与遺伝子を研究する文脈においてはエピジェネティクスに対する言及もあり、またその必要性も重要視されている (e.g., McCarthy et al. 2008; Weinberg [2006]2008)。したがって、こうした研究は経験的遺伝子中心主義を支持しておらず、むしろとりあえずまずは関与遺伝子を特定しようという、方法論的遺伝子中心主義が採用されていると考えてよい。さらに、こ

うした関与遺伝子の特定はその後の発生プロセスの考察を促進する要因にもなっている。しかし、ここまで紹介してきた遺伝子中心主義への批判が経験的な主張か、それとも方法論的な主張であるのかを区別しなければ、こうした研究までも同様に遺伝子中心主義批判の対象となりかねない。また、以上のような医学における遺伝子研究は、エピジェネティクスの重要性が強調されるあまり、一部の文脈で軽視されてしまっているのも問題である。たとえば、こうした研究はエピジェネティクスと比較して、生物学の哲学でも取り上げられることがほとんどない<sup>2</sup>、また当然エピジェネティクスの文脈でも扱われることはかなり少ない。さらに、エピジェネティクスや DST では方法論的遺伝子中心主義が否定的に語られることもある。たとえば Alberch (1980, p. 665) は「... 近年の進化論は強固な還元主義的アプローチに支配されており、そのせいでエピジェネティックな、そして機能的なレベルでの高次の相互作用による制約の重要性などが無視されてしまっている」と述べている。このように、形質変化や形質発生の原因として遺伝子を探究しようという姿勢そのものが、エピジェネティクスなど発生プロセス研究への妨げになりかねない、と Alberch は主張しているのである (Robert 2004 など参照)。

本論は、エピジェネティクスを強調する一部の文脈において軽視されがちのように見える、特定の病気に関わる遺伝子についての研究に焦点を当て、方法論的遺伝子中心主義の重要性を検討していく。具体的には次のような流れで議論を進める。まずは、エピジェネティクスとは何か、そしてエピジェネティクスのいくつかの具体例を確認し、その意義を確認する (第2節)。次に、医学の文脈における遺伝子の変異と形質 (特に糖尿病やガンといった病気) の関係についての研究を検討し (第3節)、遺伝子やゲノム情報<sup>3</sup>に関する研究の問題点と重要性について考察する。

<sup>2</sup> 例外としては Kaplan (2000) があるものの、本論の目的意識とは若干異なる文脈で議論を行なっている。

<sup>3</sup> ここでのゲノム情報とは、特定の塩基配列に関する情報を指し、遺伝子が持つ表現型に関する青写真、などといった意味は想定していない (e.g., Godfrey-Smith 2001; Sterelny and Griffiths [1999]2010)。以下でも見ていくように、ゲノムワイド関連分析で対象とされる SNP (一塩基多型) はたった一つの塩基配列が変化した変異を含むものだが、こうした変異がさまざまな病気に関与している可能性がある。

## §2 エピジェネティクスとは何か

### 2.1 エピジェネティクスの定義

導入でもすでに述べたように、エピジェネティクスという言葉はそれほど新しいものではない。さらに後世説 (epigenesis) の起源はもっと古くにさかのぼることができるだろう。しかし、1942年に Waddington がエピジェネティクスという言葉を提唱して以降、この言葉は次のような意味合いで用いられることが多かった。エピジェネティクスとは「発生の因果的分析であり、特に遺伝子とその表現型効果を発現させるメカニズム」の研究である (Hall 1983, p. 353)<sup>4</sup>。こうした定義は遺伝子から形質発現までの発生過程すべてを含んでいる。すなわち、エピジェネティクスを研究することは、遺伝子を含めて生物の生活史や生涯すべてを研究することにつながりかねず、エピジェネティクスという言葉自体を持ち出す意味があまりないように見えるかもしれない。この点については先の定義を引用した Hall 自身も気づいている (Ibid.)。しかし、やはりこれまでの総合説では遺伝子から最終結果の形質に至るまでの発生過程が無視される傾向にあったため (e.g., Amundson 2005; Mayr and Provine 1980), エピジェネティクスという言葉で発生過程に目を向けさせようという意図があったのだろう。

とはいえ、従来のエピジェネティクスで強調されてきたのは、遺伝子がどのように発現するかということよりも、遺伝子**以外**の発生要因が形質発現にどのように影響を与えるかということであった (e.g., Alberch and Gale 1985; Müller and Streicher 1989)。そして医学の文脈においても、エピジェネティクスとはこうした「遺伝子 (もしくは DNA 配列) の変化を経由しない形質の変化」を研究することという意味で用いられることが多い。たとえば Francis (2011[2011], p. 3, 原書, p. x) も『『エピジェネティックな』変化とは、DNA 配列それ自体は変化しないまま、DNA [以降] の性質が長期的あるいは恒久的に変化することを指す」と述べている。本論でも以下では、エピジェネティクスという言葉で遺伝子より後の発生過程に焦点を当てる研究という意味で用いていく。

<sup>4</sup> エピジェネティクスはこうした遺伝子の発現過程そのものを差すこともあれば、その過程の研究を差すこともある。本論では後者で統一する。

## 2.2 エピジェネティクスの具体例

エピジェネティクスは多くの具体例が蓄積されており、それらの具体例からは、形質の変化に遺伝的変異が必ずしも必要でないことが示唆されてきている。たとえば古いものであれば、実験発生生物学からの例をあげることができるだろう。まずは鳥類の歯に関する研究を見てみよう。そもそも鳥類は基本的に歯を失ってしまったのだが(ニワトリやカモの嘴などを想像して欲しい)、Kohler and Fsiher (1980)は鳥類の上皮組織にマウスの間葉細胞を触れさせることによって、鳥類の上皮組織が歯を発生させる能力を失っていないことを示している。この実験から示唆されるのは、歯(もしくはエナメル質)が失われてしまったことが鳥類の上皮組織における遺伝的変異によるものではないということである。Kohler and Fisher 自身、「進化における表現型変化は、遺伝情報の欠損を必要としない」(p. 995)と述べ、この点を強調している。

