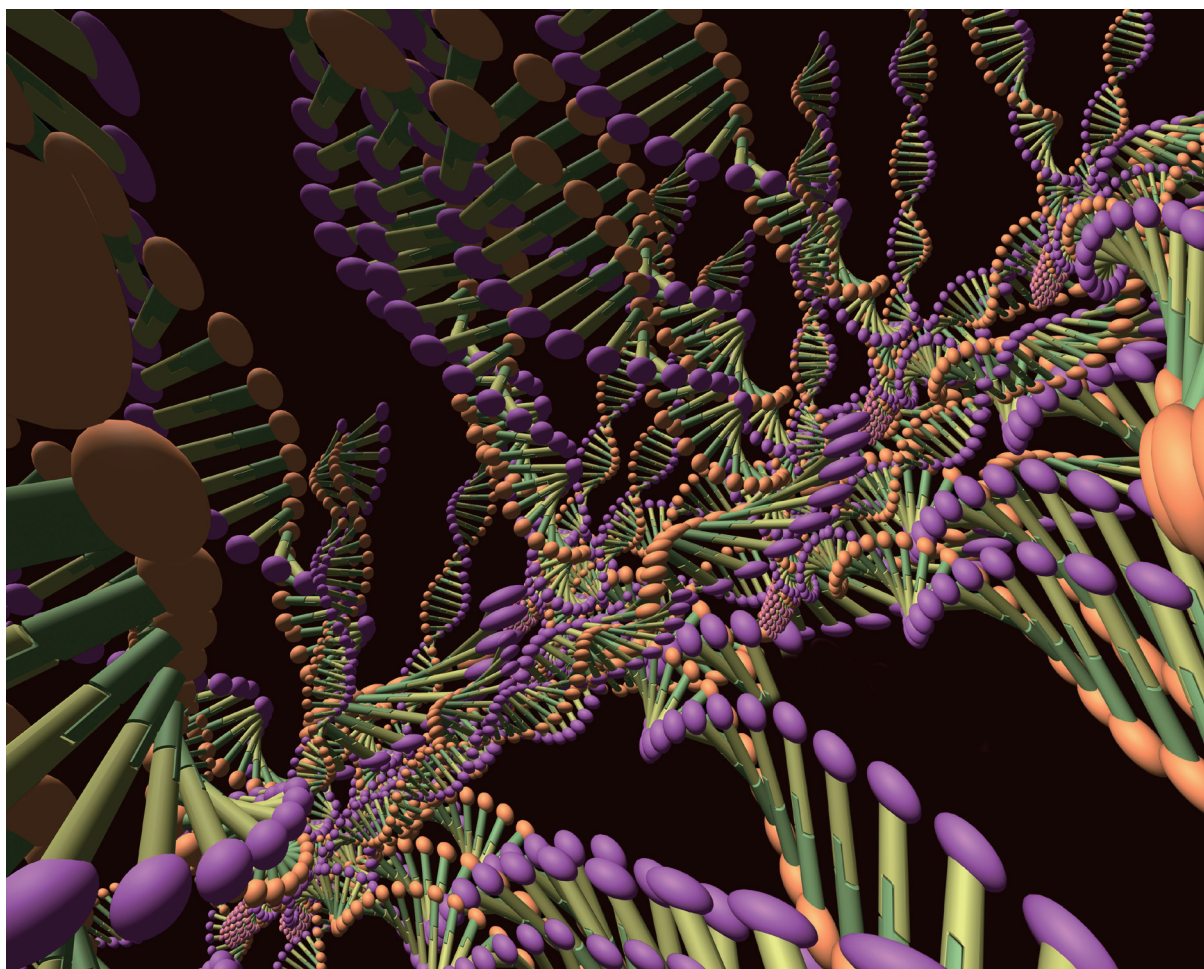


## 第25章 遺伝子の制御とゲノム

遺伝子の制御技術は、生命現象に対して革命をもたらしてきました。しかし、その知恵の多くは、生命が30億年のあいだに開発してきたものを人間が応用しているにすぎないのかもしれません。ここでは、遺伝子の制御とゲノムについてみてみましょう。



