

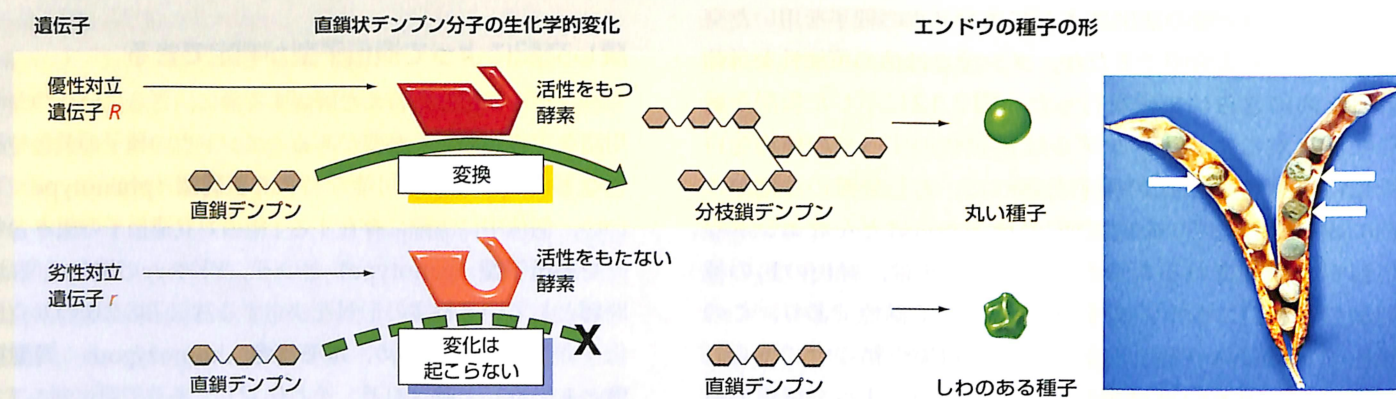
もう少しくわしく

遺伝子はタンパクを決めるコードである

遺伝子はタンパクをコードしている（コード化した設計図の役割を担っている）。それらのタンパクは細胞で合成され、細胞の構造や機能を担う。タンパクのはたらきにより、エンドウの種子の形からヒトの遺伝病である嚢胞性線維症にいたるまで、さまざまな形質が決まる。このようにして遺伝子は形質を決めている。はやくも1940年には、遺伝子の中に酵素の合成を決定するものがあることを示す証拠が見つかった。酵素は特異的な化学反応を触媒するタンパクである。しかし、イギリスの遺伝学者たちのグループが、エンドウの種子の形を決める遺伝子を同定し、丸やしわといった種子の形がその遺伝子が決める酵素のはたらきによって決定されることを正確に解き明かしたのは、メンデルがエンドウにおける7組の観察可能な形質の分析結果を発表した126年後の1991年になってからだった。同じころ、米国の医学研究者たちが嚢胞性線維症の原因遺伝子を同定した。そして、その遺

伝子の変異対立遺伝子が決めるタンパクのはたらきによって、異常に粘度の高い粘液が分泌され、呼吸器感染を起こしやすく、消化機能不全が起こる経緯が解明された。

エンドウの種子の形を決める遺伝子は、SBE1（starch-branching enzyme 1）と呼ばれるタンパクをコードしている。SBE1は、枝分かれのない直鎖状分子のデンプンであるアミロースをいくつもの枝分かれをもつデンプンであるアミロペクチンへと変わる反応を触媒する酵素である（図A）。エンドウの種子の形を決める遺伝子の優性の対立遺伝子 R からは、活性があり正常に機能するSBE1酵素が生成される。結果として、 RR のホモ接合体は分枝構造のあるデンプンを高率に生成する。それに対し、劣性の対立遺伝子 r によって決められる酵素には異常があり、効率よく機能しない。そのため rr のホモ接合体のエンドウでは、デンプンの変換はあまり起こらず、枝分かれのない直鎖デンプン