他にもたとえば、Alberch and Gale (1985)では、カエルとトカゲの指の変異が肢芽細胞の数の変化によって説明できることを示している。自然界でのカエルとトカゲは、指の数の変異が生じる際に多くの個体が決まった指を失ってしまう(たとえばカエルの場合が一番外側が、トカゲの場合が一番内側か一番外側から二番目を最初に失う)。彼らは実験的にコルヒチンで糸分裂を阻害して肢芽細胞の数を減らし、結果的にそれらの個体がやはり自然界と同じ場所の指を失うことを示したのである。こうした結果を受け、著者たちは「両生類の指の形態における多様性のパターンのはほとんどは、発生過程の性質が反映された結果として説明できる」(Ibid., p. 8)と述べている。このように、発生生物学の文脈において、形質の変化には遺伝的変異でなく、エピジェネティックな発生過程が重要であるということは80年代頃にも意識され始めていたのである。

もちろん、これらの実験解釈が完全に正しいものであるかどうかは議論の余地が残されている。鳥類の発生過程において上皮組織が間葉細胞と接触しなくなったことや、カエルやトカゲの発生過程で肢芽細胞の数が減ること自体、何らかの遺伝的変異を経由している可能性は捨てきれないし、さらにこれらの実験ではその可能性がまったく考慮されていない。しかし少なくとも、形質の背後に直接的な遺伝的変異が存在しないことは確かであるし、また形質変化に遺伝的変異でなくエピジェネティックな発生要素が重要であるという認識そのものは、すでにこの頃からある程度芽生え始めていたのである。

近年はさらに興味深い例が報告されてきている。たとえば、エピジェネティックな

遺伝について見てみよう (e.g., Jablonka and Lamb 1995, 2005)。これは、遺伝的变化によらず変化した形質の状態が次世代にも受け継がれるというものである。ただし注意しなければならないのは、ここでの遺伝が inheritance であり、inheritance そのものは遺伝子を前提としていないということである。inheritance はそもそも世代間での継承を意味し、親子間での形質の類似性によって判断される性質である。したがって、(遺伝子以降の過程、という意味での) エピジェネティックな遺伝という表現ももちろん矛盾しているわけではない。こうしたエピジェネティックな遺伝の例としては、たとえばサバクトビバッタにおける二つの表現型の遺伝を挙げることができる (Gilbert and Epel [2009]2012)。このバッタ同じ遺伝子型から孤独相と群生相という二つの表現型を発生させるのだが、興味深いことに、この表現型が遺伝子の変化を伴わずに次世代に遺伝してしまうのである。すなわち、孤独相から生まれた個体でも集団密度が高くなると群生相に成長する場合があるのだが、一度群生相に変化すると、その子ども同じく群生相に成長していくのである。これは、群生相の個体が卵を産み、その卵を包む泡に含まれる化学物質が原因となっているようだ。実際、群生相から生まれた卵でも、孤独相の卵塊に移すと孤独相に成長すること、またその逆も確かめられている。

さらに興味深い例としては DNA のメチル化があげられるだろう。メチル化とは、個体発生の段階で DNA の塩基配列 (ATGC) における特定の塩基にメチル基が付与され、その箇所の転写が阻害されて、結果として生じる表現型に影響を与えるというものである (Gilbert and Epel [2009]2012)。このメチル化そのものは非常に細かい塩基配列レベルの変化だが、動物でも目に見える形質レベルで大きな変化をもたらす重要なものだと考えられている (Gilbert and Epel [2009]2012; Francis [2011]2011)。たとえばその中でも (本論にとって) 重要なのは、ガンとメチル化の関係であろう。多くのガンがメチル化によって引き起こされることがエピジェネティクスが盛んになる以前より指摘されてきており、これはガンにおける遺伝子研究と並行して蓄積されてきた研究結果であることに注意されたい (e.g., Weinberg [2006]2008)。

このメチル化に関してさらに興味深い点は、ある種の獲得形質の遺伝が可能になってしまう場合があるということである。通常、メチル化された箇所は生殖細胞をつくる際に脱メチル化が生じるのだが、ゲノム刷り込みと呼ばれる現象では、脱メチル化が生じた後で再度同じ場所にメチル化が生じる (e.g., Francis [2011]2011)。このようにして、遺伝子配列は変化しないにも関わらず、異なる表現型が次世代に遺伝してしまうのである。エピジェネティックな遺伝はかなり多くの形質で見られる可能性があるようで、その形質一覧は Gilbert and Epel ([2009]2012, pp. 372-373, 原書,

pp. 450–453) において見ることができ、ヒトの遺伝子における刷り込みが糖尿病や大腸ガンの罹病率を数世代にわたって上げるという事例が挙げられている。

また、上記の例はかなり大きな形質の変化や生理的な変化であったが、もちろん言うまでもなく、行動はさらに可塑的でエピジェネティックな要因がその変化に大きな影響を及ぼすだろうし、これはすでに行動生態学でも長年指摘されてきたことである (e.g. Stearns 1992)。さらに、進化生物学の文脈では遺伝的同化 (genetic accomodation, West-Eberhard 2005) というアイデアも提唱され、その重要性が徐々に浸透しつつある。これは進化的 (表現型) 変化がまず最初に表現型可塑性の結果として生じ、有利な形質が集団に広まったあと、それが次の段階で遺伝的に固定されるというアイデアである。このアイデアが実験的に検証された例もあり (e.g., Suzuki and Nijhout 2006)、もしこのアイデアがかなり汎用的なものであるとすれば、エピジェネティックな変化に対して従来 (の総合説) よりも遥かに大きな進化的役割が割り当てられるべきであるかもしれない。

## 2.3 まとめ

ここまで確認してきたように、エピジェネティックな要因による形質の変化や、エピジェネティックな変化がそのまま次世代に遺伝されてしまうケースは珍しくない。また、その進化的役割はまだ不透明な部分があるにせよ、従来よりは注目されるべきものであることも確かだろう。さらに、こうした議論は、遺伝子以外の要因を強調することで、(おそらく経験的にも方法論的にも) 遺伝子中心主義的傾向が強かった総合説に拡張や修正を迫る内容を持っており (e.g., Pigliucci and Müller 2010)<sup>5</sup>、注目度も高くなっている。

