

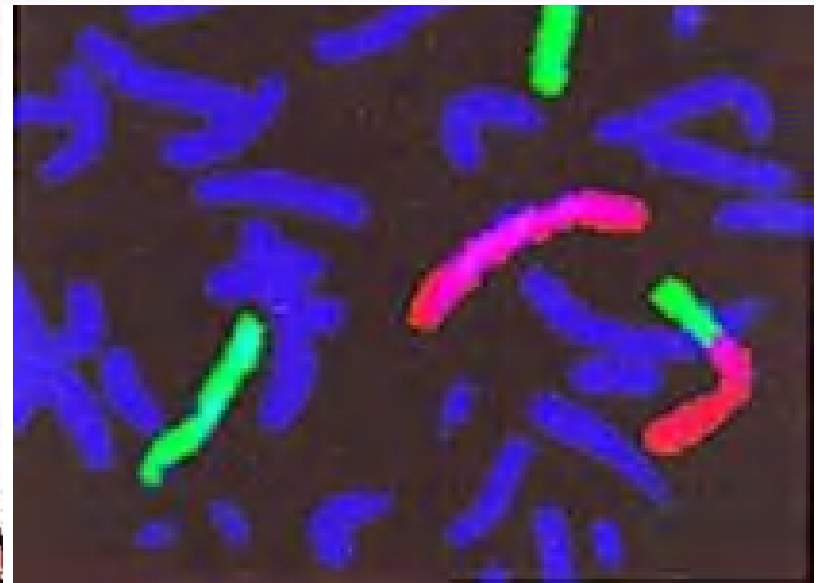
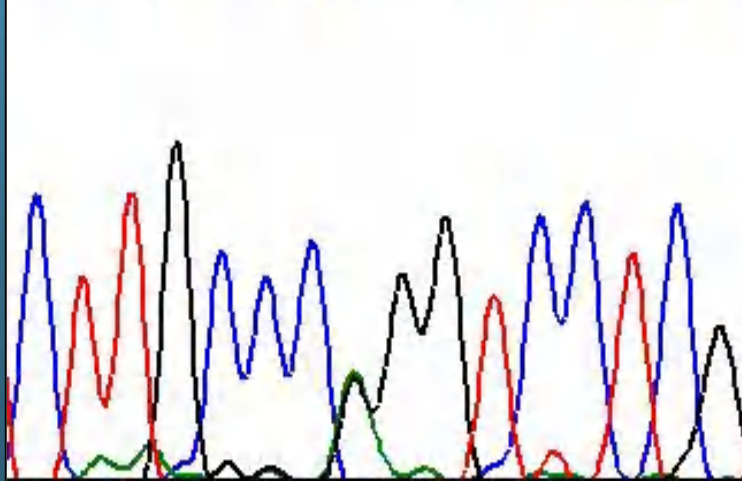
# Essential genetics 1

## 遺伝学への招待

天使病院  
臨床遺伝診療室  
外木秀文  
挿画 Koromo



CT T G C C C / G G G T C C T C G



私たちはどの様にして生まれ、どの様にして成長し、どの様にして老い、どの様にして死んでいくのでしょうか？

私たちはどの様にして子孫を残すのでしょうか？

私たちはヒトそれぞれ違います。体の大きさ、知的能力、性格、体質、あるいは肌や瞳の色これらの違いはどこからくるのでしょうか？

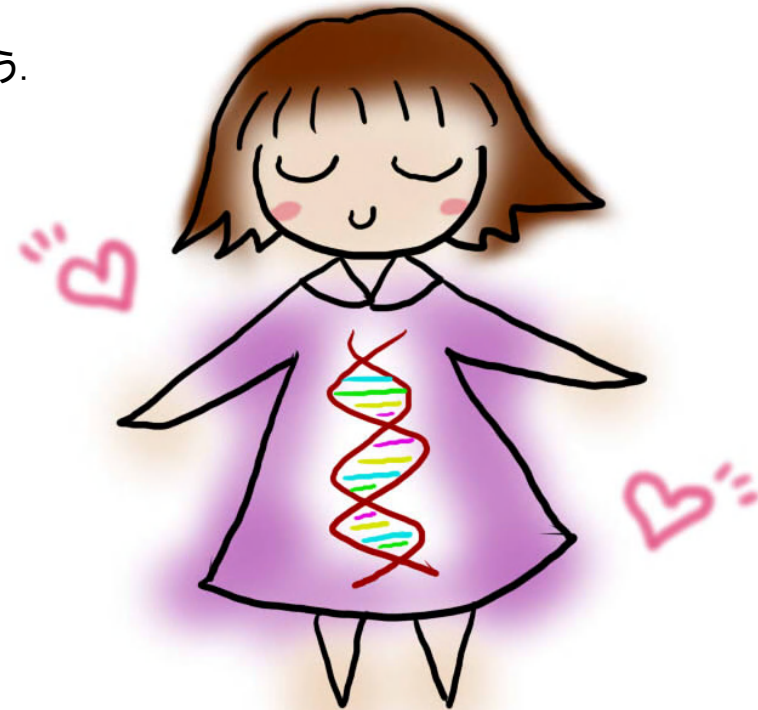
私たち人間はどの様に他の動物と違うのでしょうか？

私たちはどうして病気を持って生まれたり、病気になるのでしょうか？

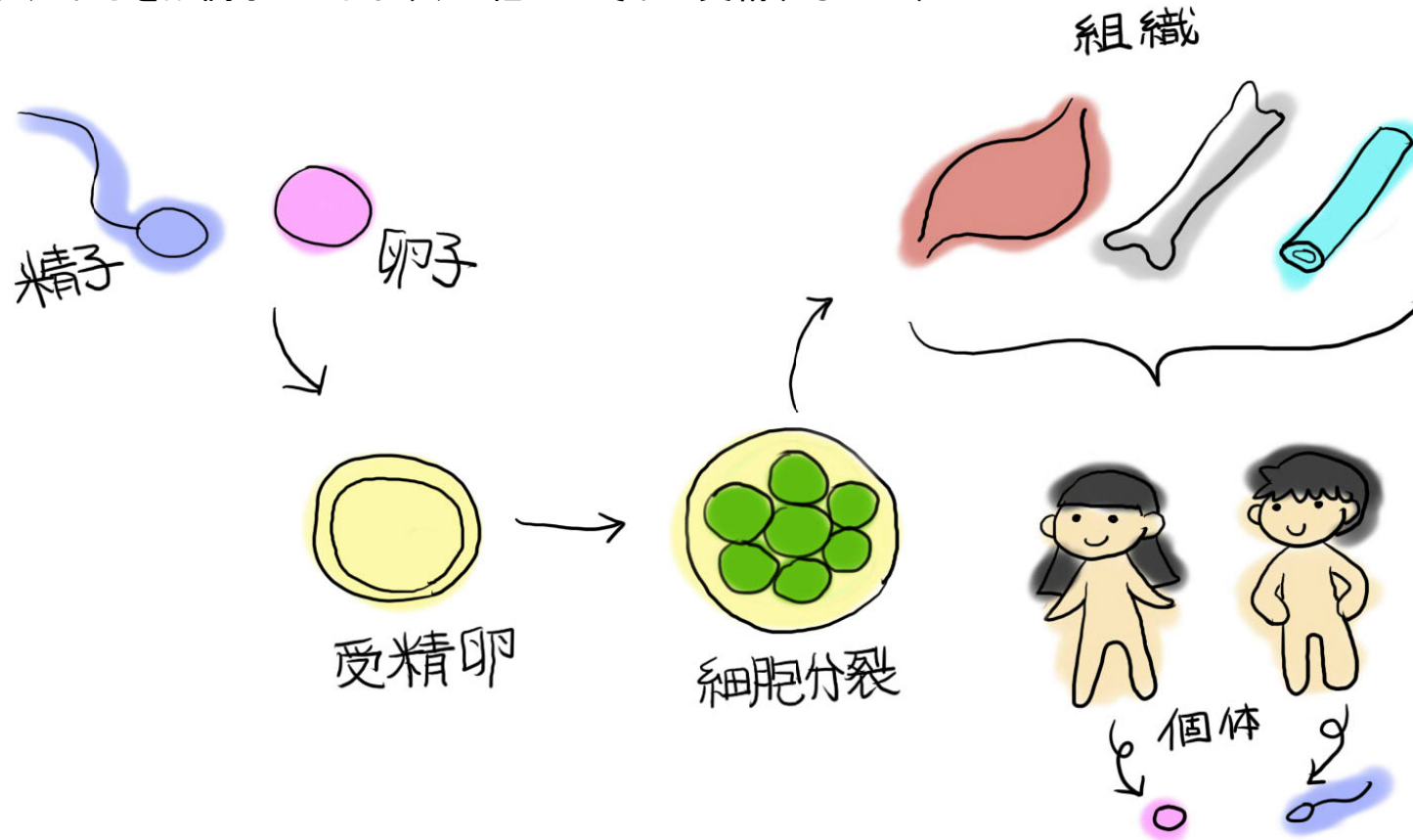
私たちはいろいろな意味で親に似ています。どうして私たちのそれぞれの特徴や病気が遺伝するのでしょうか？

私たちの体はどの様に作られ、どの様に機能しているのでしょうか。

遺伝学の目的はこのようなことを理解することです。



私たちの体はたくさんの細胞が集まったものです。その細胞は元をたどると1つの精子と1つの卵子が受精した受精卵です。受精卵は何度も何度も分裂を繰り返す、そのうちに細胞はそれぞれ特殊な機能(働き)を持つように分化します。そうして様々な内蔵を形作る細胞になったり、血管になったり、皮膚になったりしてだんだんとヒトの体を形成します。子宮内で成長した胎児は出産を経て、母体から分離します。そして自ら栄養をとり、子宮外での生活に対応しつつ成長します。ついには自身と同様の個体を産生します。子孫を残すということです。そのときはたくさんの細胞から選ばれたたった1つの精子と卵子(これらを配偶子とよびます)が他人のそれと受精するのです。