図A 丸い種子としわのある種子：1個の遺伝子が決めるタンパクがどのようにしてエンドウの種子の形を決めるのか エンドウの種子の形を決める対立遺伝子 R は、直鎖状のデンプンを枝分かれのあるデンプンに変える酵素を合成し、これが間接的に丸い種子の形成につながる。この遺伝子の劣性対立遺伝子 r からつくられる酵素には活性がなく、その結果、直鎖状で枝分かれのないデンプンが蓄積し、最終的に種子にしわがよることになる。右に示した写真はエンドウのさやで、中にしわのある種子（矢印）と丸い種子の両方が入っている。さやに入っている丸い種子としわのある種子の比率は3:1になっている。

をもつ個体は**ホモ接合体** (homozygote)、ヘテロ接合の遺伝子型をもつ個体は**ヘテロ接合体** (heterozygote) と呼ばれる。ヘテロ接合体（つまり雑種）の表現型によって、どちらの対立遺伝子が優性かが明らかになる。例えば、 Yy 雑種のエンドウの種子は黄色なので、黄色の種子の対立遺伝子 Y が緑色の種子の対立遺伝子 y に対して優性とわかる。もし、遺伝子型と、対立遺伝子のどちらが優性でどちらが劣性かがわかれば、どんな表現型が現れるかを正確に予測できる。ところが、その逆は真ではない。なぜなら、表現型の中には2つ以上の遺伝子型から生じるものもあるからである。例えば、

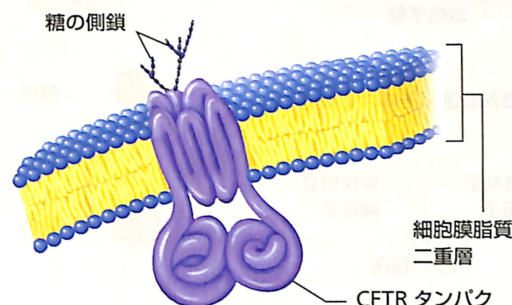
エンドウの黄色の種子は YY または Yy のいずれの遺伝子型からも生じるのである。

これらの区別を頭において、メンデルが考案した、不明な遺伝子型を明らかにする方法を見ていこう。まず不明な遺伝子型を優性の表現型を担う $Y-$ とする。 $Y-$ の-は不明なもう1つの対立遺伝子で、 Y または y である。この方法は**戻し交配** (back cross) [検定交雑 (testcross) ともいう] と呼ばれるもので、例えばエンドウの種子の色の場合なら、エンドウの黄色の種子から生じた $Y-$ 植物のような優性の表現型を示している個体と、緑色の種子から生じた yy 植物のような劣性

やショ糖が蓄積する。ショ糖が過剰にあると浸透圧が変化し、余計な水が若い種子に入る。このような種子は、成熟するにつれて水が失われて縮み、しわがよる。*Rr*のヘテロ接合体では、単一の優性遺伝子によって正常な酵素が十分量つくられるらしく、しわはよらない。生化学反応は複雑に見えるかもしれないが、遺伝的過程は簡単である。ある特異的な遺伝子が特異的な酵素を決定し、その酵素の活性がエンドウの種子の形に影響を及ぼす。*SBE1*がどのようににはたらいてエンドウの種子の形が決まるのかがわかったことで、メンデルが提唱した遺伝単位の見え方に物質的な実体がともなうことになった。

ヒトの遺伝病、嚢胞性線維症の記述が初めて登場したのは1938年だが、医師、科学者ともに、その病気にともなう重篤な呼吸器機能障害や消化器機能障害を引き起こす生化学的機構を解明することができなかった。その結果、治療は症状の一部を和らげることでしかできず、嚢胞性線維症患者のほとんどは30歳になる前に死亡していた。1989年、分子遺伝学者らによってこの病気の遺伝子が同定され、クローニングされた（その技法と手順については第9章と第10章参照）。いったん遺伝子がつきとめられると、分子遺伝学者らは、その遺伝子がコードしているタンパクを見つけることができ、いかにしてたった1つのタンパクの異常が生化学的に決定される一連の症状を引き起こすかを解明することができた。また、治療法の研究も行われるようになった。