## 遺伝子発現の制御とは？

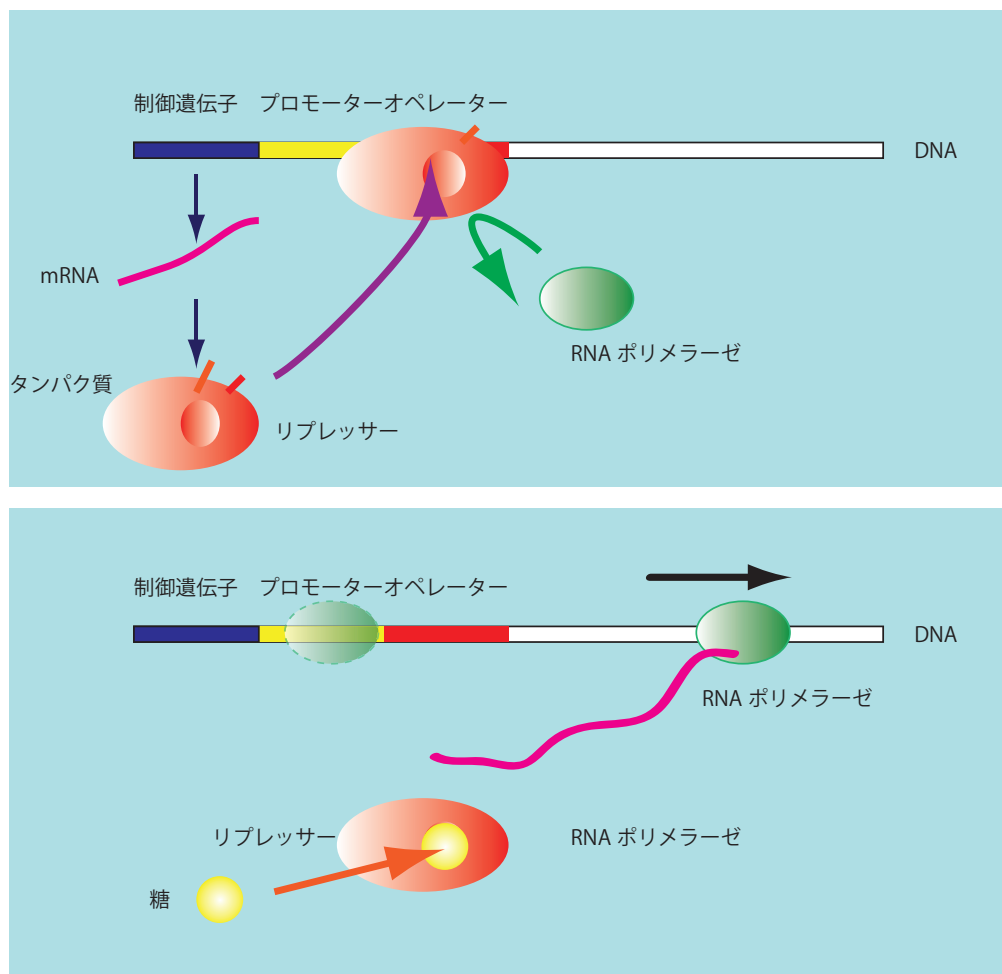
生命は、環境の変化に応じてタンパク質の生成を制御する必要があります。DNA がもしそのまま並んだままであれば、それから mRNA が作られ、タンパク質は作られ続けてしまいます。したがって、遺伝子発現の制御が必ずなされているのです。DNA からタンパク質にいたるプロセスを**遺伝子の発現**といいます。

大腸菌が消化酵素を出す仕組みで見てみましょう。大腸菌は、外部からの糖を検出すると、それに伴って糖の消化酵素を分泌します。これはどのようにして起こっているのでしょうか？

mRNA を作る酵素である RNA ポリメラーゼは細胞中を熱による乱雑な運動しながらプロモーターという領域に巡り会うと転写を始めます。あらかじめ制御遺伝子によって合成されたリプレッサーというタンパク質はプロモーターに隣接されたオペレーターという領域にくっついて RNA ポリメラーゼの進行を止めています。

外部からの糖が、このリプレッサーと結合すると、オペレーターとは結合できなくなるようになっていきます。そのため、RNA ポリメラーゼが mRNA を作り始めて、遺伝子が発現されるのです。

真核生物では、もう少し複雑な構造をしていますが、基本的には同様です。このような転写の制御にかかわる部分を**転写因子**といいます。



## クローン技術

多細胞生物では細胞は様々な形と機能をしています。しかし、それぞれの遺伝子は元の遺伝子と同じです。つまり、それぞれの細胞では、その遺伝情報の制御が行われているために別々々の機能をもっているのです。

細胞の遺伝子が同じ役割を持っていると言うことは、大人の生体の遺伝子を、卵子に移植すると、元の個体と同じ遺伝情報を持った個体ができることを意味しています。このようにして、元と同じ遺伝子を持つ生物を**クローン**と呼びます。