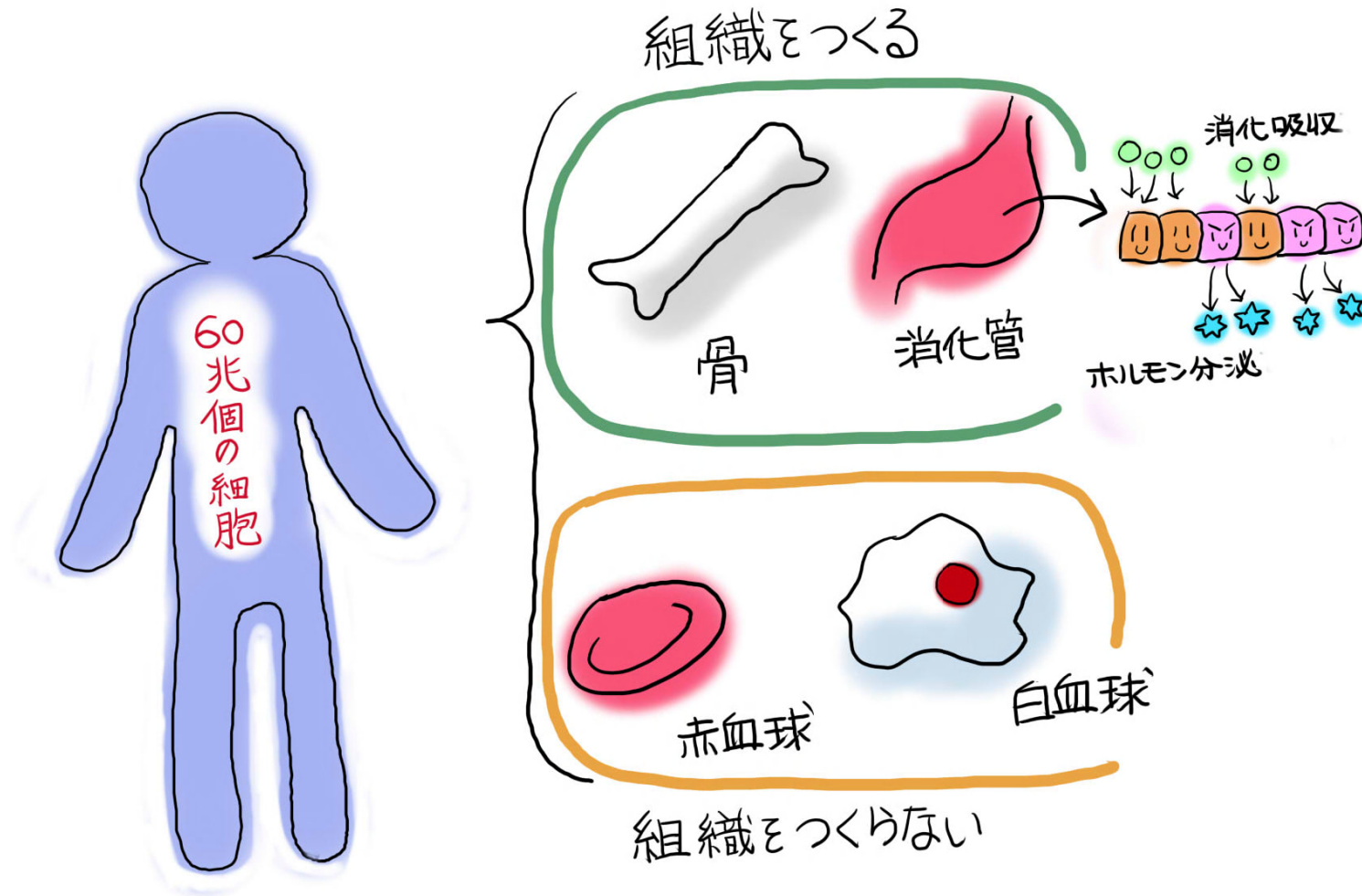
以上が生物としての人間の本質です. ここから全ての生物に共通する2つの特徴がみいだせます.

1つは細胞が私たち生物にとって基本的な生命単位であるということです.

もう1つはその細胞の中に生命活動をし個体を形成するに必要な全ての情報がパッケージされて, 全ての細胞へそして子孫へと受け継がれるということです.



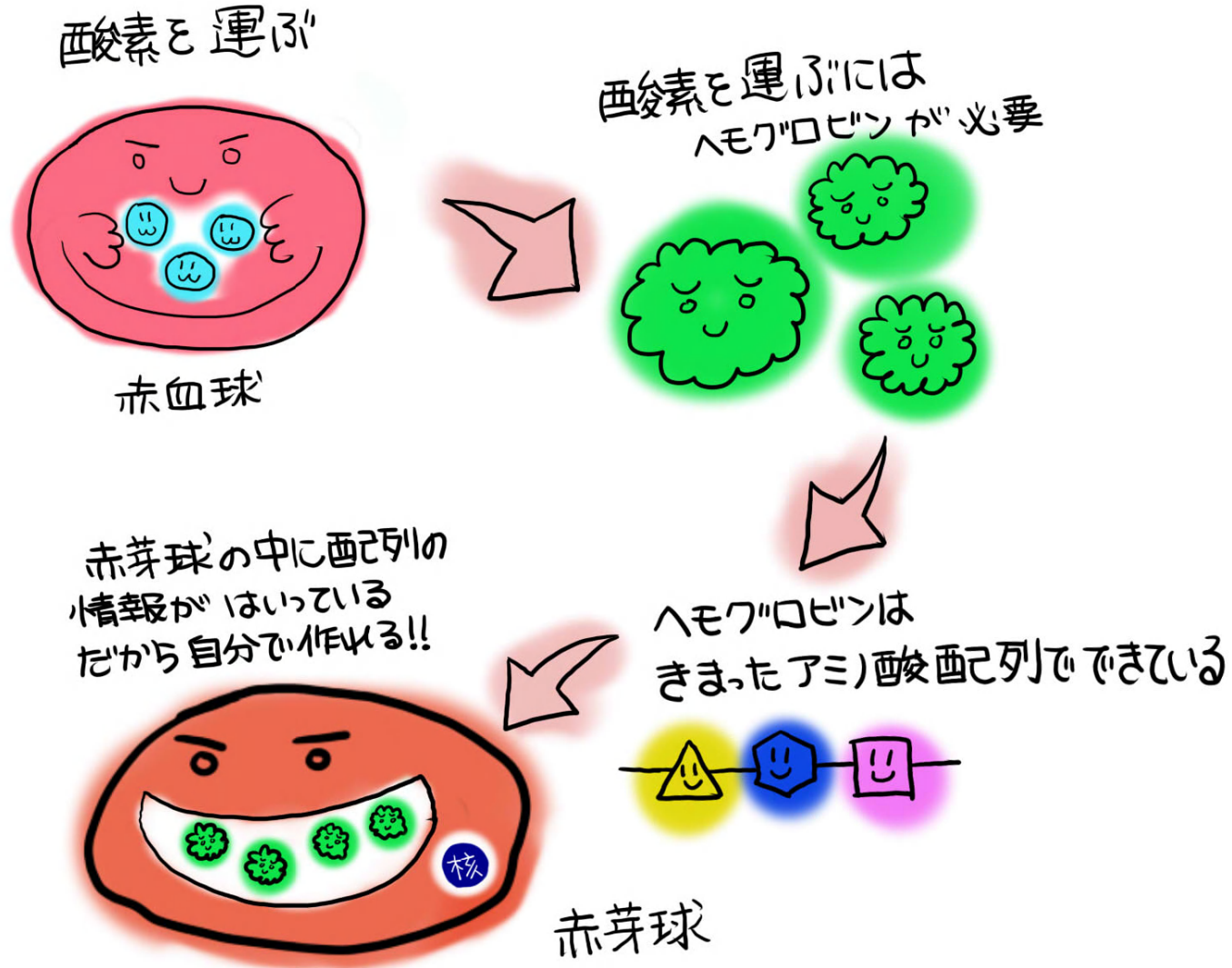
多細胞生物である人間の体は60兆個の細胞よりなると言われています。人間には皮膚や眼、脳、心臓、肝臓、胃、筋肉、骨、血管など臓器と呼ばれる器官や様々な特徴を持った組織から成り立っています。皮膚の組織には表皮と呼ばれる多くの細胞が密に積み重なった層があります。これらの細胞は体一面を覆い個体の外形を保つだけでなく、協力して水を通さないとか、簡単に壊れないとか、細菌の侵入を防ぐなどの機能があります。表皮はその下にある真皮と共に皮膚組織を形成し、さらにはその下層の皮下組織とともに皮膚の伸展性や弾力といった特性を作り出します。皮下組織には脂肪の細胞があったり、線維芽細胞が作り出す、コラーゲンなどの細胞外タンパクがネットワークを作って弾力のある強靱な組織を作っているのです。一方で組織を作らない細胞もあります。赤血球や白血球はどうでしょうか？これらは1 $\mu$ lの血液の中にそれぞれ、450万個、6000個存在しています。これらの細胞はバラバラで互いにくっついて組織を作ったりはしません。形態も皮膚の細胞とは明らかに違います。赤血球は血管の中を隅々まで移動し、体の末端まで酸素を配る役目があります。白血球の中で顆粒球は血管内をパトロールし細菌の感染のあるところを見つけては血管の壁を通り抜けて細菌を貪食する働きがあります。反対に筋肉の細胞は隣同士の細胞が複数融合して筋繊維を作ります。筋肉にとっては伸び縮みする能力が重要だからです。他にもいろいろあります。骨の細胞は周囲にコラーゲンを分泌するで鉄筋コンクリートのような硬い組織を作り出します。精子の細胞は活発に運動し卵子に到達しなければなりません。そのために他の細胞にはない鞭毛が生えています。消化管の細胞は栄養を吸収する機能に長けています。また、そこには逆に消化酵素やホルモンのような化学物質を分泌する機能を持った細胞もあります。体を構成する細胞はこのように分化しそれぞれ個性ある仕事をする一方で互いに協調し個体を作り上げているのです。