本論では、こうしたエピジェネティクスの (形質形成・変異や進化における) 重要性を否定しない。しかし、導入部でも述べたように、エピジェネティクスを強調する文脈では遺伝子中心主義がさまざまな形で批判されてきた。その他方で、医学の文脈では特定の病気に関連する関与遺伝子が特定され、それはエピジェネティックな要因

<sup>5</sup> 総合説では遺伝的变化が形質の変化や進化において重要な役割を果たすと考えられていた。たとえば Mayr (1980, p. 1) は総合説の歴史を振り返る論文集 (Mayr and Provine 1980) の冒頭で、次のように述べている。「『進化的総合』という用語は Julian Huxley の *Evolution: The Modern Synthesis* (1942) において導入された言葉で、次の二つの結論が広く受け入れられたことを意味している。まず、漸進的進化は小さな遺伝的变化 (『突然変異』) と組み換え、そして自然選択によって生みだされる遺伝的変異の秩序の観点から説明できること、次に、観察された進化的現象、特にマクロ進化のパターンと種分化は、既知の遺伝的メカニズムと矛盾しない方法で説明される、ということである」。



や遺伝子がいかに発現していくか、あるいはその発現をいかに抑えるか、といった発生過程への注目を促し、方法論的遺伝子中心主義が有効に機能していると考えられる。以下ではこうした研究を概観しつつ、ゲノム情報研究の重要性を確認していく。

### §3 病気の遺伝子研究

先述したように、特に医学の文脈においては、(ある程度)特定の病気の原因になりうる可能性がある(特定の DNA 配列という意味での)遺伝子の変異が特定されてきている(e.g., Collins [2010]2011; Weinberg [2006]2008)。これはもちろん、その遺伝子がある病気を必ず引き起こすというわけでもないし、その遺伝子の保有者はどのような環境においてもその病気になってしまうということを意味しているわけではない。したがって、関与遺伝子が特定されたからといって、その後の発生過程が重要でない、ということにはならない。それは先述したように多くの研究者が認識していることであり(e.g., Collins [2010]2011; Weinberg [2006]2008)、彼らの関心は関与遺伝子の特定だけでなく、その後の治療法にも向けられている(この点については最終節も参照)<sup>6</sup>。

また、これらの研究では基本的に統計的な可能性(もしくはリスク)に言及しているのみである。たとえば、後述するゲノムワイド関連分析では、患者とそうでない人達を比べ、特定の遺伝子における変異が患者において統計的に有意に見られるということから、遺伝子と病気の関連を推定している。これだけではもちろん遺伝子の変異と病気との厳密な因果関係は分からないし、この統計的関係も疑似相関である可能性もある。また、その遺伝子を保有することがなぜその病気を引き起こすのか、そのメカニズムがはっきりしないことも少なくない(e.g., McCarthy et al. 2008)、さらには、特定の病気に関して複数の遺伝子が関与していることが示唆される場合も少なくない。しかしだからといって、方法論的遺伝子中心主義の観点からこうした可能性を明らかにすることが無意味であるということにはならないだろう。たとえば、病気の予防・予測という観点からは非常に重要な意義を持つはずであるし、また、遺伝子発現メカニズムに関する考察を補ってやりさえすれば、遺伝子と病気の関連はさらに確かなものになるはずである。以下ではまず、こうした病気の遺伝子研究に関してい

<sup>6</sup> こうした視点から、オーダーメイド治療などといったアイデアが検討されつつある(e.g., Collins [2010]2011)。これは倫理的にも重要な含意を持つと考えられるが、紙幅の都合上、本論では触れないでおく。

くつかの具体例を確認しながら、その内容がどのようなものであるかを検討していく。

### 3.1 Genome-wide association study (ゲノムワイド関連解析)

糖尿病に関連する遺伝子、あるいはガン研究などでもそうだが、近年数多くなされている発見は、特にゲノムワイド関連解析 (または全ゲノム関連解析, whole genome association study) と呼ばれる手法の開発以降に大きく増加している。したがって、まずはこの手法をごく簡単に確認しておこう。

ゲノムワイド関連解析とは、基本的に解読されたヒトゲノムを丸ごと用いた手法である。ここで調べられるのは、たった一つの塩基における変異 (こうした状態を一塩基多型-single nucleotide polymorphism, SNP と呼ぶ) と病気の関連であり、患者とそうでない被験者との間でゲノムを比較し、そうした変異と病気の関連を調べる。すなわち、患者において統計的に有意に見られる遺伝的変異を検出するわけである<sup>7</sup>。以下で述べる多くの遺伝子がこうした一塩基多型のものであり、一つの塩基における変異がさまざまな病気に関連していることが分かってきている。この手法を用いた研究でもう一つ重要なことは、多くの場合 1000 を超える患者で調査を行っており、また単一の集団で得られた結果が複数の集団で再現できるかどうかも確かめられている場合が多い (e.g., Hunter et al. 2007; McCarthy et al. 2008)。さらに、この再現はヨーロッパなどの同一地域だけでなく中国や日本、あるいはアフリカ系の人達など、さまざまな地域の人々で行なわれており (e.g., Kawase et al. 2009; Liang et al. 2008; Ng et al. 2008)、サンプルとなる集団に依存しない、ロバストな相関関係であることが分かっている場合もある。

この手法の開発により、これまで多くの病気関連遺伝子が発見されてきている。たとえば後で触れる糖尿病関連遺伝子の場合、ゲノムワイド関連解析を用いることでこれまで予想されていなかった関連遺伝子がいくつも見つかっている。実際、2007年にはこれまで関連が予想されていなかった6つの遺伝子を含めて一気に8つの関連遺伝子が発見されているが、これはそれまでに発見されていた遺伝子がたった2つであることと比べて、大きな進展であるのは確かだろう (Frayling 2007)。関連遺伝子の発見はさらに続いているようで、2010年の時点では20以上であるという報告もなされているし (Collins [2010]2011)、糖尿病以外の病気も含めれば、少なくとも2008年以降

---

<sup>7</sup> こうした全ゲノム情報を用いた研究は人間以外の動物、たとえばショウジョウバエなどでも進められている (e.g., 小出・山元 2011)