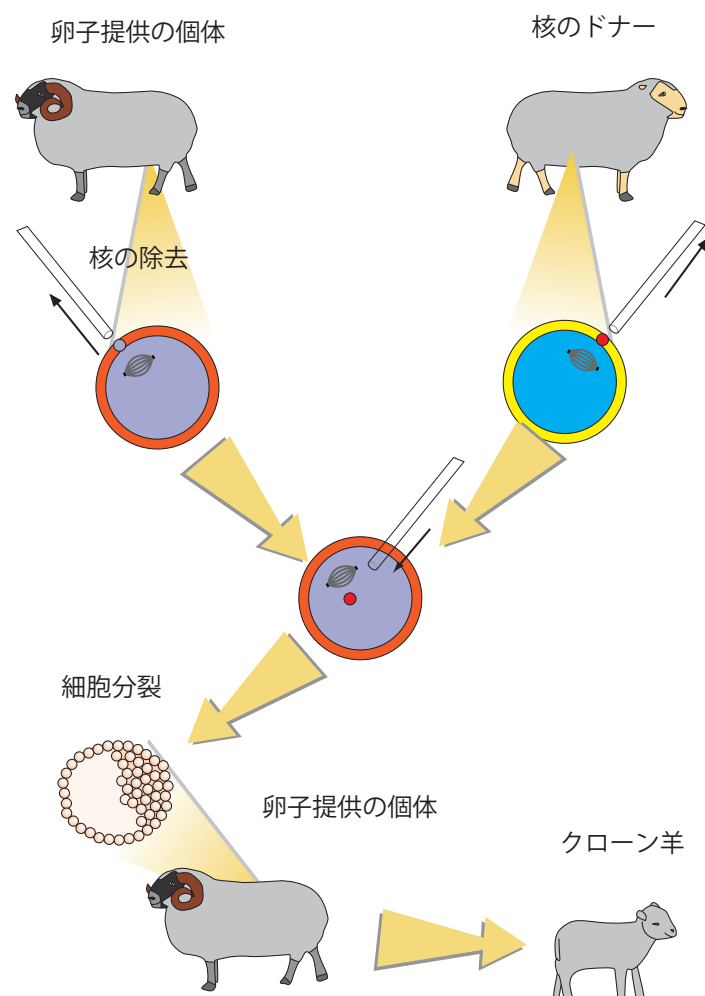
1996年にキャンベルらによってヒツジのクローン、ドリーが作られました。現在も改良が加えられています。

クローン技術の一つに体細胞核移植があります。母胎を提供する羊の卵子から核を抜き取り、代わりに大人の羊の細胞核を移植します。そしてそれが分裂を始めたところで、母胎に戻すとドナーのクローンが誕生します。

クローン技術は、猫や牛、馬、豚などにも使われており、これから活用が始まるでしょう。

この技術は人間にも使えることが推測されています。実際に幾つかの国で試みられ、細胞分裂までさせた例はありますが、母胎に戻されることはありませんでした。

クローン技術では、実際には多くの障害があることが知られています。クローンでは、細胞分裂して成長できる細胞の比率はごくわずかです。しかも、生まれてきた個体の多くは短命です。この面からも、人間のクローンは非常に大きなリスクがあり、倫理的問題もあるのです。クローンの是非に関する議論はまだ当分続くでしょう。



## ES 細胞 ,iPS 細胞とは？

人間は、基本的には一つの細胞が分化して、様々な細胞を作ります。つまり、遺伝子の制御により細胞が分化していくのです。このため、発生初期段階の細胞である **ES 細胞** とは、その後遺伝子の発現の制御によりいかなる細胞に変わる能力があるのです。通常の細胞では、分裂の回数は限られていますが、生殖細胞にはその制限がありません。ほぼ無限に増殖させることができるのです。もし、こうした変化を制御できる技術を発見したら、機能不全の器官の修復に利用できます。このため、心臓病患者のために心筋細胞にしたりするなどの再生医療への応用が期待されるのです。しかし、ES 細胞は受精卵から採取されるため、倫理的な問題もあります。

一方、人間の皮膚の細胞など分化してしまった細胞から、万能細胞を作る研究も行われています。いったん分化して発現の止まった細胞に、転写因子を導入して遺伝子を発現させた細胞を **iPS 細胞** と言います。京都大学山中伸弥らのグループは、マウスの iPS 細胞の作成に成功しました。そして、2007 年に京都大学の山中伸弥らのグループと、ジェームズ・トムソンらのグループが、人の iPS 細胞の作成に成功しました。

ただし、現在の方法ではガン化する可能性が高いことが指摘されています。その一つの原因がその方法にあります。転写因子を遺伝子に挿入するのにレトロウイルスを利用します。このとき、転写因子が必要な箇所以外にも導入されてしまいます。このため、異常な増殖を起こす細胞も出てきてしまうものと思われます。

現在、様々な困難があるにもかかわらず、ES 細胞や iPS 細胞は非常に利用価値の高い技術になることが期待され、今後の研究も楽しみです。



## 癌は細胞分裂の制御遺伝子の変異から始まる

通常の細胞は、増殖が制御されており各部分に応じて細胞の増殖の周期が決まっています。しかし、この増殖の周期よりも速く増殖を繰り返してしまう細胞が癌です。これは遺伝子を引き起こす遺伝子が突然変異によってできることによって起こります。癌を引き起こす遺伝子を**ガン遺伝子**と言います。