嚢胞性線維症遺伝子は細胞膜を貫通するチャネルを形成するタンパクを決める（図B）。嚢胞性線維症膜貫通調節因子（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator：CFTR）と呼ばれるタンパクは、塩素イオンの細胞への出入りを調節する。この遺伝子の正常な対立遺伝子によってつくられるCFTRタンパクはイオンの出入りを正しく調節し、それによって細胞の浸透圧を正常に保ち、細胞膜を通過する水の輸送調節を行う。ところが、嚢胞性線維症患者の細胞は、異常なCFTRタンパクしかつくらない劣性の対立遺伝子を2つもっている。異常なタンパクは細胞膜に組み込まれず、嚢胞性線維症患者には機能的なCFTR塩素イオンチャネルがない。塩素イオンが適切に細胞を出入りしないため、浸透圧調節ができず、水が細胞内に保持され、細胞外には水分の少ない粘液が蓄積する。気道や膵臓のような分泌器官の導管の内側を覆っている細胞のイオンチャネルにたった



図B 嚢胞性線維症遺伝子は細胞膜のタンパクをコードしている 塩素イオンの膜透過を制御する正常なCFTRタンパクの模式図。CFTRをコードする遺伝子に小さな変化が起こっただけで、異常なタンパクがつくられ、塩素イオンの適正な行き来ができなくなり、嚢胞性線維症のさまざまな症状が引き起こされる。

1つ、生化学的異常があることによって、気道や導管の詰まりが引き起こされ、その結果、呼吸器機能や消化器機能に障害が生じる。

嚢胞性線維症遺伝子がクローニングされたことで、この病気の症状をタンパクにもとづいて説明することができるようになり、治療法の開発も有望となった。1990年代の初め、医学研究者らはクローニングされた嚢胞性線維症遺伝子を使ってマウスの病気の症状を軽減することに成功した。彼らがとった方法は、正常な嚢胞性線維症遺伝子をマウスの呼吸器組織に入れ、ちゃんと機能するCFTRタンパクをつくらせる、というものだった。このマウスでの成功は、それほど遠くない将来に、遺伝子治療によって命にかかわるこの遺伝病に苦しむ患者がすいぶん健康を取り戻せるようになる可能性をうかがわせるものだった。残念ながら、CFTR遺伝子治療のヒトへの応用では、現在のところはっきりとした成果は得られていない。

メンデルは遺伝子を細胞内に存在する独立した遺伝単位と定義したが、生化学的な知識はまったくもち合わせておらず、その遺伝単位が正確に何であり、どのようににはたらくかについては推測することさえできなかった。遺伝子の化学組成と、遺伝子がタンパクをつくるための情報をどのようにもっているかについては第6～8章で述べる。

の表現型を示している個体とを交配する。図2.14のパネットの方形に示されているように、もし問題の優性の表現型がホモ接合の遺伝子型YYから生じたのであれば、戻し交配の結果生じる子は、すべて優性の黄色の種子の表現型を示すだろう。しかし、もし優性の表現型を示す親がもつ不明な遺伝子型がヘテロ接合の雑種（Yy）だったならば、子の1/2は黄色の種子、残りの1/2は緑色の種子となるだろう。このように戻し交配を行えば、優性の表現型に隠れた不明な遺伝子型を疑いの余地なく判定できる。

先に述べたように、メンデルは表現型が2種類しかない形

質に注目することによって意図的に遺伝の問題を単純化した。彼は、トウモロコシ、インゲン、オシロイバナ（白色や赤色の、管状部分のある花が咲く植物）でも、基本となった一遺伝子雑種についての発見が通用することを確認することができた。現在までに、メンデルの遺伝子の考え方と分離の法則はほとんどすべての有性生殖を行う生物にあてはまることがわかっている。