に 7,389 個の SNP に関して 1,387 本の論文が発表されている<sup>8</sup>。この方法についてももちろんいくつかの問題も指摘されているが、特に本論では、遺伝子発現メカニズムの分析が欠如していることを具体的な文脈に即して指摘していくことにする<sup>9</sup>。

### 3.2 ガン研究における遺伝子

ガンに關与する遺伝子の研究は比較的長い歴史を持っている。たとえば先述したゲノムワイド関連解析が開始されるずっと以前から、さまざまなガン遺伝子が発見されてきている。その代表格がたとえば *RAS* 遺伝子とよばれる遺伝子群であり、この遺伝子の変異は膀胱ガンや大腸ガンなどで多く見つかった。この遺伝子はそもそもガンを発症させるウイルスを探し出そうとする研究から見つかったものだが、たった一つの塩基が変化するだけで、コードする *RAS* タンパク質の性質を変化させてしまい、それがガンにつながっていく (Collins [2010]2011; Pecorino [2008]2010; Weinberg [2006]2008)。こうした形で 20 世紀の間にもガン遺伝子は多数発見されており、たとえば有名なものでは *src*, *erbB*, *myc* などといった遺伝子が挙げられる (Weinberg [2006]2008)。

これ以外でも、たとえば非常に有名なガン抑制遺伝子として *p53* などが知られている。この *p53* は、「細胞内での代謝異常や遺伝子の損傷に関する情報を受け取ると...細胞の成長と分裂の周期の進行を停止させると同時に、損傷の修復を促進するようにその細胞内での局所的な応答を調整する。もし代謝の混乱あるいはゲノムの損傷が激しすぎて除去できないとわかると、*p53* は、通常は隠れている細胞の自殺プログラム、すなわちアポトーシス *apoptosis* を誘起するシグナルを発する決断を下すことがある」(Weinberg [2006]2008, p. 307)。このような *p53* がガン細胞にとって脅威であるのは言うまでもないだろう。*p53* が機能すれば異常な増殖を続けるガン細胞は細胞死に追いやられてしまうかもしれないが、*p53* がなくなれば、その増殖を止めるものは誰もいなくなる。この遺伝子もまた、ゲノムワイド関連解析のような研究手法以前から知られていた遺伝子である。

もう一つ、ガンに關与する遺伝子として「DNA ミスマッチ修復遺伝子」と呼ばれるタイプの遺伝子もある (Collins [2010]2011; Weinberg [2006]2008)。これは DNA 複製

---

<sup>8</sup> National Human Genome Research Institute にカタログがあり、検索が可能である。http://www.genome.gov/26525384 (最終アクセス日: 2012/09/27) を参照。

<sup>9</sup> 統計分析方法に関するものなど、その他の問題点については、Goldstein (2009) や McCarthy et al. (2008) などを参照のこと。

の際のエラーを修正するタンパク質を合成する遺伝子だが、この遺伝子に異常が出ると、たとえばガン抑制遺伝子やガン遺伝子に変異が生じて、それがガンの発生に影響を与える可能性が出てきてしまう。こうした遺伝子としては、*MLH1*、*MSH2*、*MLH3*といったものが知られており、大腸ガンや子宮ガンで多く見つかっているようである。

このように、ガンに関してはゲノムワイド関連解析の登場以前にもさまざまな関与遺伝子が発見されてきていた。しかし、ゲノムワイド関連解析はさらにさまざまな関与遺伝子を発見してきており、先述の National Human Genome Research Institute のカタログを見る限りでは、100 本以上の論文が報告されているようだ。それらを全て挙げることは到底できないが、もう少し特定の遺伝子について見ておけば、乳ガンに関しては 1145 人に及ぶヨーロッパ系の人達を対象として調査を行った結果、*FGFR2* という遺伝子における変異が関与していることが分かっている (Hunter et al. 2007)。この相関関係は別の集団でも再現されており、また得られた P 値もかなり低い ( $1.1 \times 10^{-10}$ )。さらに、*FGFR2* に関しては中国 (Liang et al. 2008) や日本 (Kawase et al. 2009) でも同様に検証されており (これも対象となる患者数は数百から数千である)、広い地域で確認できるものであることが分かっている。

ただ、問題なのはこれらの発見の多くが病気と遺伝子変異の相関の発見にとどまっており、その遺伝子がいったいどのようなメカニズムを経てガンに影響を及ぼしうるのかがはっきりしないということである (McCarthy et al. 2008)。たとえば、さきほど見た *FGFR2* は受容体型チロシンキナーゼをコードする。この受容体型チロシンキナーゼは細胞膜の外側から成長因子を受容し、細胞内の成長などに重要な役割を果たしているが、その変異がどのように乳ガンに結びつくのかはまだはっきりしないようである。また、*FGFR2* の場合、これは乳ガンだけに関与する遺伝子でもなく、他の病気との関連も指摘されてきている。さらに、この遺伝子はヨーロッパだけでなくアジアでも乳がんと相関が見られていたが、他方で地域差が見られる遺伝子もある。たとえば前立腺ガンと相関する *SNP<sup>10</sup>* の場合、ヨーロッパで相関が発見された遺伝子が日本では相関が見られない場合もあり、さらに *GPRC6A/RFX6* や *C2orf43* などといった、日本だけで相関が見られる遺伝子もある (Takata et al. 2010)。これらの差異を説明するには、やはり遺伝子がどのように発現するかメカニズムを同定しなければならぬだろう (e.g., McCarthy et al. 2008)。この点については次節で確認する糖尿病研究においても同様である。

<sup>10</sup> 多くは染色体 8q24 における変異のようである。

### 3.3 糖尿病研究における遺伝子

では次に、糖尿病に関与すると考えられている遺伝子について見てみよう。糖尿病の場合は、ガンよりももう少し遺伝子発現のメカニズムが分かっている場合がある。まず、ここで取り上げる糖尿病はいわゆる 2 型のもので、1 型のものでないことに注意しよう。基本的に糖尿病はグルコースを分解することに問題を抱え、血液中のグルコース濃度が高くなってしまふ病気であるが、1 型はグルコースを分解するためのインスリン分泌が不可能になっている状態を指す。これは、インスリンを分泌するすい臓の  $\beta$  細胞が破壊されてしまうことに起因する。他方で 2 型糖尿病はインスリン分泌に問題を抱えているか、あるいはインスリンが分泌されても、それを受容する側の感受性が低下してしまうことに起因する。以下で議論される遺伝子は、この 2 型糖尿病に関して研究されているものである<sup>11</sup>。