1911年に鶏にガンを引き起こすウイルスがいることが発見されました。これは、ウイルスが鶏にガン遺伝子を挿入することによって引き起こされると予想されました。1976年にアメリカの分子生物学たちが、鶏にガンを引き起こすウイルスが、元の鶏の遺伝子と少しだけ違う遺伝子を持っていることを見つけました。つまり、元から少しの変化でガン遺伝子となる遺伝子が、鶏の中に備わっているのです。このような少しの変化でガン遺伝子となる遺伝子をがん原遺伝子と言います。これは、他の多くの動物にも見られました。この発見以来、人間の遺伝子でもがん原遺伝子が多数発見され、その多くは細胞の成長を刺激する、成長因子に関係しています。もしそれらが正常に働いていれば、正常な細胞分裂をしますが、それらに異変があると、制御されない増殖を始めます。このような増殖遺伝子に ras と呼ばれるものがあります。これは、外からの情報によって細胞の増殖時を知らせる役割をしているタンパク質を作る遺伝子です。この ras に異常があると、外部からの信号がないときにも、細胞の増殖を知らせて増殖をさせます。

また細胞には、細胞の増殖を止めるタンパク質があることが知られています。つまり、細胞が異常に増殖すると、このガンを抑制する遺伝子が働き、細胞の増殖を止めるタンパク質を作り出すのです。このような遺伝子を**ガン抑制遺伝子**と言います。ガンが起こるのは、癌抑制遺伝子にも突然変異がある場合です。ガン遺伝子は、車においてアクセルであり、この癌抑制遺伝子は、車のブレーキに相当します。車では、アクセルとブレーキが壊れると暴走を始めます。ガンも同様です。

この癌抑制遺伝子としては p53 と呼ばれるものがあります。この遺伝子は、転写因子を生成する遺伝子で、正常な場合、増殖した細胞からの信号を受けて、転写因子が働きブレーキをかけるためにタンパク質を生成します。しかし、この転写因子に異常を来すと、外からの信号を受け付けなくなり、ガンを抑制するタンパク質を生成できなくなります。

この ras と p53 は多くのガンで変異が見られます。たとえば、人間のガンでは、約 30% のガンで ras に変異が見られ、p53 にいたっては、50 パーセント以上のガンで変異が見られるのです。

## ガンには多数の遺伝子の変異が関係している

日本人では、男性の3人に1人、女性の4人に一人がガンで死亡しています。おそらく、皆さんも親族や知り合いでガンで亡くなったかたを知っているでしょう。ガンの進行は通常次のようにして怒ります。まず細胞の一部が増殖を開始し、少しだけ盛り上がります。このときには、ガン遺伝子が発現しています。次に、細胞の増殖によりポリープなどの腫瘍ができます。このときには、癌抑制遺伝子の一つが変異してしまった状態です。しかし、癌抑制遺伝子には幾つかあり、一つの癌抑制遺伝子の変異だけではガンにはなりません。これが良性腫瘍の状態です。実はこの状態は比較的多くの人に見られるのです。ガンが増殖するためには、このあとさらに幾つかの遺伝子の変異が必要となります。まず、もう一つの癌抑制遺伝子を壊す必要があります。また、ガンが増殖すると腫瘍内部の細胞には血液が行き渡らなくなるため増殖しなくなります。このため、ガンが毛細血管を出して腫瘍内部の細胞にまで栄養を行き渡らせなければなりません。このためにも変異が必要です。また通常の遺伝子は、増殖回数に制限があるのでこれにも変異が必要となります。

このように、ガンになるためには様々な遺伝子に変異が必要となるのです。

また、遺伝により、特定のガン遺伝子が引き継がれるため、遺伝的にガンになる確率が高くなる場合があります。たとえば、BRCA1 と呼ばれる遺伝子に変異がある場合、60パーセント以上の確率で、50歳前までに乳ガンを発病してしまいます。

## 形質転換とは？

1928年に、イギリスの微生物学者フレデリック・グリフィスは、肺炎双球菌をマウスに注射すると、毒性で死ぬことをみました。しかし、その変異株を注入しても死にませんでした。そこで、正常な肺炎総給金を煮沸殺菌したところに変異体を入れて培養し、その変異株を注射しました。するとマウスは予想に反して死んでしまうことを観察したのです。これは、死んでしまった正常な細菌の遺伝子が、変異株ないに入り込み、変異株に正常な働きを持たせることになったと解釈できます。このように、ある細胞から別の細胞にDNAが運ばれて発現することを**形質転換**と言います。

DNAが細胞内に入り込むには細胞壁に進入しなければなりません。そのため、こうした形質転換の起こる率は非常に低いのです。そのため、電気ショックで一時的に細胞壁に孔をあけることにより進入しやすく方法などがとられています。

実際には、バクテリオファージなどのベクターにより進入させるのが一番効率的です。

## 制限酵素はどうしてあるの？

4つから8つの、特定の塩基配列のところで切断する酵素を制限酵素と言います。このような制限酵素は、バクテリアなどから数百種類見つかっています。そのため、遺伝子操作のときに、遺伝子を特定の部分で切り取るのに大変便利な酵素です。しかし、それにしてもバクテリアはどうしてこんな酵素を持っていたのでしょうか？

