

遺伝子の発現と沈黙

三毛猫の秘密から再生医療に役立つiPS細胞まで

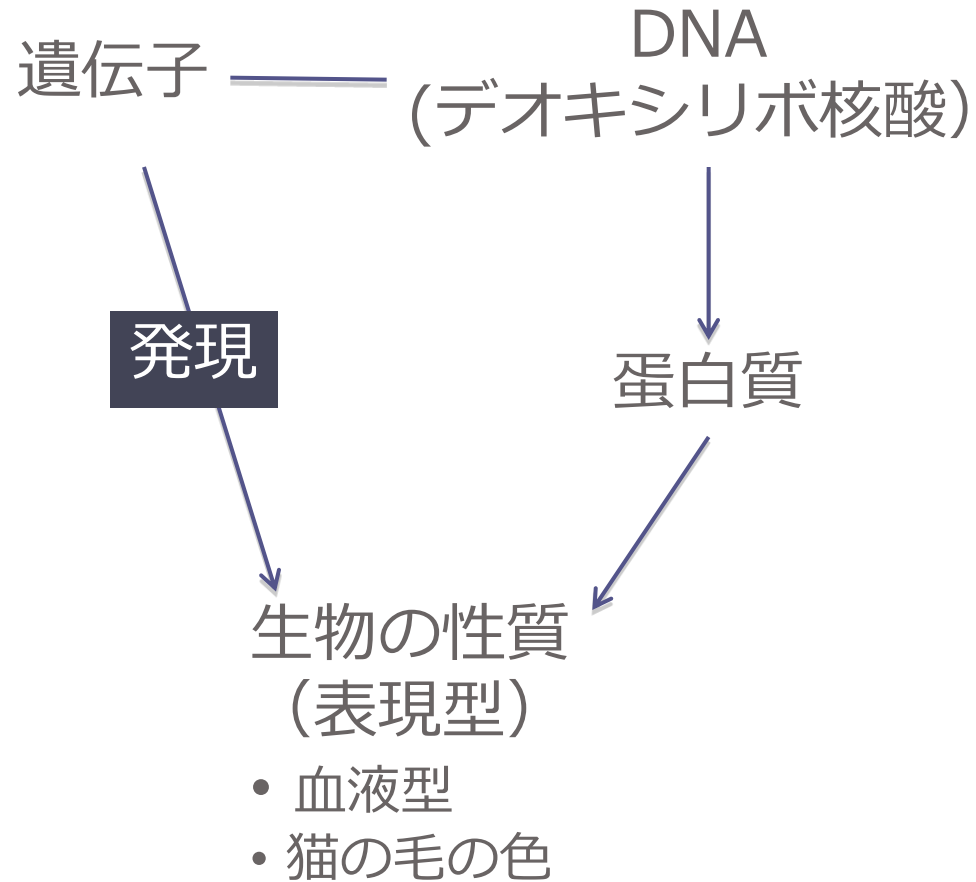
京都大学ウイルス研究所

村上洋太

今日の話題

1. 遺伝子の働き
2. 三毛猫の謎
3. 再生医療に役立つiPS細胞
4. 遺伝子・染色体とがん

遺伝子とは