現在、2 型糖尿病に関与すると考えられている遺伝子で有名なものをいくつか挙げれば、*PPARG*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *TCF2*, *WFS1*, *HHEX-IDE*, *SLC30A8*, *CDKALI*, *CDKN2A-2B*, *IGF2BP2*, *FTO* などがある (e.g., Frayling 2007)。これらの遺伝子における変異と病気の相関は、先述したように、基本的には患者とそうでない人たちの比較などから導かれている。さらに、ガン遺伝子の場合と同様、こうした遺伝子と糖尿病との相関は数千の被験者を対象としながら、ヨーロッパだけでなくたとえば中国、韓国や日本など、アジアの人たちでも検証が行われており、その相関自体はかなり確かなものようだ (e.g., Ng et al. 2008; Omori et al. 2008)。たとえば中国と韓国でのデータだと、*IGF2BP2*, *CDKALI* や *SLC30A8* の P 値は  $10^{-3}$  以下という低い値になっている。

また、これらの遺伝子のいくつかに関しては、その発現メカニズムもある程度は分かっているようだ。たとえば *KCNJ11* はカリウムイオンの透過に関連する内向き整流性カリウムチャネルである *Kir6.2* をコードし、これはさらに  $\beta$  細胞からのインスリン分泌を介在する ATP 感受性カリウムチャネルを構成する。この遺伝子に変異が生じることで、上記のような経路に異常が生じ、それが糖尿病につながってしまうようだ (e.g., Gloyn et al. 2004)。また、糖尿病のリスクを最も高くするとされている *TCF7L2*<sup>12</sup> や *CDKALI*, *HHEX-IDE* などについては、まだまだわかっていない部分も

<sup>11</sup> もちろん、ゲノムワイド関連解析によって 1 型糖尿病に関与する遺伝子も多数発見されてきている (e.g., Barrett et al. 2009)

<sup>12</sup> この遺伝子に変異が生じると、糖尿病になる確率が、この遺伝子を持たない人の 1.4 倍になってしまうという (Collins [2010]2011)。

大きいようだが、少なくとも $\beta$ 細胞の機能低下、あるいは $\beta$ 細胞のグルコース感受性の低下などの相関は得られている (Le Bacquer et al. 2011; Pascoe et al. 2007)。さらに、これらの遺伝子は加算的な影響を持つ、すなわち、変異を抱えていれば抱えているほど、糖尿病のリスクが高まるということも指摘されている (e.g., Ng et al. 2008)。

しかし、やはりガンと同様、遺伝子がどのようなメカニズムで糖尿病に影響を与えているのかについては、まだはっきりしない部分もある。たとえば先述したアジアでの調査では、*TCF7L2*, *SLC30A8*, *HHEX*, *CDKAL1*, *CDKN2A-2B*, *IGF2BP2*, *FTO* の遺伝子と糖尿病の相関が調べられ、確かに糖尿病とこれらの遺伝子における変異が相関していたのだが、これらの変異とインスリン分泌やインスリン受容体の感受性の低下とは相関が見られていない (Ng et al. 2008, Table 3)。これは、*TCF7L2* や *CDKAL1*, *HHEX-IDE* と $\beta$ 細胞の働きとの相関に関してヨーロッパで得られた結果とは異なるものである (Le Bacquer et al. 2011; Pascoe et al. 2007)。もちろん、これらの遺伝子が糖尿病と相関している可能性までは否定されていないが、これらの結果から示唆されるのは、地域によって、同じ遺伝子が異なる理由で同じ病気を引き起こす一要因になっているかもしれない、ということである。こうした問題を解決するには、やはり *TCF7L2* や *SLC30A8* などといった遺伝子がアジア人においてどのようにして発現しているのか、その発現メカニズムを解明する必要があるだろう。

### 3.4 方法論的遺伝子中心主義の意義

以上のように、特にゲノムワイド関連解析による調査では、かなり大きな集団を、さらにはさまざまな地域での被験者群を対象にしながら関与の可能性が高い遺伝子が特定されてきている。ゲノムワイド関連解析を用いることで、特定の病気に関連すると考えられる遺伝子がたった2年間の間に250以上も発見され (Hirschhorn 2009)、あるいは2008年以降の5年程度でも1,000本以上の論文が出版されてきており、その成果は目を見張るものがあるだろう。このように、少なくともさまざまな遺伝子(の変異)が病気に因果的影響を与えている可能性は無視できないものであろうし、病気の予防などの文脈では、こうした可能性はさらに重要な意義を持つてくるよう。さらに、関与遺伝子を特定することによって、その後の発生過程を考察する足場が与えられるのである。このように、方法論的遺伝子中心主義(とそれによって発見された関与遺伝子)は、多くの関与遺伝子(の候補)を見つけ出し、さらにそれが発生過程や病気予防の考察を促進するという意味で、有効に機能していると考えられる。

しかし、ここまで幾度か指摘してきたように、上記の研究では特定の遺伝子と病気

の相関関係までは分かってはいるものの、その遺伝子がどのような形で病気に貢献しているのかがまだはっきりしない場合が多い。たとえば、先述したように、乳ガンに関連すると考えられていた *FGFR2* 遺伝子の変異が受容体型チロシンキナーゼの役割にどう影響を与えるのかがはっきりしないし、糖尿病に関連する *TCF7L2* や *CDKALI*, *HHEX-IDE* などの遺伝子は、ヨーロッパとアジアでその発現メカニズムが異なっているかもしれない。これらのメカニズムを明らかにしなければ、遺伝子の因果的な影響は確かなものとは言えず、これはゲノムワイド関連解析研究に残された課題の一つだと言えるだろう (e.g., McCarthy et al. 2008)。