バクテリアがウイルスの攻撃にさらされると、バクテリア内にバクテリアのDNAが入り込みます。このDNAは放っておくとバクテリアを構成するタンパク質を合成し大変危険です。そこで、これを切り刻んでしまうようにあるのが制限酵素というわけです。このような酵素を持たないバクテリアはウイルスによって死滅させられてしまい、現在のバクテリアはこの酵素を持つにいたったわけです。

それでは、バクテリアのDNAはなぜこの制限酵素によってバラバラにされないのでしょうか？それは、対応したDNAをメチル化（メチル基を加える）する酵素により水からのDNAを守っているのです。バクテリアは実に賢いですね。

## 赤痢とプラスミド

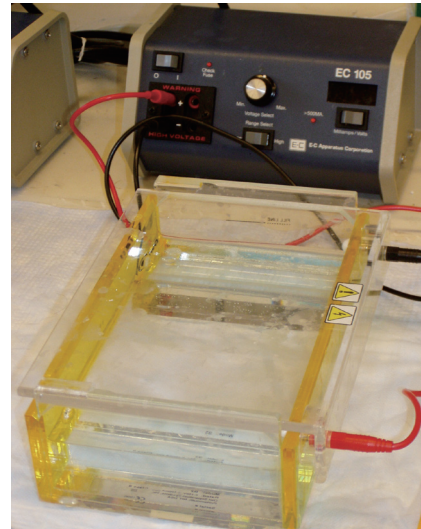
プラスミドは第二次世界大戦後の日本のバクテリアで見つかりました。しかも、このプラスミドは接合によって他のバクテリアに移すことが可能です。このため、抗生物質に対して耐性の情報がこのプラスミドに含まれると、これは非常に素早く他の細菌に広めることが可能になるのです。たとえば赤痢菌は初期にはサルファ剤で治療されていましたが、プラスミドに耐性の情報が出るものが出現すると、すぐに効果がなくなってしまいました。戦後すぐに日本で抗生物質が導入されて、赤痢の治療に用いられましたが、1953年には日本国内で発見される80パーセントの赤痢にはこの抗生物質の耐性が見られたのです。このように、プラスミドはバクテリアにとって環境に適応するのに非常に便利な道具なのです。



## 電気浮遊法

DNA や RNA をその大きさによって分離する技術がジェル電気浮遊法です。

制限酵素などで断片化された DNA は、イオン化しており自然にマイナスに帯電しています。そのため、電極にいとるとプラス極に引きつけられていきます。ゲルの中を電気の力で移動させると、私たちが水の中を歩くと、水から抵抗をうけるのと同様に、ゲルから強い抵抗を受けます。DNA の大きなものほど大きな抵抗を受けますので、塩基対の小さいものほど速く移動します。すると、大きさの順にならんだ DNA を取り出すことができます。これを染色するなどして目や写真で見ることができるようになります。