様々な細胞は独自の機能を発揮しますが、その仕組みはどうなっているのでしょうか。

例えば、赤血球は酸素を運ぶことが最大の仕事です。そのためにヘモグロビンという酸素を結合するタンパクをたくさん持っています。そのヘモグロビンは赤血球自身が合成しておかなければなりません。他の細胞が作ったタンパクを取り込むというわけにはいかないからです。タンパクというのはアミノ酸が多数連なった巨大分子(ポリペプチド)ですから、これを合成するには多くのアミノ酸を決められた順序通りにつなぎ合わせる必要があります。ヘモグロビン特有のアミノ酸の配列(一次構造と言います)の情報は赤血球の前身である赤芽球自身が核の中に有しており、その情報を元に細胞外からアミノ酸を供給を受けそれを材料として合成するのです。成人のヘモグロビンは $\alpha$ グロビタンパク( $\alpha$ 鎖とも言う)と $\beta$ グロビタンパク( $\beta$ 鎖)が1対1で組み合わさったものです。これをヘテロダイマーと言います。従って、 $\alpha$ ・ $\beta$ 両グロビタンパクを合成しなくてはなりません。赤芽球の時に核の中にあるこれらのタンパクの情報をもとに多くのヘモグロビンを合成したあと、赤芽球は核を失い赤血球へと変身するのです。核を捨て去って身軽になった赤血球はひたすら寿命がつきるまで酸素を運搬する仕事に従事します。そんな赤血球が私達の血液1mlの中に40-50億個あるのです。

膵臓のランゲルハンス島にある $\beta$ 細胞ではインスリンを合成し細胞外へと分泌します。つまりこの細胞はインスリンの一次構造の情報を持っているということです。しかし、この細胞がヘモグロビンを作ることはありません。では膵臓の $\beta$ 細胞はグロビタンパクの情報を持っていないのでしょうか？精子は極めてユニークな細胞です。精子は周囲からエネルギーの供給を受けることなくひたすら動き回ります。ノーブレスでめいっぱい泳ぐようなものです。そのためにミトコンドリアがたくさん詰まっています。そして頭部には核(DNA・染色質)が詰まっています。ですが、精子細胞がインスリンを作るとは聞いたことがありません。まして、グロビタンパクも作りません。では精子はヘモグロビンやインスリンの一次構造の情報を持っていないのでしょうか？卵子も同様ですがどうでしょうか？もしこれら精子や卵子に特定のタンパクの情報がなければ、この卵子と精子の受精卵に由来する個体では将来赤血球に分化した細胞で、いつの時点でどの様にしてヘモグロビタンパクの情報を獲得するのでしょうか？インスリンの情報は分化の過程で $\beta$ 細胞中に合成されるのでしょうか？合成されるとした何をもとに合成されるのでしょうか？

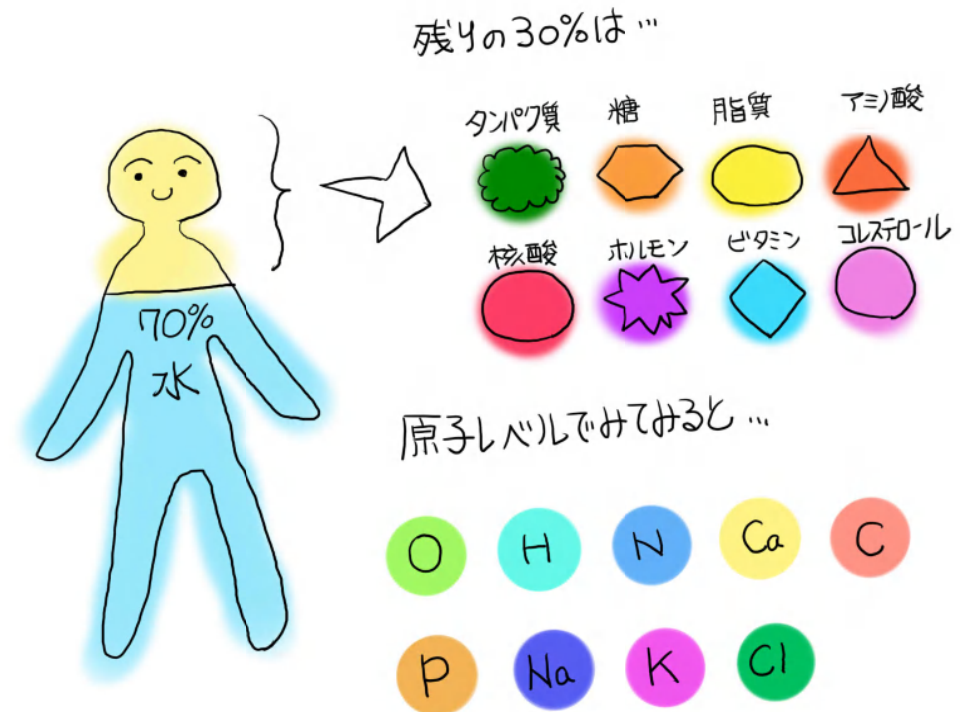




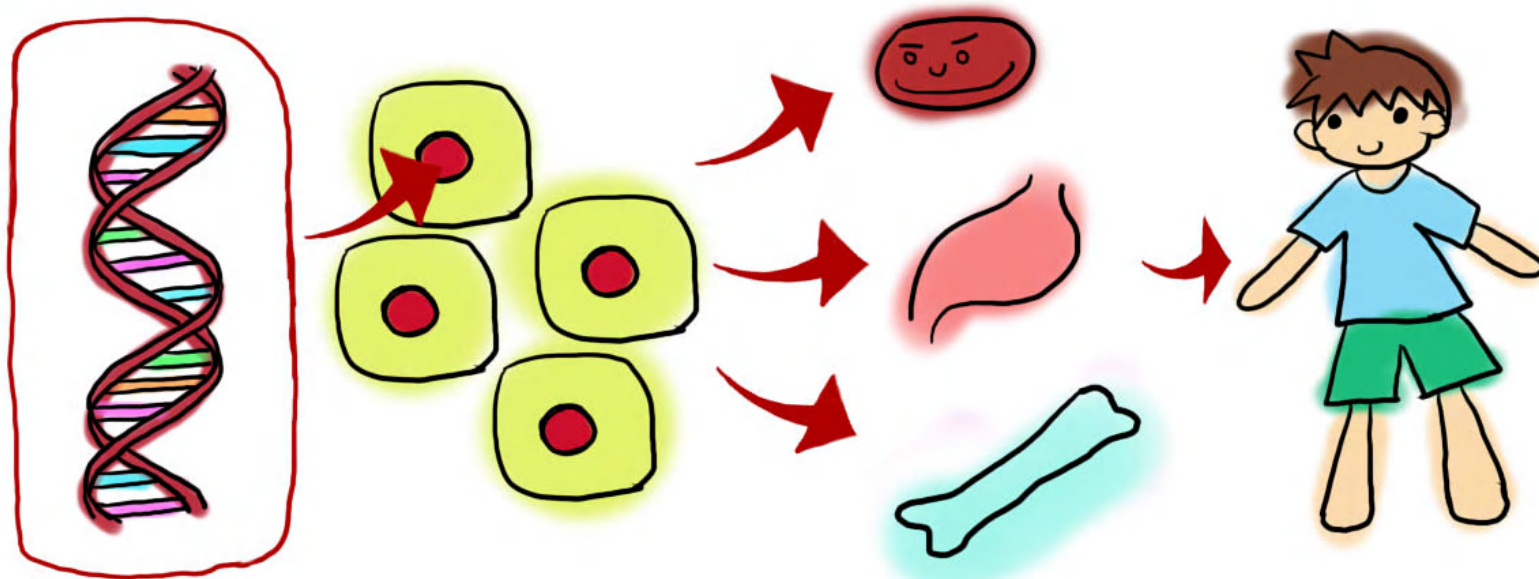
ヒトのからだは全て化学物質から成り立っています。全体で見ると70%が水で、他にタンパク質、アミノ酸、ビタミン、ホルモン、糖、核酸、コレステロール、脂質など。原子レベルでは、酸素、水素、炭素、窒素、カルシウム、リン、ナトリウム、塩素、カリウム、等です。細胞1つ1つでも同じことです。

これらの化学物質は水のような単純な化合物やナトリウムイオンなどの分子量の小さいものから、タンパク質、核酸など巨大分子まで様々ですが、大きく分けて

- ①細胞膜を作ったり、細胞内で細胞及び小器官を形作りその構造を維持するもの、
  - ②細胞内でエネルギーを供給するもの、
  - ③様々な化学反応を行うもの、
  - ④細胞内で化学反応の材料となるもの、
  - ⑤合成産物として分泌されるもの、
  - ⑥細胞内の環境を維持するためのもの、
  - ⑦細胞内で情報を貯蔵するものなどに分類されます。
- その中で、情報を貯蔵しているものが核酸です。



