

遺伝のしくみ

生命は自然淘汰により進化する特性をもち、その原理を担っているのは染色体上の遺伝子である

今 村 孝



生命の基本原則

古来から、子が親に似ることの遺伝のしくみについて、いろいろなことが考えられた。有名なワトソン・クリックのDNA二重らせんモデルが完成するよりはるか前に、偉大な遺伝学者、マラーは生命の基本原則を、次のように定義している。

第一、生命の自己複製機能、第二、変化が起きたときには、その変化も次の世代に正確に伝えられること、第三、自らをとりまく環境との相互作用である。

すなわち、生命は自然淘汰によって進化する特性と考えることができる。この生命の基本原則は遺伝子の特性にはかならない¹⁾。

遺伝子の独立分離の法則

メンデルの法則によると、特定の遺伝形質を決める遺伝子は対になっていて、配偶子形成に当たって分離し、対になっていて一つだけが特定の配偶子によって子孫に伝えられる。雌と雄の配偶子

は、接合体を形成するときに融合（受精）するので、遺伝子はふたたび対になる。メンデルは、二対または三対の因子を組み合わせた雑種についても研究を行った結果、一对の遺伝子が他の一对の遺伝子とは独立に分離するという独立・分離の法則を導いた。もし形質が独立なら、いくつかの形質についての分離比は、一つ一つの因子で、個々に期待される比率の積となるはずである。独立分離の原理によって、対立因子がいくつあっても、個々の分離比を掛合わせれば、交配の結果の期待値が簡単に計算できる。

メンデルの法則は、形質を決定する因子の物理的性質を述べているのではなく、本質的にこれらの因子が従う法則について述べたものである¹⁾。仮説によれば、配偶子はある決まった確率に従って機械的に組み合わせられる。これはサイコロを振るのと似ており、試みる回数が多いほど、結果は一定の値に近づく。

遺伝子の概念は、はじめ位置はわかるが、性質

は不明の染色体上の因子として考え出された。そして現在では、遺伝子はDNA塩基配列として、その実体が解明されており、微生物からヒトにいたるまで、すべての生命現象を普遍的に支配するものとして理解されている。

連鎖と染色体地図

メンデルの法則によれば、異なった対立遺伝子は互いに独立に遺伝すると仮定されている。このことは、遺伝子が別々の染色体上にあるときは正しいが、二個の遺伝子が同一の染色体上にあるときは通用しない。このような二対の遺伝子が、遺伝に際して行動をとにもする現象を連鎖（リンケージ）という。ヘテロ接合の親の染色体上のいろいろな点で、交叉（乗換え）が機械的に起きれば、二個の遺伝子は、それらが互いに近くにあればまれに、もし離れていれば、より頻繁に交叉（連鎖の組換え）によって分けられることになる。遺伝子aとbの間の交叉がcとdの間の二倍起きれば、

a と b は c と d の間の二倍離れていると考える。また、さらに多数の遺伝子を、その交叉の距離に従って順に並べることができるとは必ずである。このようにして、染色体全体の遺伝子地図を作ることができる。

遺伝子が染色体上に線状に配列され、その距離が交叉価（組換え率）によって測定できるといふ考えは、一九一〇年頃、モルガンとステアトバン³⁾トらが発展させたものである。その後、この考えは、多くの生物で実験的に証明された。そこで、世代あたり平均一回の組換えが起こる遺伝的距離を一モルガン (morgan) という。通常、染色体地図上の距離は百分の交叉を単位（センチモルガン cM）として測るので、もし二個の遺伝子が一五 cM の距離で離れていれば、その間で世代あたり平均〇・一五の確率で交叉が起こることになる。減数分裂の際に見られるキアスマ形成の数から、ヒトゲノム遺伝子地図の全長は二五・八モルガンと計算されている。一方、ヒトゲノムの全塩基配