## DNA の動きを観察するには？トレーサー

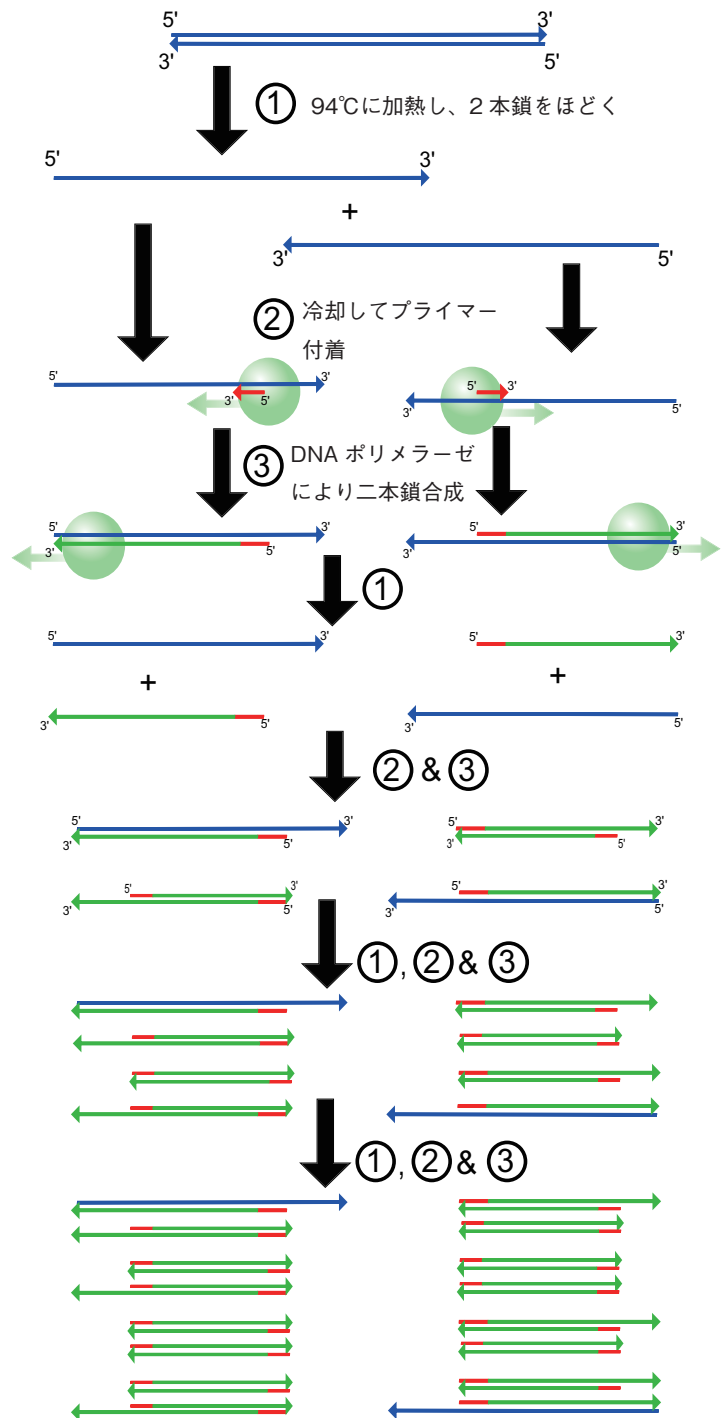
DNA がどこで作られたかなどを判別するために、トレーサーの技術も使われています。これは、DNA を作る要素のリンを放射性のリン 32 にしたものを使います。すると、リン 32 の半減期は 14 日であり、DNA は激しく放射線を放出します。それを検出器で見ることにより DNA の位置を見ることができます。ただし、半減期が 14 日しかないので長期間の観察には向いていません。

リン酸の酸素を放射性の硫黄 35 に転換したものをを用いることもあります。この場合半減期は 87 日であり、しかも放射線はあまり強くないために、その位置をより正確につかむことが可能になります。

## DNA の複製とポリメラーゼ連鎖反応

DNA を複製するには、コピーしたい DNA をバクテリアのプラスミドに入れ、バクテリアを増やすのが一つの方法です。一方では、DNA を短期間に多量に増幅させる手法があります。それが、**ポリメラーゼ連鎖反応** (Polymerase Chain Reaction, **PCR**) です。これは、特定の DNA の数を増幅させる非常に有効な方法です。

まず、DNA の2重らせんと、プライマーと DNA の部品であるグアニンなどを入れます。やることはまず、DNA の2本鎖をほどいてこれにプライマーをつけ、そこを始点にして DNA ポリメラーゼにより DNA を合成していきます。2本鎖を外すには熱くして熱による分子運動によってはずすのが最も簡単な方法です。およそ 94℃ で二本鎖がはずれます。しかし、これには問題があります。それは通常の DNA ポリメラーゼは熱に弱いことです。遺伝情報を担うしっかりした DNA がほどけるくらい熱くすると、酵素は破壊されてしまうのです。しかし、温泉に住む極限環境細菌から発見された DNA ポリメラーゼである、Taq ポリメラーゼは 95℃ までの高温に耐えてくれます。そこで、高温で DNA の二本鎖を外し、50℃ から 60℃ くらいに冷やすと、ほどけたものが再び結合する場合がありますが、DNA の塩基のペアをなすプライマーが DNA に張り付く場合もでてきます。するとそこを始点に Taq ポリメラーゼが DNA を合成して二重鎖ができます。そしてまた高温にしてその二重鎖を外して同じことを繰り返します。これにより、1 組が一回につき 2 倍に増えていきますので、2, 4, 8, 16, 32, と増え続け 10 回で 1000 倍に、20 回で百万倍になります。



## PCR の医療現場での利用

DNA の配列の部分的情報があれば、DNA のプライマーを作り PCR により増幅を短期間に行うことが可能です。この PCR は医療検査にも有用です。

エイズは HIV レトロウイルスの感染によって起こり、症状が現れるのには非常に長い年月がかかります。しかし、HIV の DNA に特徴的な配列のプライマーを用いることにより、HIV ウイルスの有無を判定することが可能です。

また結核を起こす結核菌は成長が非常に遅いのが特徴です。そのため通常の培養法での検査をするのには一ヶ月近くかかってしまいます。一方、PCR による DNA 増幅では一日で判定できます。

DNA の検査は分子レベルでの検査です。そのため、1 ミリリットルの血液には、約 1 千万もの染色体が含まれています。そのため、ごく微量のサンプルでも PCR で増幅すれば検査が可能となるのです。

## 犯罪捜査にも使われる遺伝子検査

最近では、犯罪捜査や親子関係の認定などに DNA の型が使われることが多くなってきています。もちろん、すべての遺伝子を調べると非常に時間がかかってしまいますので、非常に特徴的な部分だけで比較すればいいのです。それでは、遺伝子検査はどうやって行われているのでしょうか？