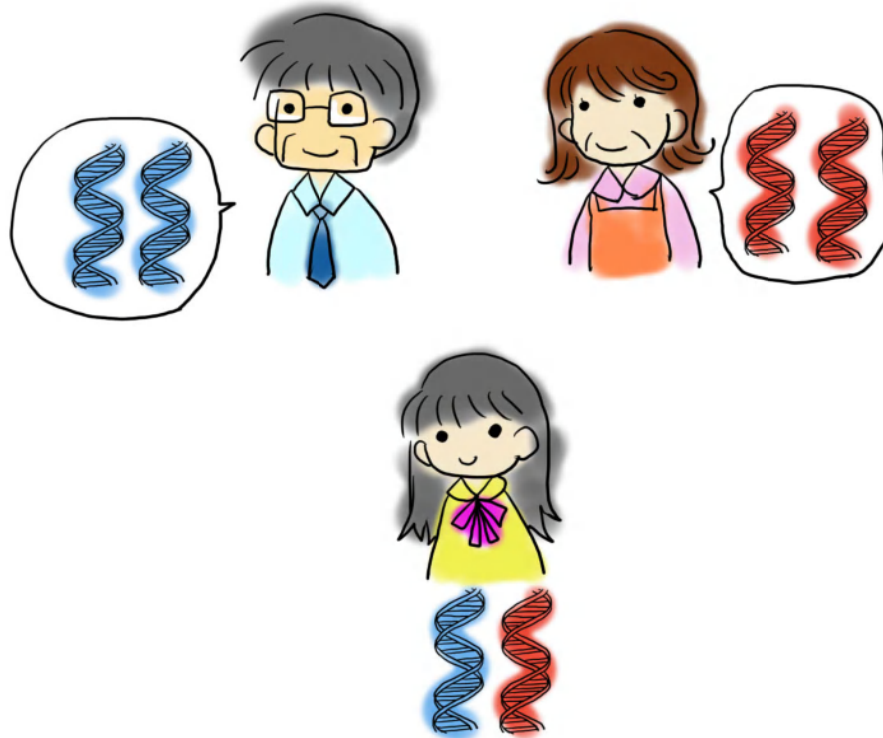
ヒトをはじめ殆どの高等生物ではデオキシヌクレオシドが無数につながった(重合した)DNAと呼ばれる核酸の巨大分子が情報の貯蔵媒体にあたります。これが核酸と呼ばれるのは真核生物で核の中に存在するからです。(例外はミトコンドリアや葉緑体にある核酸です)。DNAにはその生物が必要とする全ての情報が書き込まれています。この情報は全てが正確に複製され、細胞分裂の際にその娘細胞へと受け継がれます。また、配偶子である精子や卵子にも受け継がれます。その意味で遺伝情報と呼ばれます。この遺伝情報が書き込まれたDNA全体をさしてゲノムと呼びます。ゲノムは細胞から細胞へ、そして配偶子を通して親から子へ受け継がれます。個体の出発点である受精卵が持つゲノムは正確に複製されてその個体の全ての細胞が保有するのです。その中には任意の細胞で必要とされるタンパク質の一次構造の情報が書き込まれています。すなわち、赤芽球の細胞も、膵臓の細胞もヘモグロビンやインスリンをはじめありとあらゆるタンパクの一次構造の情報(構造遺伝子と呼びます)が書き込まれたDNAを持っているのです。このゲノムDNAのなかのタンパク質の一次構造の情報がある部分を私たちは構造遺伝子と呼んでいます。細胞はそれぞれの機能を発揮するために必要なタンパク質に対応する遺伝子をゲノムの中から選択して合成作業を行っているのです。



いろいろな‘遺伝’は親から受け継いだゲノムの存在証明とも言えます。

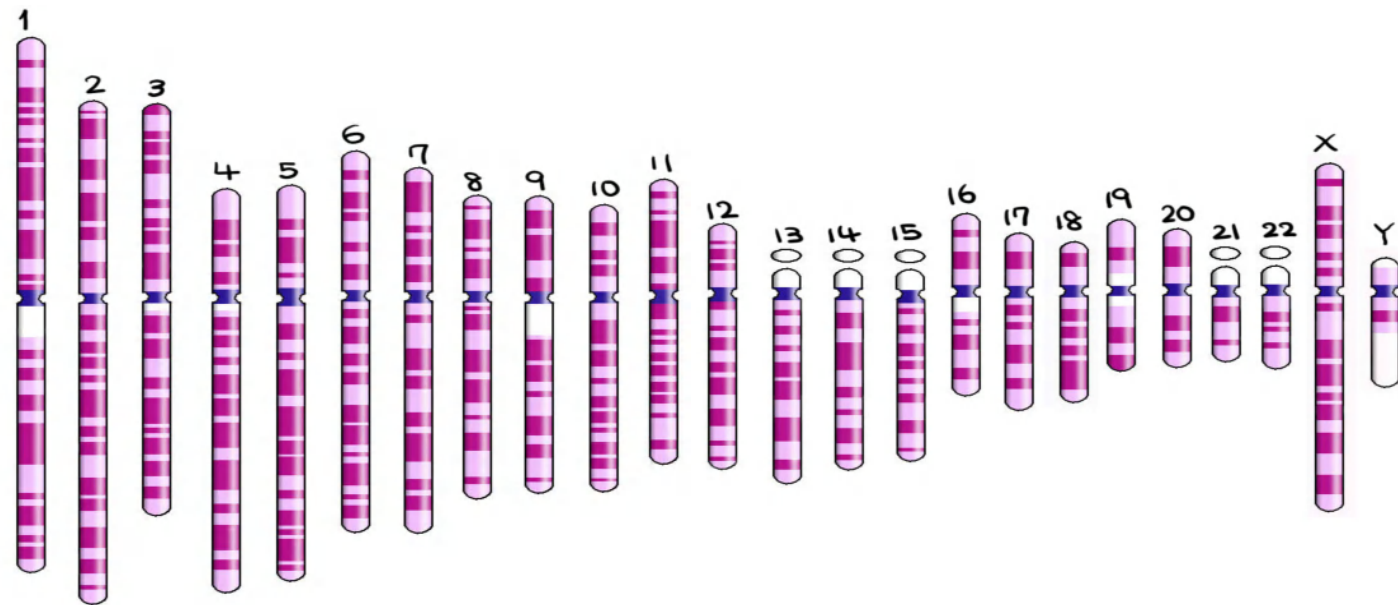
私たちは両親からいろいろな身体の特徴を受け継ぎます。顔の形、血液型、体質など様々です。また、疾患も同じように受け継がれることがあります。このように両親の特徴がその子に同じように現れることを‘遺伝する’とよく言います。私たちのような多細胞生物は全て1つの受精卵からスタートします。受精卵は父の精子が母の卵子に受精したものですから、それぞれの持つゲノムを1セットずつもらうことになります。それが2セットとも代々細胞分裂の度にコピーされますから全ての細胞で同じように父由来のゲノムと母由来のゲノムが共存しているのです。無数の細胞の

総和である個体の特徴は個々の細胞の特徴に依存します。個々の細胞の特徴はそれが作り出すタンパクなどによって決まりますから、その設計図とも言える遺伝子に個人差があれば、それが全く同様に受け継がれる道理です。ただし、受精の時点で父と母の両方から遺伝子を受け継ぐので全くどちらか一方に似るのではなく両親の特徴がそれぞれに、あるいは合わさった形で、あるいはうち消しあって現れてくるのです。このような形で規定される様々な性質を形質といい、それが個体に現れた形を表現型といいます。両親とその子の表現形を通して遺伝の仕組みを学んでいくことにしましょう。



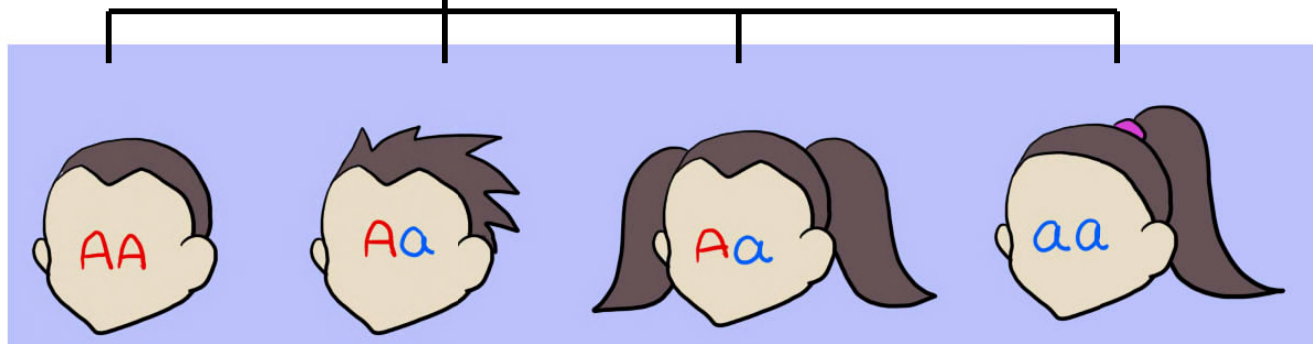
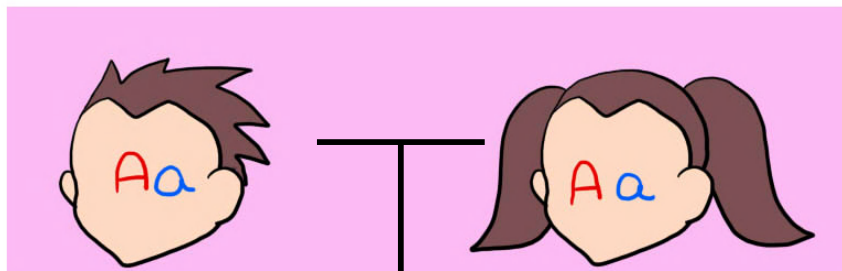
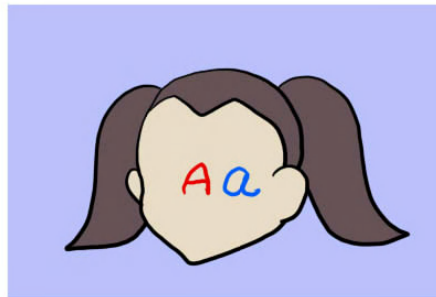
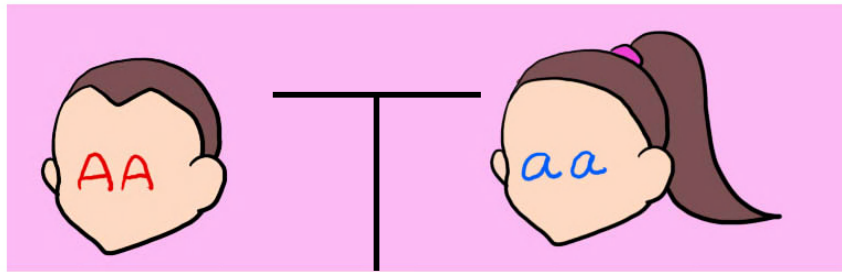
ゲノムは2セットある。