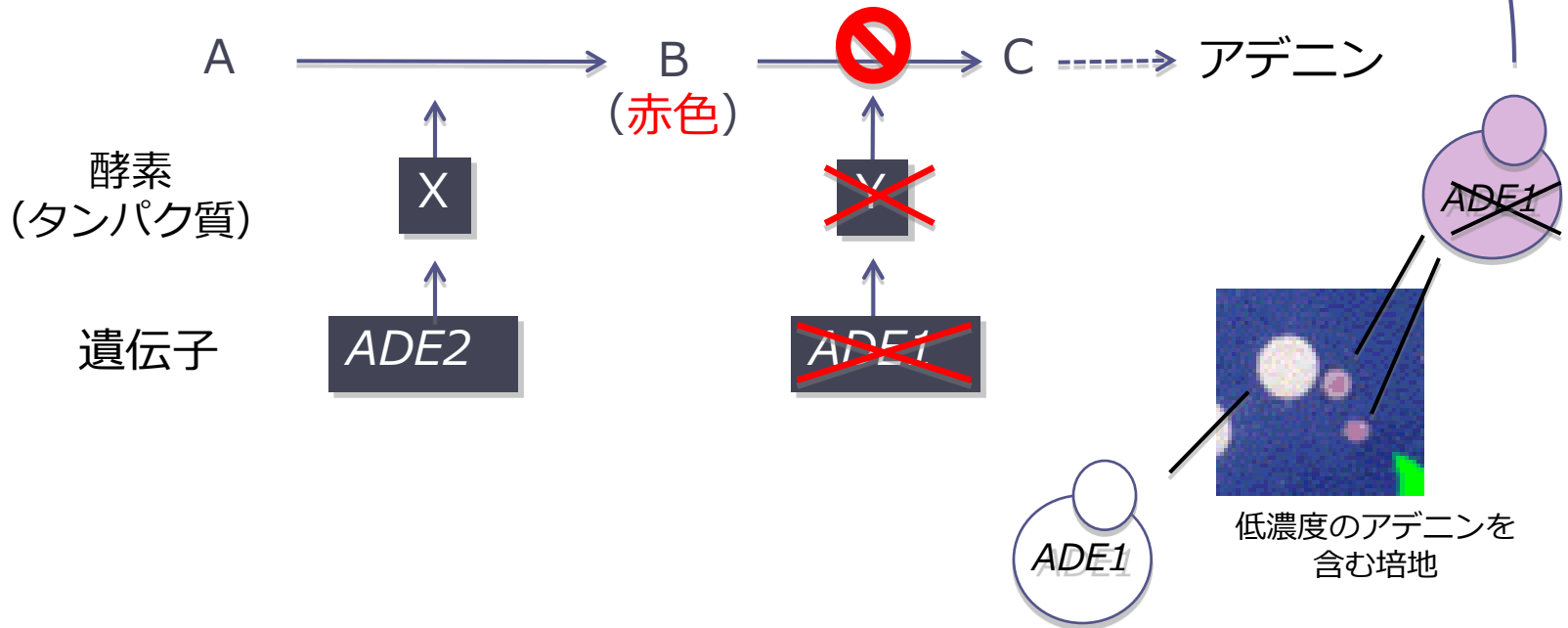


遺伝子とタンパク質と表現型

—ピンクの濁り酒の秘密—

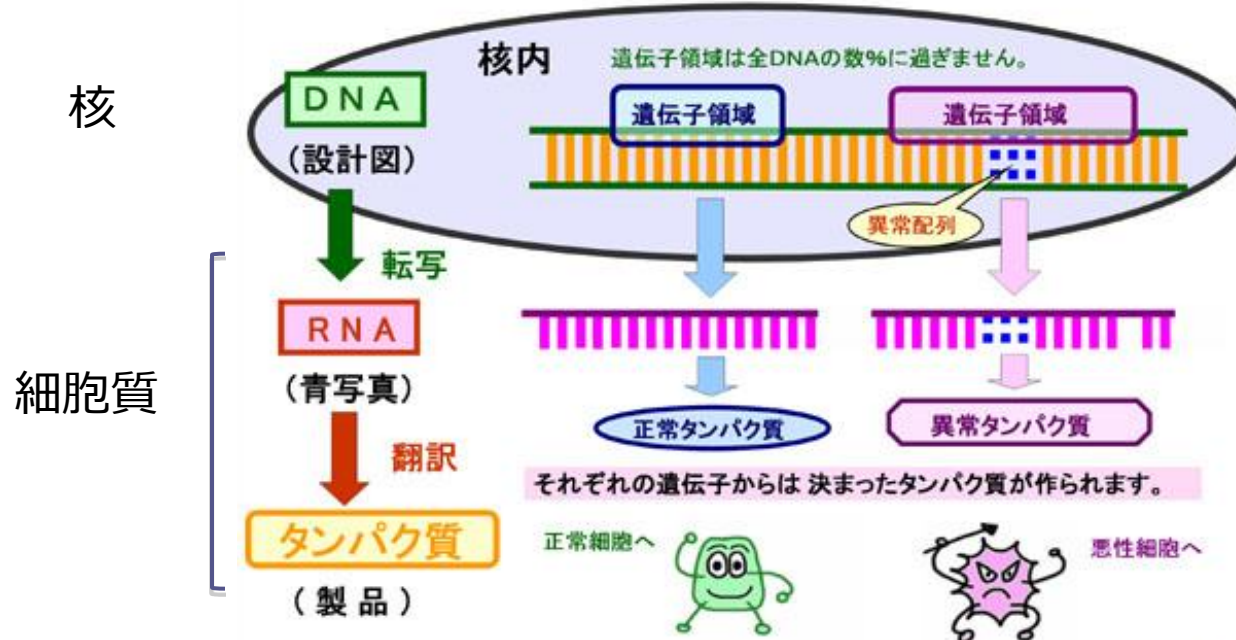
赤色清酒酵母（桃色濁り酒用）

- 清酒酵母の**アデニン**要求性酵母株
- もろみで赤色々素を生産する低濃度