DNA を制限酵素で分けると、その長さは個人によって非常にばらつきがあります。そのためその長さを比較することにより個人を特定することが可能です。このために用いられるのが、**制限酵素切断長多型解析** (Restriction Fragment Length Polymorphisms, **RFLP**) です。非常に長い名前で覚えにくいですね。まず、制限酵素により DNA を切断します。次にゲル電気浮遊法により DNA の断片を大きさ別に分離します。次に、放射性の DNA と結合させたり、化学反応などの手法により見える形にしたりして、フィルムに感光させます。

この方法では、同じ断片の長さである確率は約 33 兆分の 1 であり、地球上でほぼただ一人を判別することが可能です。

遺伝子には遺伝情報を含まない部分が多数あり、中には AGCAGCAGC などのように、繰り返しコドンが現れる部分があります。この繰り返しはおよそ 2 回から 10 回の間であり、人によって異なります。このような繰り返しが多いのを Variable number tandem repeats, **VNTR** と言います。ただし、親子などの間での変異の率は少なくなっています。したがって、遺伝子の位置を 10 個ほど選び、その位置での繰り返しの数を数えると、個人を特定する有力な方法となるわけです。このような検査方法を STR (Short tandem repeat) 検査法と言います。当選確率は宝くじの当選くじと同じです。たとえば、繰り返しが 2 回から 11 回の人々が均等に現れるとすると、10 カ所の検査では、10 桁の数字が一致する場合であるので、百億人に一人しかこの部分に同じ遺伝子を持っている人は現れなくなります。アメリカでは、13 カ所にしてさらに精度のよい検査を行っていますし、検査箇所を増やせばよりよい精度で本人を特定できるのです。現在の検査では約 4 兆 7 千億人に一人の確率で同じ人間が現れます。また親子では差が少ないので、親子判定にも用いられます。

## ゲノム

DNA 配列全体を**ゲノム**と言います。2003 年に**ヒトゲノム計画**が終わり、人間の前塩基配列の解読が終わりました。これは 1953 年の DNA の二重らせんの発見から 50 年後のことでした。しかし、ホモ・サピエンスのゲノムの解析は、生物全体からみるとごくわずかでしかありません。このゲノムと遺伝子を取り扱う分野を**ゲノミクス**と言います。

### 原核生物のゲノムの特徴

バクテリアや古細菌の塩基配列の解析は、数百の種で行われました。バクテリアや古細菌では、ゲノムの大きさと代謝の容量の間には関係があることがわかっています。たとえば、寄生するバクテリアのゲノムの大きさは通常よりも小さくなります。これは生存のための情報の一部を宿主に託しているためです。たとえば、寄生するバクテリアである、Mycoplasma の遺伝子には、本来生存に必須である酵素の合成をする情報を含んでいません。しかし、この酵素は宿主が持っているため必要ないのです。

一方では、生物学者達は、解読された遺伝子の機能の多くがわからないままになっています。たとえば、大腸菌 E.coli は最も研究が進んでいるバクテリアですが、約 30 パーセントについてまだわかっていません。

遺伝子の多様性は非常に大きいこともわかっています。たとえば、種が異なると平均しておよそ 15 パーセントは他の種には見られない部分があるのです。

遺伝子には重複している部分が多く存在します。つまりほぼ同じ遺伝情報が書かれた部分が複数存在しています。たとえば、E.coli にはある遺伝情報が 86 回重複している部分があります。この理由ははっきりわかっていません。

また、多くのバクテリアや古細菌の遺伝情報の中で、他の全く関係のない種から持ち込まれたと見られる部分が 15 パーセントから 25 パーセントもあることがわかりました。これがどのようにしておこったのかははっきりとはわかっていません。浮遊してきた DNA がたまたま入り込んで起こったり、ウイルスによって入り込んだという可能性があります。それがそれにしても大きな割合です。



## 真核生物のゲノム

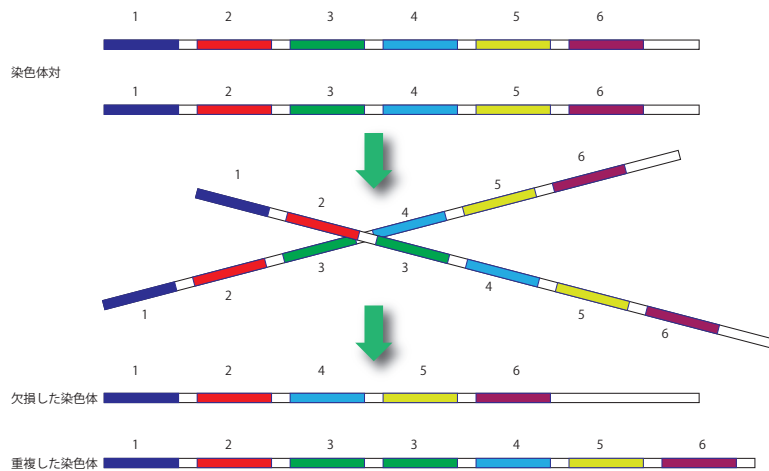
真核生物のゲノム解読の困難は二つあります。まずは、その塩基対の多さです。バクテリアや古細菌のゲノムが 50 万から百数十万の塩基対を持つのに大して、人間やネズミなどの動物では、30 億の塩基対があります。第二に、遺伝情報のない配列が非常に多いことです。多くの真核生物では、タンパク質の合成に関係しない DNA の繰り返し配列が塩基対の大半を占めているのです。