1950年代の研究で、ヒトの細胞には46本の染色体があることがわかりました。この46本は22対の常染色体と1対のXYの性染色体からなっています。男性では44本の常染色体とXY。女性では44本の常染色体と2本のX染色体があります。これは1組22本の常染色体とXあるいはY染色体を持った精子と22本の常染色体とX染色体1本を持った卵子が受精した結果です。配偶子が持つワンセットのゲノムはこの22本の常染色体と1本の性染色体に分かれて受け継がれます。従って全ての遺伝子を1コピー持っているのです。このようなステータスをハプロイド(一倍体)と言います。ハプロイドである配偶子が受精すると全ての遺伝子が2コピーずつそろいます。このような状態をディプロイド(二倍体)と言います。ヒトは二倍体なのです。細かいことを言うと、このような言い方は多少概念的であって、精子はハプロイドですが、Xを持つかYを持つかで違います。また一概にヒトハプロイドあたりのゲノム等という言い方をするときには22本の常染色体とXとY 1つずつにあるゲノムということになります。そんな染色体構成を持った細胞はそうそうありませんが... おわかりかと思いますが、ゲノムDNAはこれら24種類の染色体に分かれて存在しているのです。アバウトに言うとディプロイドである我々の細胞は全ての遺伝情報(男性では性染色体にあるものを除かなければなりません)を2セット持っているのです。

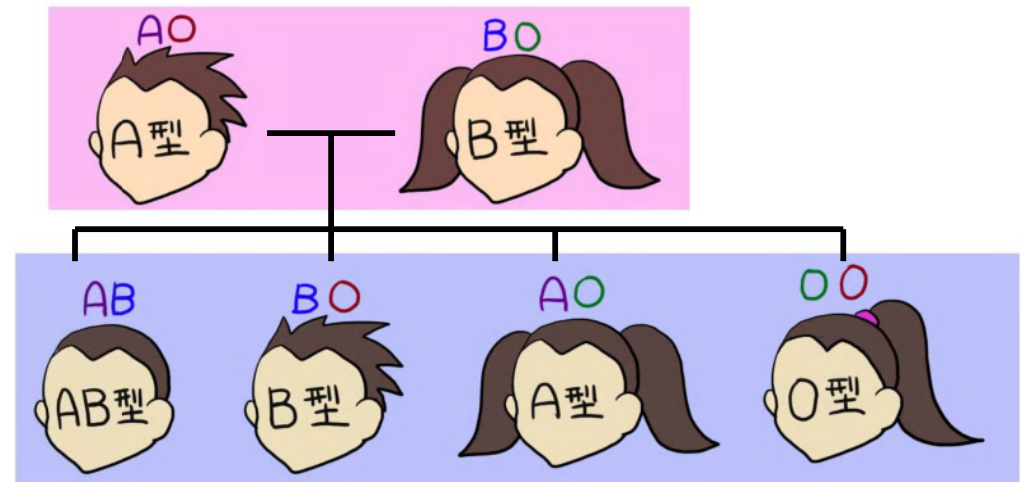
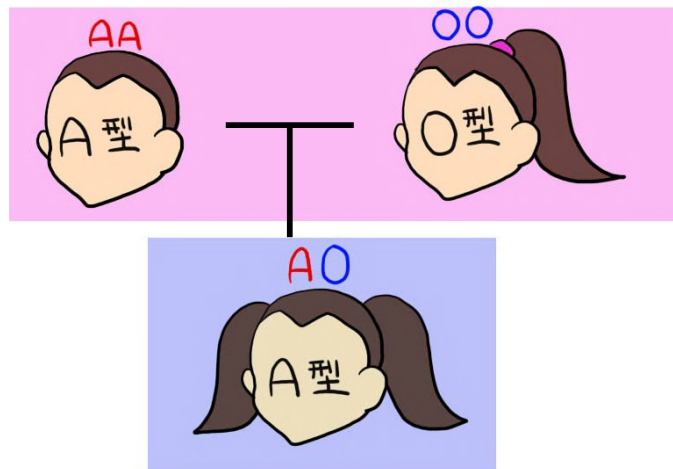


ゲノムが2セットあるということはとりもなおさず、遺伝子も性染色体上にあるものを除くと全て2セットすなわちペアで存在するということになります。

遺伝子とかゲノムの研究がされる前から遺伝の仕組みについては考えられてきました。親と子がなぜ似るのかと言う素朴な疑問からです。例えば‘富士額’と言うのがあります。額の髪の毛の生え際の特徴です。富士額の人がいる一方でそうでない一直線の生え際の人もあります。この額の髪の毛の生え際と言う形質については2つの事実が知られています。①ある人が富士額であれば、その両親のどちらかが富士額である。②両親が共に富士額でなければ、その子供も富士額ではない。賢明な読者はおわかりかと思いますが、メンデルの遺伝の法則を頭に浮かべられますか？額の髪の毛の生え方という形質についてメンデル遺伝の法則が成り立つということがわかります。人間は実験材料ではありませんから、純系を作ったり戻し交配をすることはできません。しかし、十分な家系調査を行えばそこにメンデル遺伝の法則があることが理解されます。すなわち富士額はそうでない額に対して優性なのです。このような形質を規定する遺伝子(正確には対立遺伝子:アレルと言います)Aを想定し、その遺伝子について劣性の対立遺伝子aを規定します。メンデル遺伝ではアレルの組み合わせ(遺伝型)がAA, Aaだと富士額の表現型をとり、aaの場合のみ富士額でない表現型をとるとされますね。これを優性の法則と言います(ご存じでしたよね)。また、AAの遺伝型を持ったヒトとaaの遺伝型を持ったヒトが子供を作るとその子の表現形の比は富士額3:そうでない額1になります。これを分離の法則と言います。(思い出したでしょうか?)メンデル遺伝の法則は3つありもう一つは独立の法則です。これと別個の形質、たとえば耳たぶの形の個人差いわゆる福耳かそうでないかです。これにはいい英語表現があります。free ear lobeとattached ear lobeです。free ear lobeはattached ear lobeに対し優性であることが知られています。独立の法則は額の生え際の形と耳たぶの形態の遺伝には全く関連がないことを示すものです。富士額だからと言って必ずしも福耳ではないということです。そんなものは当然と思うでしょうが、これを独立の法則といい、通常は任意の2つの形質に対応する遺伝子は連鎖していないのでこれが成立します。



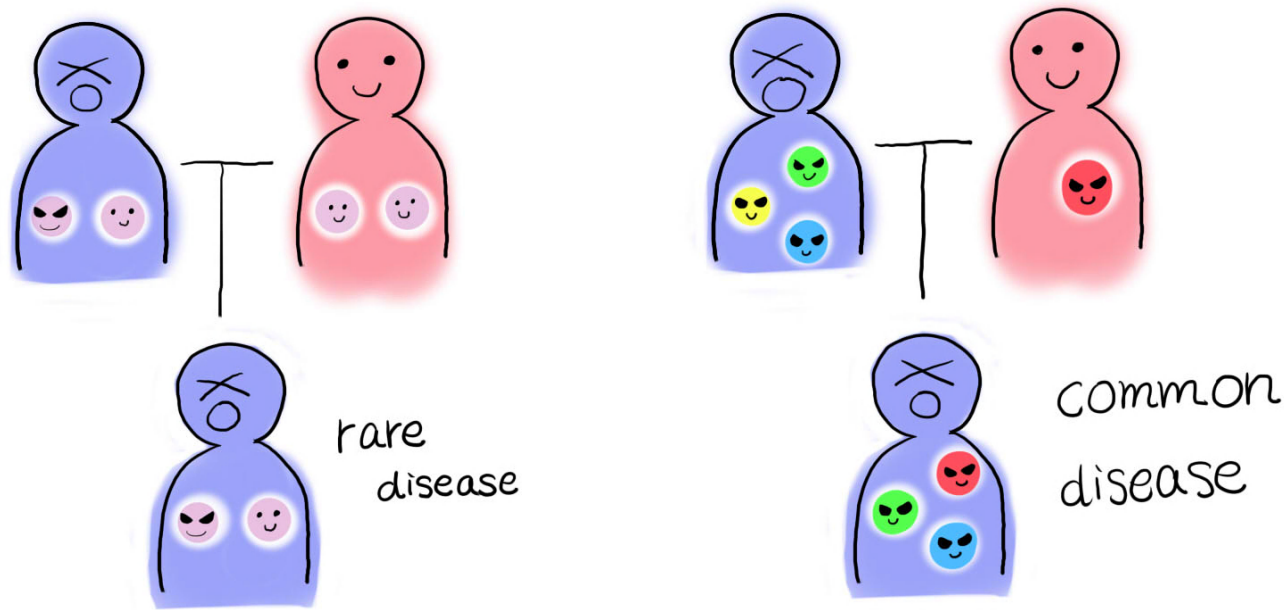
メンデルの遺伝の法則は私たちの持つ様々な形質の遺伝に適応されます。耳垢の性質しかり、血液型しかりです。例えばABO血液型を考えてみましょう。私達の血液型はA型、B型、AB型、それにO型です。これらの型は赤血球の細胞表面にあるタンパク質の違いに基づきます。A型のヒトにはA型タンパク(医学的にはA抗原と言います)、B型のヒトはB型タンパク、AB型のヒトにはその両方がみられますが、O型のヒトではこの種のタンパクはありません。さてこれは、A型タンパクとB型タンパクが別々の遺伝子でコードされているのでしょうか？ そうだとするとAB型のヒトとO型のヒトの子供はどうなるでしょう？ A型、B型共に独立していますから、その子の最低1/4はAB型になります。場合によっては全てがAB型になることもあり得ます。ですが、実際はAB型とO型の夫婦の子供がAB型になることは殆どありません。これは1つの遺伝子がA型タンパクとB型タンパクのどちらかをコードしているためです。そのどちらに対しても何もコードしていないアレルがあります。そこで、遺伝子のコードするタンパクをA,B,O(何もコードしない)で表すと、AA, AO, BB, BO, AB, OOのタイプが考えられます。AAのヒトもAOのヒトも作るタンパクはA型タンパクです。これらのヒトはA型になります。BB, BOのヒトはB型タンパクを作りB型、OOのヒトは何も作れないのでO型。ABのヒトはA型・B型のタンパクをそれぞれ作るのでAB型になります。AとBの間に優性・劣性の関係はないのです。これを複対立遺伝子と言います。そうするとAB型のヒトとO型のヒトは遺伝型でいうとAB, OOとなりますから、その子の遺伝型はAOかBOかの2通りでAB型はできない道理なのです。