さらに、こうした方法論的遺伝子中心主義を強調することは、次のような利点が考えられる。まず、方法論的遺伝子中心主義は発生過程の重要性を認め、それを明らかにするための出発点として、関与遺伝子を発見しようというものである。したがって、遺伝子還元主義に陥ることなく、遺伝子の重要性もふまえた上で、発生過程への目配りも可能になる。これは、従来の関与遺伝子研究が遺伝決定論に陥らない（あるいはそう解釈されない）ための警告として機能しうるだろう。さらに、エピジェネティクスにとっても、軽視されがちであった遺伝的背景の考察、たとえば胚芽細胞の数に関わる遺伝子の考察などを促進することができる。また、発生システム論のように全体論的主張にコミットし、研究プログラムの推進そのものを困難にしてしまうようなこともない (e.g., Sterelny et al. 1996)。このように、方法論的遺伝子中心主義は、エピジェネティクスと関与遺伝子研究の両者にとって、最もバランスのとれた、適切な立場を提供してくれるものなのである。

## §4 反論への応答と議論

本節ではいくつか想定される反論について、応答を行っておこう。まずは、次のような反論が考えられるかもしれない。関与遺伝子を特定することが足場を与えてくれるという発生過程の考察とは、まさに (Waddington がもともと意図していた意味での) エピジェネティクスであり、エピジェネティクスの重要性を指摘するものでもあると考えられるかもしれない。しかし、まず、本論はエピジェネティクスの重要性を否定したいわけではない (そもそも、このような意味でのエピジェネティクスは、ゲノム情報の探求があって始めて可能になるものである)。それはこれまで述べてきた遺伝子研究に携わってきた研究者も同様であろう。さらに 2 節でも述べたように、これまで強調されてきたエピジェネティクスは、遺伝子の発現メカニズムではなく、むしろ

る遺伝子以外の要因に基づく形質変異や進化を重要視するものであった。本論では、形質進化や形質変異における遺伝子以外の要因の重要性を認めつつも、方法論的遺伝子中心主義の有効性を軽視すべきでないと論じているのである。

また、生物学の哲学や進化発生生物学などの大半の議論でも、遺伝子が何らかの形で形質の発現や変化に貢献すること自体は否定しないはずである。ただ否定しているのは遺伝子が形質発現の「主要な」原因である、さらには遺伝子そのものが形質の発現などに関する直接的な情報を持っていることなどである、といったポイントであり、ここまでの議論も特にこうした主張には反していないのではないかと、という反論も考えられる。しかし、導入でも述べたように、遺伝子中心主義を強く批判する発生システム論は依然として生物学の哲学ではある程度の影響力を持っている上 (e.g., Oyama 2000; Sterelny and Griffiths [1999]2010), エピジェネティクスでも遺伝子中心主義は多くの文脈で批判されてきている (e.g., Francis 2011[2011]; Müller 1990; Pigulucci and Müller 2010)。したがって、医学での関与遺伝子特定のように、方法論的遺伝子中心主義が有効に機能しているケースを指摘し、その擁護を行なうことは重要なことだろう。

## §5 結語

ここまで医学におけるゲノム情報研究を中心としながら、エピジェネティクスを強調することによって、方法論的遺伝子中心主義が有効に機能している研究について検討してきた。もちろん、ゲノム情報と病気の相関を見るだけですべてが解明できるわけではなく、遺伝子の発現メカニズムなど、(Waddington によって本来の意味されていたはずの) エピジェネティクスも併用していかなければならないことは当然前のことであり、それはゲノム情報研究に携わっている人達も十分承知していることであろう (e.g., Collins [2010]2011; McCarthy et al. 2008)。しかし、ゲノムワイド関連分析による関与遺伝子の特定などのゲノム情報研究は、幅広い地域でのさまざまな集団におけるロバストな相関関係など非常に重要な知見を提供してきているうえ、さらには関与遺伝子の特定によって考察すべき発生過程の絞り込みを可能にし、発生過程研究を妨げるどころか促進するものとなっている。このように、たとえ遺伝子が「アンサンブルキャスト(その他大勢)の一人」(Francis 2011[2011], p. 31)で他の発生過程と平等に扱われるべきものであったとしても、方法論的遺伝子中心主義は一定の役割



を果たしうるものであり、擁護されるべきものなのである<sup>13</sup>。

## 参考文献

- Alberch, Pere. 1980. Ontogenesis and morphological diversification. *American Zoologist* 20: 653–667.
- Alberch, Pere and Emiliy A. Gale. 1985. A developmental analysis of an evolutionary trend: Digital reduction in amphibians. *Evolution* 39(1): 8–23.
- Amundson, Ron. 2005. *The changing role of the embryo in evolutionary thought: Roots of evo-devo*. New York: Cambridge University Press.
- Barrett, Jeffrey C., David G. Clayton, Patrick Concannon, Beena Akolkar, Jason D. Cooper, Henry A. Erlich, Cécile Julier, Grant Morahan, Jørn Nerup, Concepcion Nierras, Vincent Plagnol, Flemming Pociot, Helen Schuilenburg, Deborah J. Smyth, Helen Stevens, John A. Todd, Neil M. Walker, Stephen S. Rich and The Type 1 Diabetes Genetics Consortium. 2009. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nature Genetics* 41(6): 703–707.
- Carey, Nessa. 2012. *The epigenetics revolution: How modern biology is rewriting our understanding of genetics, disease, and inheritance*. New York: Columbia University Press.
- Collins, Francis S. [2010]2011 年. 『遺伝子医療革命：ゲノム科学がわたしたちを変える』矢野真千子訳. 東京：NHK 出版. [原書： *The language of life: DNA and the revolution in personalized medicine* (New York: Harper Collins, 2010)]
- Francis, Richard C. [2011]2011 年. 『エピジェネティクス—操られる遺伝子』野中香方子訳. 東京：ダイヤモンド社. [原書： *Epigenetics: The ultimate mystery of inheritance* (New York: W. W. Norton and Company, 2011)]
- Frayling, Timothy M. 2007. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nature Review Genetics* 8: 657–662.
- Gilbert, Scott F. and David Epel. [2009]2012 年. 『生態進化発生学：エコ・エボ・デボの夜明け』正木進三・竹田真木生・田中誠二訳. 東京：東海大学出版会. [原