多くの真核生物では、エクソンと通常の遺伝子は、全体の中で小数です。人間ではおよそ 1 パーセントが遺伝情報に関係しており、50 パーセント以上は情報を持たない繰り返し配列です。この点は、90 パーセント以上が有用な情報を持つバクテリアや古細菌と大きく異なる点です。最初に遺伝情報を持たない繰り返し配列が発見されたとき、それらはゴミ DNA と思われていました。しかし、その後、それらの繰り返し配列は動く遺伝子、**転移因子**であることがわかってきました。転位因子とは、その位置を動くことができる塩基配列のことです。これは、ウイルスと似ていますが、ウイルスの場合は最終的にその遺伝情報は宿主細胞を離れ、他の宿主を捜します。それに対して、転位因子は宿主にとどまり、ゲノムの新しい場所に移動していきます。この転位因子は子孫へと伝えられていきます。位置が移動してもほとんどの場合は、他の遺伝情報に迷惑をかけません。そのため、正常な DNA と共に生き残ってきたのです。もし、正常な DNA の働きを阻害するときは生存ができないわけです。このように、転位因子は、ウイルスと同様に遺伝子に寄生した因子なのです。転移の機構には様々ありますが、まず転写因子により mRNA が合成され、それから逆転写するための酵素、逆転写酵素が合成されます。すると、mRNA とこの酵素が DNA 配列に新たな転写因子を書き加えます。この意味で、ウイルスと同じ作用が、同一の細胞内で行われているわけです。

転写因子はウイルスのようなものであるといいましたが、それでは原核生物にこうした転写因子が少ないのはどうしてでしょうか？ウイルスであれば、真核生物や原核生物の区別はそれほどなく感染します。この疑問の答えはわかりません。

## 遺伝子重複

真核生物では、遺伝子の重複が数多く見られます。この重複は、減数分裂の際の**乗り換え**で起こります。つまり、減数分裂の際に染色体が交差したときに一時的に一つになる時期があり、それにより一つの遺伝子からもう一つに情報が写され、それにより同じ情報が重複する箇所がでてくるのです。この重複は生物の進化にとって重要な役割をしてきたと考えられます。つまり、一つのDNAが変異し、新たなタンパク質を作るとき、もしその変異したタンパク質が有用であっても、元のタンパク質の合成も必須である場合があります。そのため、重複がなければ変異した後には生存する可能性が低くなってしまいます。それに対して重複がある場合には、元のタンパク質と新しいタンパク質の両方が生成されるわけですから進化に有利になったのでしょう。



## 人の遺伝子の数は少ない

ヒトゲノム計画によりヒトゲノムの解析が終わりました。しかし、約 20000 遺伝子におけるほとんどのタンパク質の役割はわかっていません。その大まかな役割については、およそ半分が細胞間の情報の伝達にかんするものであり、代謝に関するものが 10 パーセント程度、また免疫に関するものも 10 パーセントほど含まれています。

ヒトゲノム計画でわかった最も驚くべきことは、人間の遺伝子の数は、ハエなどくらべてもわずかに多い程度の遺伝子しか持っていません。ヒトゲノム計画が始まる前までは 10 万以上の遺伝子があると思われていましたが、2 万程度しかないのです。これは、同じ遺伝子からそのパーツを組み合わせることにより幾つかことなるタンパク質を合成することができるからだと考えられています。このように遺伝子の数を増やすのではなく、遺伝子と組み立てる酵素の遺伝情報により多数のタンパク質を生成しているというのです。

## 人とチンパンジーの差が 1.2 パーセント

人間とチンパンジーの遺伝子は 98.8 パーセントまで同じであることがわかりました。人間とチンパンジーでは体の構成や知性などがかなりことなりますからこの違いの少なさはどう説明したらいいのでしょうか？一つの仮説では、人間とチンパンジーはほとんど同じタンパク質を合成するのですが、転写因子などの、タンパク質の合成の開始や終了を制御する因子の差だけで、異なる構造が現れているというのです。つまり、構造を作るための遺伝子ではなく、制御するための遺伝子の違いが人とチンパンジーの差を生み出したというのです。ただし、この仮説は確かめられていません。