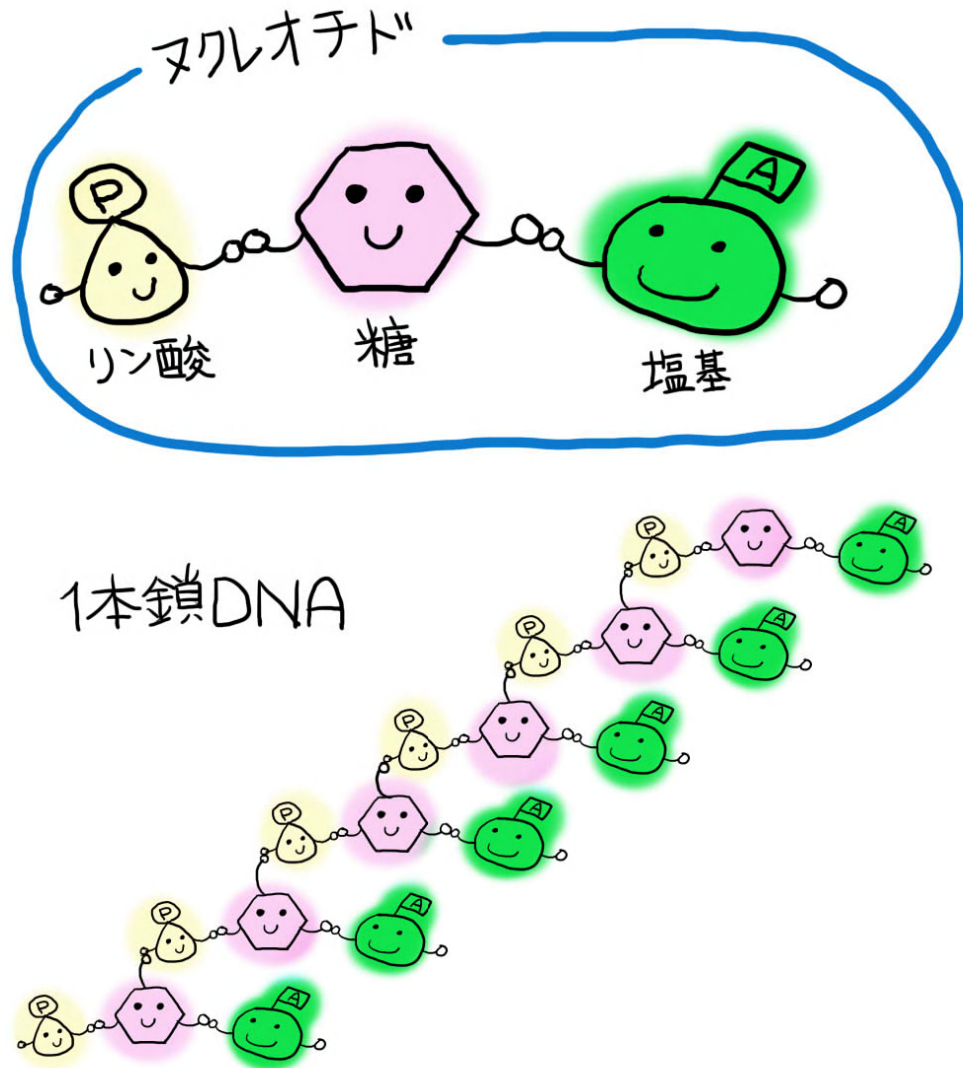
遺伝性の病気についてもメンデル遺伝の法則が適応されます。

ただし、その多くがレアディゼーズrare diseaseと言って比較的稀な病気です。例えば筋ジストロフィー症や血友病、先天性副腎皮質過形成、ハンチントン舞蹈病などと言った疾患です。これらの疾患はメンデル遺伝病と言われひとりで数万種類知られていますが、その全てが稀なものばかりです。これらの疾患はその遺伝のしかたから常染色体優性遺伝病、常染色体劣性遺伝病、X連鎖優性遺伝病、X連鎖劣性遺伝病に分類されます。

一方、癌や糖尿病、高血圧、精神病など比較的よくある病気はrare diseaseに対し、common diseaseと呼ばれます。これらの多くにはメンデル遺伝の法則には従わないながらも、何らかの遺伝傾向があることは否定できません。これらの多くが特定の遺伝子1つで疾患が規定されるのではない複雑な病態だからです。このようなものを多因子遺伝病といいます。