<sup>13</sup> 京都大学大学院文学研究科の高尾克也氏からはガン研究関連の重要文献を多数ご教示頂いた。また、京都大学文学部の吉田善哉氏からは草稿に貴重なコメントを頂いた。感謝したい。

- 書: *Ecological developmental biology: Integrating epigenetics, medicine, and evolution* (New York: Sinauer, 2009)]
- Godfrey-Smith, Peter. 2000. Three kinds of adaptationism. In *Adaptationism and optimality*, eds. S. H. Orzack and E. Sober, pp. 335–356. 2001. New York: Cambridge University Press.
- . 2001. On the status and explanatory structure of developmental systems theory. In *Cycles of contingency: Developmental systems and evolution*, eds. S. Oyama, P. E. Griffiths, and R. D. Gray, pp. 283–297. Cambridge, MA: The MIT Press.
- Goldstein, David B. 2009. Common genetic variation and human traits. *The New England Journal of Medicine* 360: 1696–1698.
- Grant, Struan F. A., Gudmar Thorleifsson, Inga Reynisdottir, Rafn Benediktsson, Andrei Manolescu, Jesus Sainz, Agnar Helgason, Hreinn Stefansson, Valur Emilsson, Anna Helgadóttir, Unnur Styrkarsdóttir, Kristinn P. Magnússon, G. Bragi Walters, Ebba Páldóttir, Thorbjörg Jónsdóttir, Thorunn Guðmundsdóttir, Arnaldur Gylfason, Jóna Saemundsdóttir, Robert L. Wilensky, Muredach P. Reilly, Daniel J. Rader, Yu Bagger, Claus Christiansen, Vilmundur Guðnason, Gunnar Sigurdsson, Unnur Thorsteinsdóttir, Jeffrey R. Gulcher, Augustine Kong and Kari Stefansson. 2006. Variant of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics* 38: 320–323.
- Gloyn, Anna L., Ewan R. Pearson, Jennifer F. Antcliff, Peter Proks, G. Jan Bruining, Annabelle S. Slingerland, Neville Howard, Shubha Srinivasan, José M. C. L. Silva, Janne Molnes, Emma L. Edghill, Timothy M. Frayling, I. Karen Temple, Deborah Mackay, Julian P. H. Shield, Zdenek Sumnik, Adrian van Rhijn, Jerry K.H. Wales, Penelope Clark, Shaun Gorman, Javier Aisenberg, Sian Ellard, Pål R. Njølstad, Frances M. Ashcroft and Andrew T. Hattersley. 2004. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *The New England Journal of Medicine* 350: 1838–1849.
- Hall, Brian K. 1983. Epigenetic control in development and evolution. In *Development and evolution*, eds. B. C. Goodwin, N. Holder, and C. C. Wylie, pp. 353–379. London: Cambridge University Press.

- . [1998]2001 年. 『進化発生学：ボディプランと動物の起源』 倉谷滋訳.  
東京：工作舎. [原書：*Evolutionary developmental biology*, 2nd edition (New  
York: Springer, 1998)]
- Hallgrímsson, Benedikt and Brian K. Hall, eds. 2011. *Epigenetics: Linking genotype and phenotype in development and evolution*. Berkeley, CA: University of California Press.
- Haslberger, Alexander G. and Sabine Gressler, eds. 2010. *Epigenetics and human health: Linking hereditary, environmental and nutritional aspects*. New York: Wiley-Blackwell.
- Hirschhorn, Joel N. 2009. Genomewide association studies: Illuminating biologic pathways. *The New England Journal of Medicine* 360: 1699–1701.
- Hunter, David J., Peter Kraft, Kevin B. Jacobs, David G. Cox, Meredith Yeager, Susan E. Hankinson, Sholom Wacholder, Zhaoming Wang, Robert Welch, Amy Hutchinson, Junwen Wang, Kai Yu, Nilanjan Chatterjee, Nick Orr, Walter C. Willett, Graham A. Colditz, Regina G. Ziegler, Christine D. Berg, Sandra S. Buys, Catherine A. McCarty, Heather Spencer Feigelson, Eugenia E. Calle, Michael J. Thun, Richard B. Hayes, Margaret Tucker, Daniela S. Gerhard, Joseph F. Fraumeni, Jr., Robert N. Hoover, Gilles Thomas and Stephen J. Chanock. 2007. A genome-wide association study identifies alleles in *FGFR2* associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer. *Nature Reviews Genetics* 39(6): 870–874.
- Huxley, Julian. 1942. *Evolution: The modern synthesis*. London: Allen & Unwin.
- Jablónk, Eva and Marion J. Lamb. 1995. *Epigenetic inheritance and evolution: The Lamarckian dimension*. New York: Oxford University Press.
- . 2005. *Evolution in four dimensions: Genetic, epigenetic, behavioral, and symbolic variation in the history of life*. Cambridge, MA: The MIT Press.
- Kaplan, Jonathan M. 2000. *The limits and lies of human genetic research: Dangers for social policy*. New York: Routledge.
- Kawase, Takakazu, Keitaro Matsuo, Takeshi Suzuki, Akio Hiraki, Miki Watanabe, Hiroji Iwata, Hideo Tanaka and Kazuo Tajima. 2009. *FGFR2* intronic polymorphisms interact with reproductive risk factors of breast cancer: Results of a case control study in Japan. *International Journal of Cancer* 125(8): 1946–1952.