列は、一倍数あたり三五億塩基対で構成されている。したがって、一 cM はおよそ一〇〇万塩基対に相当する長さである。

遺伝的多型マーカーとヒト遺伝子の解析

ヒトは、世代が長いこと、小家族であること、実験的に自由な交配の不可能であることなどの理由で、遺伝学的な解析が他の実験生物に比べて、はるかに困難である。一方、ヒトでは、数世代にわたる家系調査と正確な形質分析がゆきとどく点で、他のどの生物も及ばない利点がある。そこで、いろいろな形質分析技術を活用し、できるだけ多くの家系をたどって、目的の遺伝形質とマーカー遺伝子との連鎖を調べることによって、遺伝子の所在を知ることが可能である。⁴⁾⁵⁾例えば、一方の遺伝子が X 染色体上に、他方が常染色体上にあるような行動を示すときは、両者の連鎖を除外できる。同様に、ともに X 染色体上の遺伝子（伴性遺伝）であることが示されれば、連鎖が明らかとなる。

いま、Aとa、Bとbという二対の遺伝子についてハテロ接合の父(AaBb)と、aとbに関してホモ接合である母(aabb)から生まれる子の遺伝子型について考える。メンデルの法則に従うとすると、配偶子の組み合わせは、父親についてはAB、Ab、aB、abの四種類、母親についてはabのみ(一種類)である。したがって、子の遺伝子型の割合(期待値)は、 $1/4$ AaBb、 $1/4$ Aabb、 $1/4$ aABb、 $1/4$ aabbとなる。もし、二対の遺伝子間に連鎖があれば、子の遺伝子型の大部分は親のそれに等しくなる。すなわち、組換え率(θ)によって、以下のようになる。

子:	AaBb	Aabb	aABb	aabb
相引	$(1-\theta)/2$	$\theta/2$	$\theta/2$	$(1-\theta)/2$
相反	$\theta/2$	$(1-\theta)/2$	$(1-\theta)/2$	$\theta/2$

両親の染色体上のAとB遺伝子には二通りの存在様式があり、両遺伝子が同一の染色体上にあるときシス(相引)、異なる相同染色体上に存在するときはトランス(相反)と定義される。もし、連

鎖が完全であれば、AB・ab個体の配偶子はABとabの二種類のみである。通常、遺伝子の連鎖は完全でないから、配偶子形成に際して交叉が起こり、組換え率($0.5 \vee \theta \vee 0$)によって新たな組み合わせ(ABとab)がひびく。

遺伝子解明の手掛かりと今後の展望

近年、染色体の構造変化、分子レベルの遺伝的多型、とくに酵素などのタンパク質の構造変異、またヒト遺伝子DNAの制限酵素切断片の長さの多型(RFLPs)⁶⁾や高度繰り返し配列の長さの多型(VNTR)^{7,8)}など、多数のDNAレベルの遺伝的多型(変異)が発見され、連鎖の解析に有用なマーカーとなることが知られている。もし、すでに染色体上の所在が明らかにされている特定の遺伝的多型マーカーと病態形質の連鎖が証明されれば、未知の原因遺伝子の染色体上の位置が示され、その後の遺伝子解析が大いに助けられる。今後、高密度・遺伝子連鎖地図の解析からの病態遺

伝子へのアプローチが大きく進展すると期待される。

(国立遺伝学研究所 教授 人類遺伝研究部門)

文献

- ① Crow, J.F.: *Genetics Notes*, 6th ed., Burgess Publ. Co., Minneapolis, 1966; 同(木村、北川、太田による訳)、培風館、一九七一
- ② Morgan, T.H.: *Science* 32: 120, 1910
- ③ Sturtevant, A.H.: *A History of Genetics*, Harper and Row, 1965
- ④ Haldane, J.B.S., Smith, C.A.B.: *Ann. Eugen.* 14: 10, 1947
- ⑤ McKusick, V.A., Ruddle, F.H.: *Science* 196: 390, 1977
- ⑥ Botstein, D., White, R., Scolnick, M., Davis, R.D.: *Am. J. Hum. Genet.* 32: 314, 1980
- ⑦ Jeffreys, A.J., Wilson, V., Thein, S.L.: *Nature* 314: 67, 1985
- ⑧ Nakamura, Y., Leppert, M.F., O'Connell, P., et al.: *Science* 235: 1616, 1987