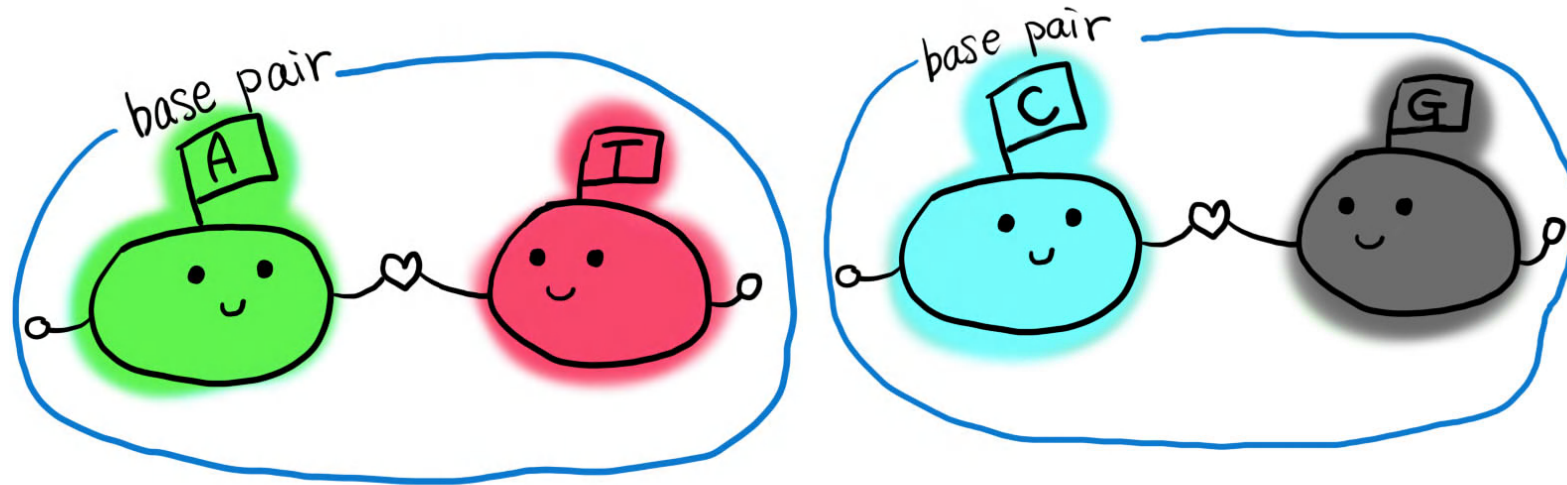




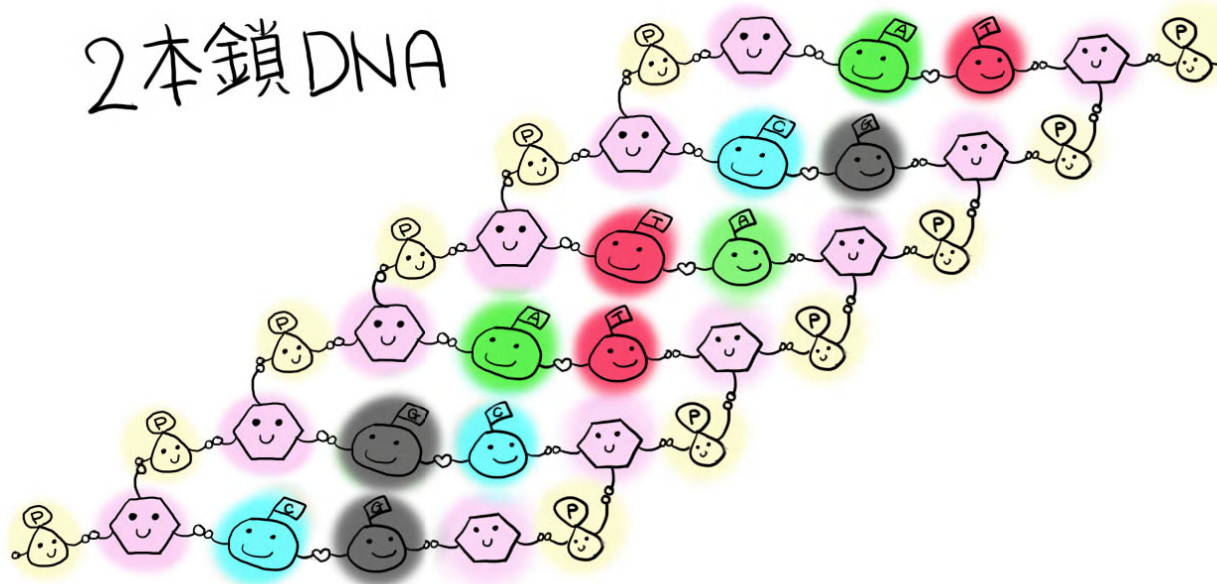


ではここで一度DNAと遺伝子とゲノムそれに染色体の関係について知識をまとめてみましょう。

DNAというのは化学物質の一種で、deoxyribonucleic acidの略です。で、どのものかという塩基と糖とリン酸が結合したヌクレオチドを1つの構成単位とし、それが多数つながったものです。ヒトではそれがもう一本の鎖と組み合わさって2本鎖DNAを形成するというのが大きな特徴です。この2本鎖DNAは塩基間に水素結合でペアを作ります。これをbase pair(塩基対)といいます。その数はDNAの大きさの単位としてよく用いられます。アデニンとチミン、グアニンとシトシンがそれぞれbase pairを作ります。これらの塩基は頭文字をとってA, T, G, Cと表記されます。DNAは互いに相補的な長大な塩基配列を持った巨大分子となり一本の染色体に1つの2本鎖DNA一分子が存在します。その平均的な大きさは、1.3億塩基対になります。



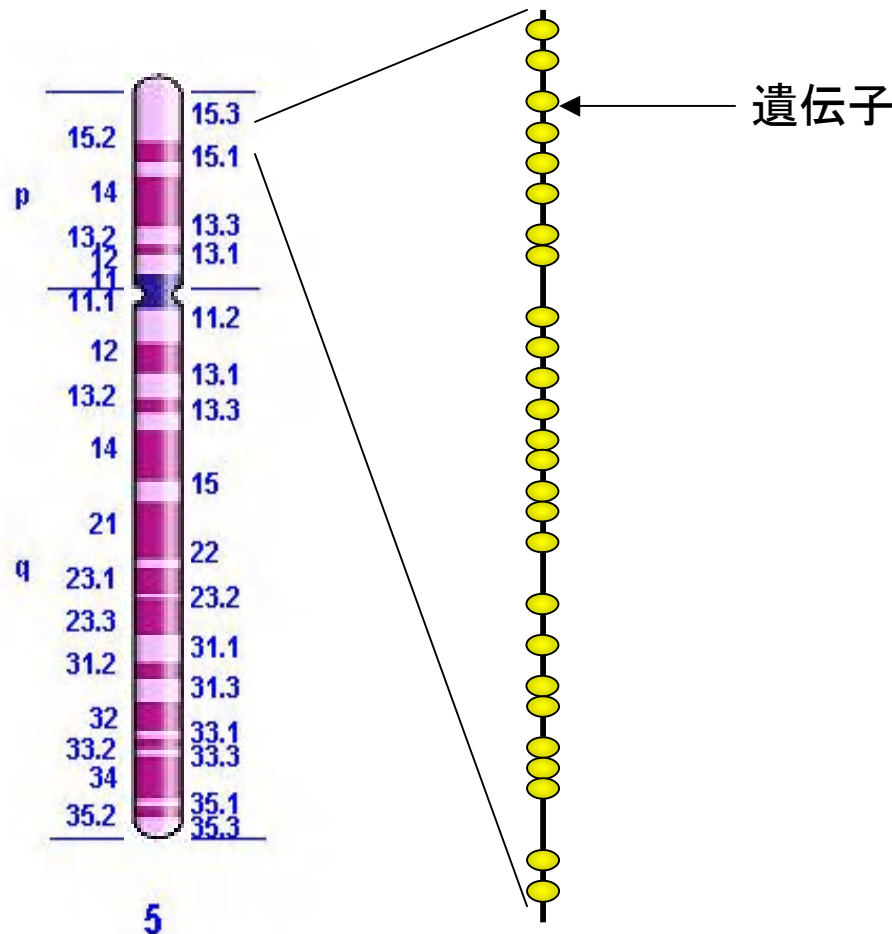
2本鎖DNA



染色体はこれらゲノムの乗り物と考えるといいでしょう。

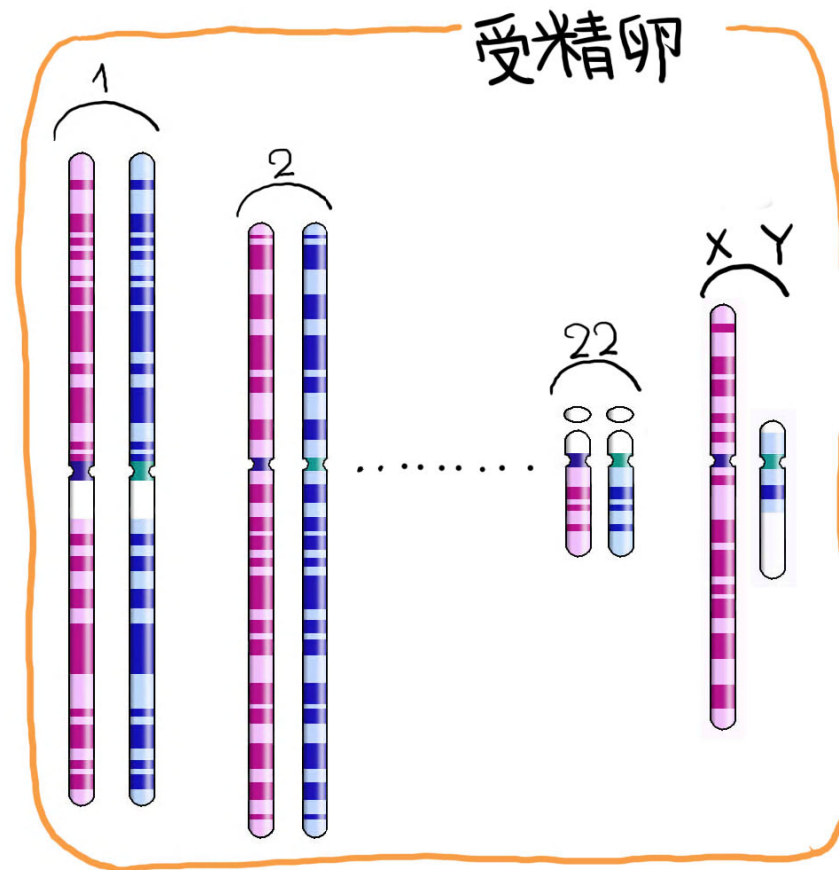
染色体は1本の長大な2本鎖DNAがヒストンという円盤形のタンパク質に巻き付く形でビーズ上に連なりそれが幾重にも巻き付いて構成される顕微鏡下で観察可能な構造物です。染色体はヒトではペアになっていますから、全く同じ形態をしたものが2つずつあります。これを相同染色体と言います。Gバンド染色をすると全く同様に縞模様が出現します。相同染色体では基本的にDNAの塩基配列は同じなのです。従ってその中に数百から数千の遺伝子がありますがその位置や順序も同一ですから、染色体上の縞模様(バンド)が遺伝子にとっての基本的な‘住所’となります。最近ではゲノムプロジェクトの成果として、遺伝子の位置が染色体の末端からのDNAの塩基番号で表示することが可能となりました。

## 5番染色体のバンド



受精後の細胞は全て父親と母親の配偶子に由来する染色体をペアで保持します。そこには同じ順序で同じ遺伝子が並んでいます。遺伝子も全てペアになっています。このペアになっている遺伝子を1つずつアレル(対立遺伝子)と呼びます。父方アレルとか母方アレルなどと呼びます。