- Kohler, Edward J. and C. Fisher. 1980. Tooth induction in chick epithelium: Expression of quiescent genes for enamel synthesis. *Science* 207: 993–995.
- Le Bacquer, Olivier, Luan Shu, Marion Marchand, Bernadette Neve, Federico Paroni, Julie Kerr Conte, Francois Pattou, Philippe Froguel and Kathrin Maedler. 2011. *TCF7L2* splice variants have distinct effects on  $\beta$ -cell turnover and function. *Human Molecular Genetics* 20(10): 1906–1915.
- Liang, Jie, Peizhan Chen, Zhibin Hu, Xiaoyi Zhou, Lu Chen, Mian Li, Yan Wang, Jinhai Tang, Hui Wang and Hongbing Shen. 2008. Genetic variants in fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) contribute to susceptibility of breast cancer in Chinese women. *Carcinogenesis* 29(12): 2341–2346.
- Maynard-Smith, John. 2000. The concept of information in biology. *Philosophy of Science* 67(2): 177–194.
- Mayr, Ernst. 1980. Prologue: Some thoughts on the history of the evolutionary synthesis. In *The evolutionary synthesis: Perspectives on the unification of biology*, eds. E. Mayr and W. Provine, pp. 1–48. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Mayr, Ernst and William Provine, eds. 1980. *The evolutionary synthesis: Perspectives on the unification of biology*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- McCarthy, Mark I., Goncalo R. Abecasis, Lon R. Cardon, David B. Goldstein, Julian Little, John P. A. Ioannidis and Joel N. Hirschhorn. 2008. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nature Reviews Genetics* 9: 356–369.
- Müller, Gerd. 1990. Developmental mechanisms at the origin of morphological novelty: A side-effect hypothesis. In *Evolutionary innovations*, ed. M. Nitecki, pp. 99–130. Chicago, IL: The University of Chicago Press.
- Müller, Gerd and Jeff Streicher. 1989. Ontogeny of the syndesmosis tibiofibularis and the evolution of the bird hindlimb: A caenogenetic feature triggers phenotypic novelty. *Anatomy and Embryology* 179: 327–339.
- Ng, Maggie C. Y., Kyong Soo Park, Bermseok Oh, Claudia H. T. Tam, Young Min Cho, Hyoung Doo Shin, Vincent K. L. Lam, Ronald C. W. Ma, Wing Yee So, Yoon Shin Cho, Hyung-Lae Kim, Hong Kyu Lee, Juliana C. N. Chan and Nam H. Cho. 2008. Implication of genetic variants near *TCF7L2*, *SLC30A8*, *HHEX*,

- CDKAL1*, *CDKN2A/B*, *IGF2BP2*, and *FTO* in type 2 diabetes and obesity in 6,719 Asians. *Diabetes* 57: 2226–2233.
- Omori, Shintaro, Yasushi Tanaka, Atsushi Takahashi, Hiroshi Hirose, Atsunori Kashiwagi, Kohei Kaku, Ryuzo Kawamori, Yusuke Nakamura and Shiro Maeda. 2008. Association of *CDKAL1*, *IGF2BP2*, *CDKN2A/B*, *HHEX*, *SLC30A8*, and *KCNJ11* with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetes* 57: 791–795.
- Oyama, Susan. 2000. *The ontogeny of information*. 2nd edition. Durham, NC: Duke University Press.
- Pascoe, Laura, Andrea Tura, Sheila K. Patel, Ibrahim M. Ibrahim, Ele Ferrannini, Eleftheria Zeggini, Michael N. Weedon, Andrea Mari, Andrew T. Hattersley, Mark I. McCarthy, Timothy M. Frayling and Mark Walker. 2007. Common variants of the novel type 2 diabetes genes *CDKAL1* and *HHEX/IDE* are associated with decreased pancreatic  $\beta$ -cell function. *Diabetes* 58: 3101–3104.
- Pecorino, Lauren [2008]2010年. 『がんの分子生物学：メカニズム・分子標的・治療』日合弘・木南凌監訳. 東京：メディカル・サイエンス・インターナショナル. [原書：*Molecular biology of cancer: Mechanisms, targets, and therapeutics*, 2nd edition (New York: Oxford University Press, 2008)]
- Pigliucci, Massimo and Gerd Müller, eds. 2010. *Evolution: The extended synthesis*. Cambridge, MA: The MIT Press.
- Robert, Jason Scott. 2004. *Embryology, epigenesis and evolution: Taking development seriously*. New York: Cambridge University Press.
- Robert, Jason Scott, Brian K. Hall, and Wendy M. Olson. 2001. Bridging the gap between developmental systems theory and evolutionary developmental biology. *BioEssays* 23: 954–962.
- Schlichting, Carl D. and Massimo Pigliucci, eds. 1998. *Phenotypic evolution: A reaction norm perspective*. New York: Sinauer Associates Inc.
- Stearns, Stephen C. 1992. *The evolution of life histories*. New York: Oxford University Press.
- Sterelny, Kim and Paul E. Griffiths. [1999]2010年. 『セックス・アンド・デス：生物学の哲学への招待』太田敏史・大塚淳・田中泉更・中尾央・西村正秀・藤川直也訳. 東京：春秋社. [原書：*Sex and death: An introduction to philosophy*

- of biology* (Chicago, IL: The University of Chicago Press, 1999)]
- Sterelny, Kim, Kelly C. Smith, and Michael Dickison. 1996. The extended replicator. *Biology and Philosophy* 11(3): 377–403.
- Suzuki, Yuichiro and H. Frederik Nijhout. 2006. Evolution of a polyphenism by genetic accomodation. *Science* 311: 650–652.
- Takata, Ryo, Shusuke Akamatsu, Michiaki Kubo, Atsushi Takahashi, Naoya Hosono, Takahisa Kawaguchi, Tatsuhiko Tsunoda, Johji Inazawa, Naoyuki Kamatani, Osamu Ogawa, Tomoaki Fujioka, Yusuke Nakamura and Hidewaki Nakagawa. 2010. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population. *Nature Genetics* 42(9): 751–755.
- Tollefsbol, Trygve, ed. 2010. *Handbook of epigenetics: The new molecular and medical genetics*. New York: Academic Press.
- Waddington, Conrad H. 1942. The epigenotype. *Endaevour* 1: 18–20.
- Weinberg, Robert A. [2006]2008年. 『がんの生物学』武藤誠・青木正博訳. 東京: 培風館. [原書: *The biology of cancer* (New York: Garland Science, 2006)]
- West-Eberhard, Mary J. 2005. Phenotypic accommodation: Adaptive innovation due to developmental plasticity. *Journal of Experimental Zoology* 304B: 610–618.
- 小出剛・山元大輔(編). 2011. 『行動遺伝学入門』東京: 裳華房.