常染色体上の遺伝子は一般に父方、母方共に同レベルの遺伝子産物(多くはポリペプチド)を産生します。

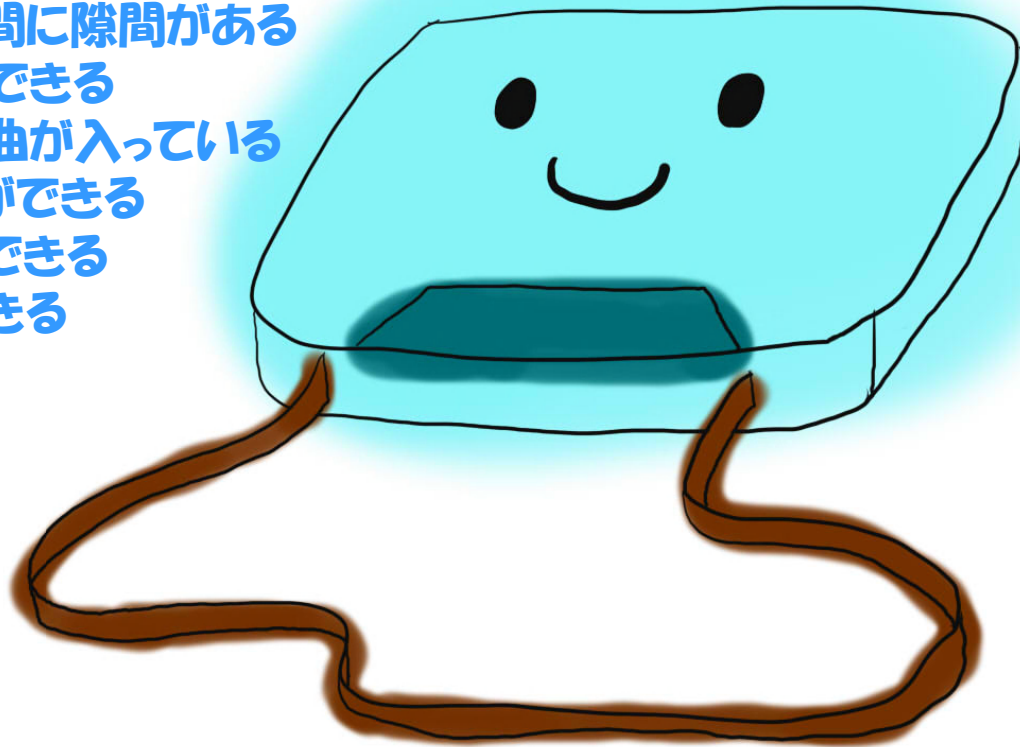


染色体とDNAと遺伝子の関係はカセットテープになぞらえるとわかりやすいでしょう。

カセットテープはアナログでもう時代遅れかも知れませんが、染色体の説明にはうってつけです。

## カセットテープの特徴

曲が順番に並んでいる  
曲と曲の間に隙間がある  
曲は再生できる  
裏面にも曲が入っている  
ダビングができる  
頭出しができる  
編集ができる



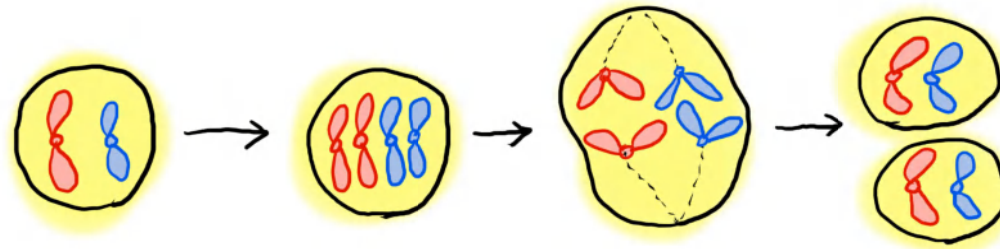
## 染色体/DNAの特徴

遺伝子が順番に並んでいる  
遺伝子の間に隙間がある  
遺伝子は発現される  
反対鎖にも遺伝子がある  
複製ができる  
目的の遺伝子が発現できる  
組み換えが起きる

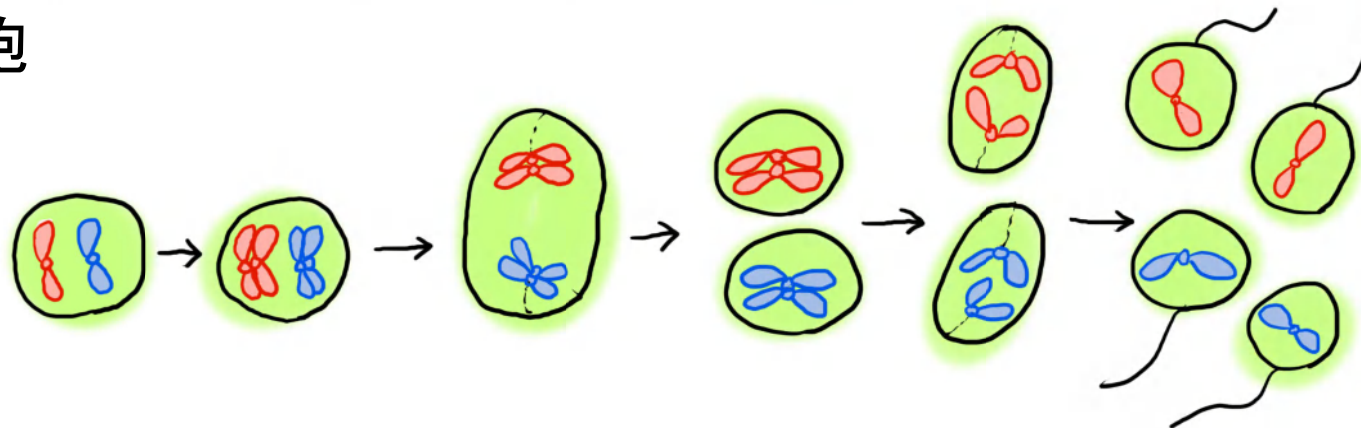
染色体のDNAは正確に複製され、子孫に伝えられます。

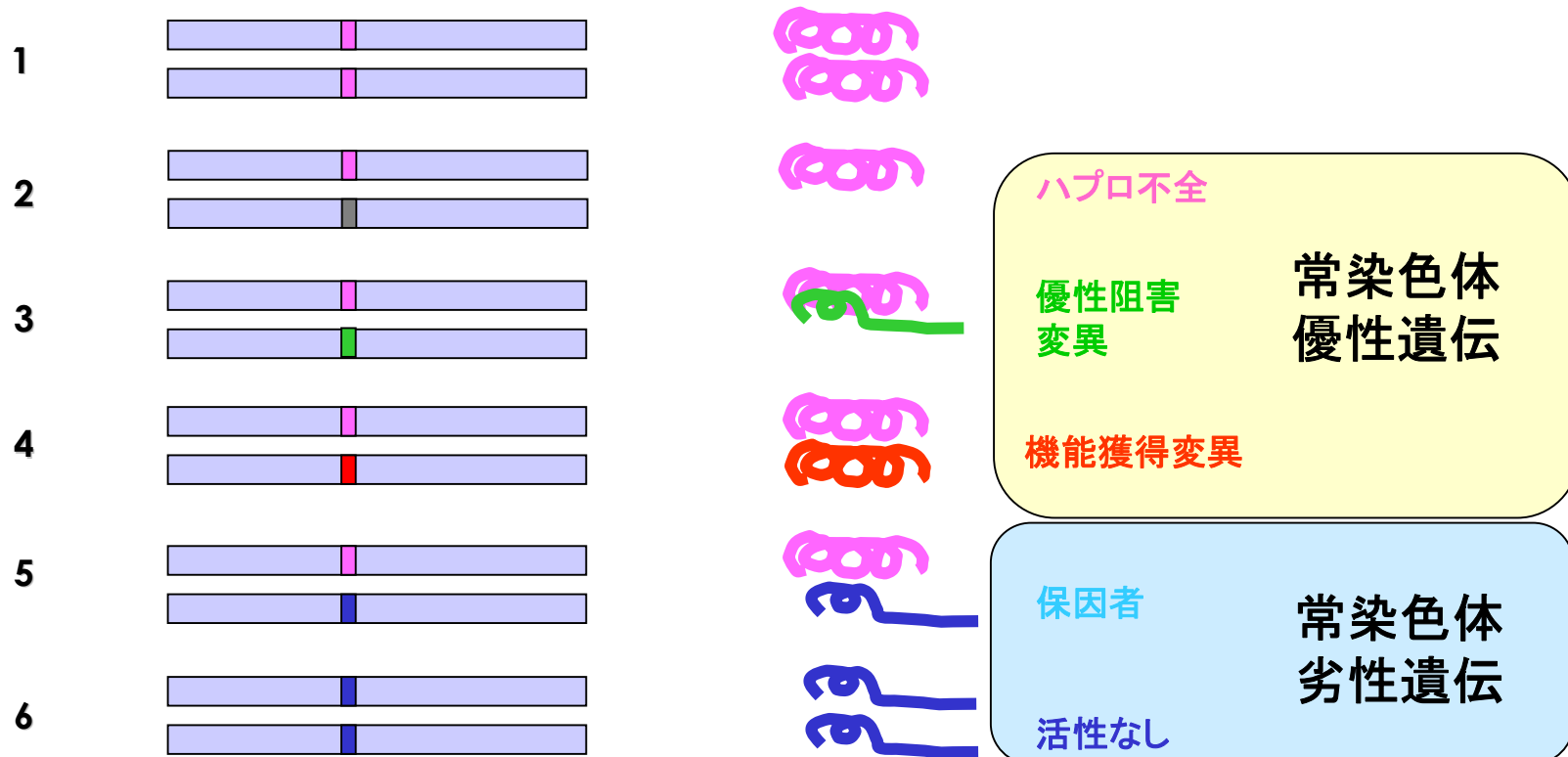
細胞が分裂する際にもとの細胞から娘細胞に同じゲノムを分配するためにそれぞれの染色体上のDNAが複製され細胞分裂の際に染色分体として対合し二つの娘細胞へ分かれていくのです。このような分裂を体細胞分裂と言います。これに対し、精子や卵子を作り出す際の細胞分裂を減数分裂と言います。ディプロイドである体細胞(精母細胞や卵母細胞)が染色体数を半減しハプロイドとなる分裂過程で、一度DNAを複製した後に二度の細胞分裂が引き続いて起こることが特徴です。ヒトでは一度目の細胞分裂(第一減数分裂)の時に相同染色体同士が対合しそれぞれの娘細胞に分離した後、二度目の際には染色分体が分離し配偶子を形成します。

## 体細胞



## 生殖細胞





遺伝子の働きが障害されるとできるタンパクにも問題が生じ病気の原因となります。

1) 正常ではそれぞれ正常のアレルから正常の機能を持ったタンパクが合成されます。 2) 一方の遺伝子が全く欠け(欠失)たり, 遺伝子産物を合成できないような異常が生じている状態です。 遺伝子産物は量が半減し, その結果病態が惹起される場合, これをハプロ不全といいます。 3) 一方の異常な遺伝子産物が正常な遺伝子産物の働きを阻害(優性阻害変異)したり, 4) それ自体で有害な機能を持つ場合病態が生じます。 5) 片方のアレル変異による異常な遺伝子産物があっても, 他方の正常なアレルからの遺伝子産物の働きのため見かけ上何も起こらなければ保因者となります。

6) 双方のアレルに異常があり, 正常な遺伝子産物が合成されなければ病態が生じます。

2) - 4) は常染色体優性遺伝病, 5), 6) は常染色体劣性遺伝病のモデルです。