- 甘口ソフトタイプの桃色濁り酒用



遺伝子の働き

遺伝子の命令でからだが作られているの？



遺伝子(DNA)の命令にRNAが従い働きます。

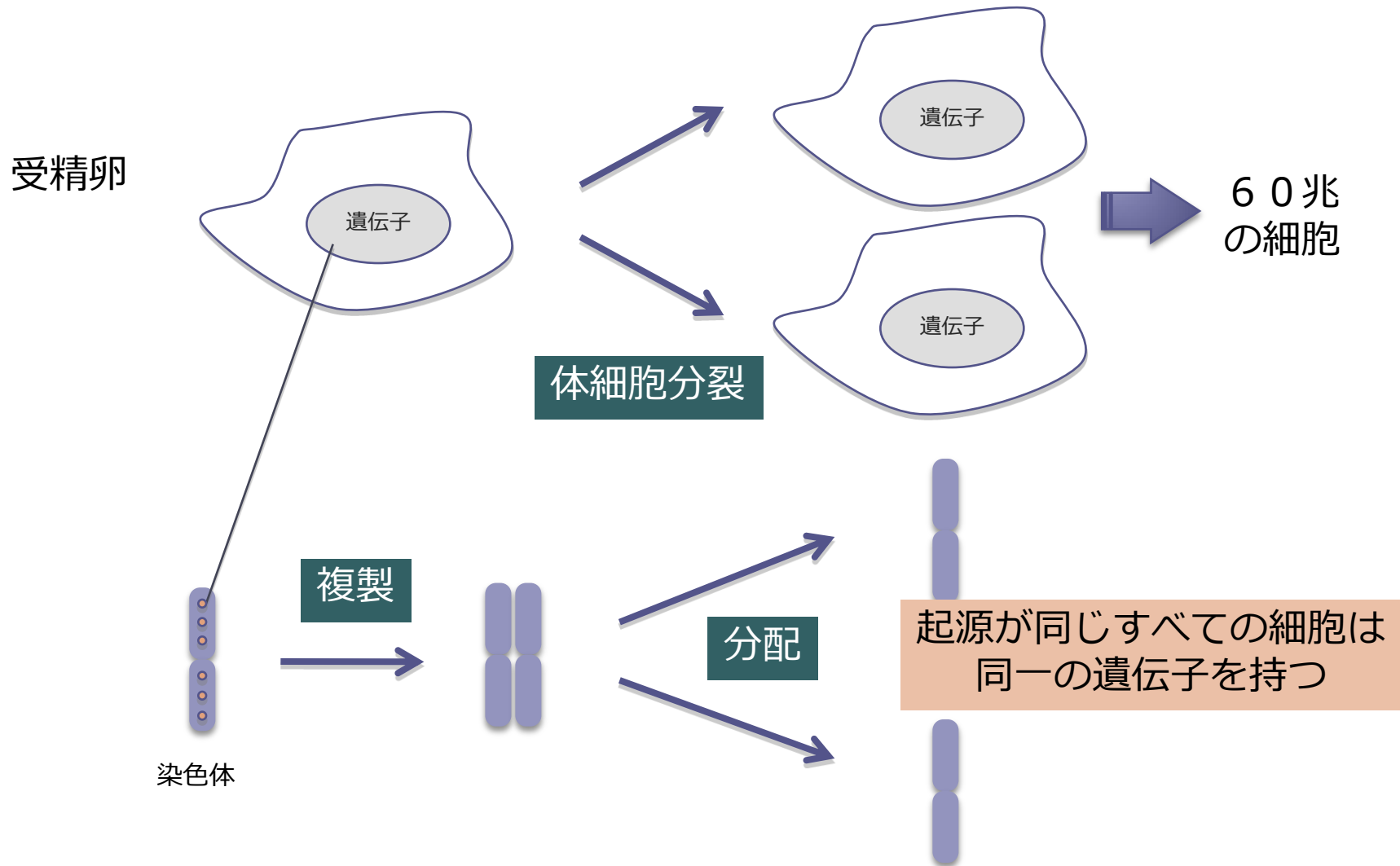
遺伝子と染色体

一つの細胞のDNA (4 m)
2万~2万7千遺伝子

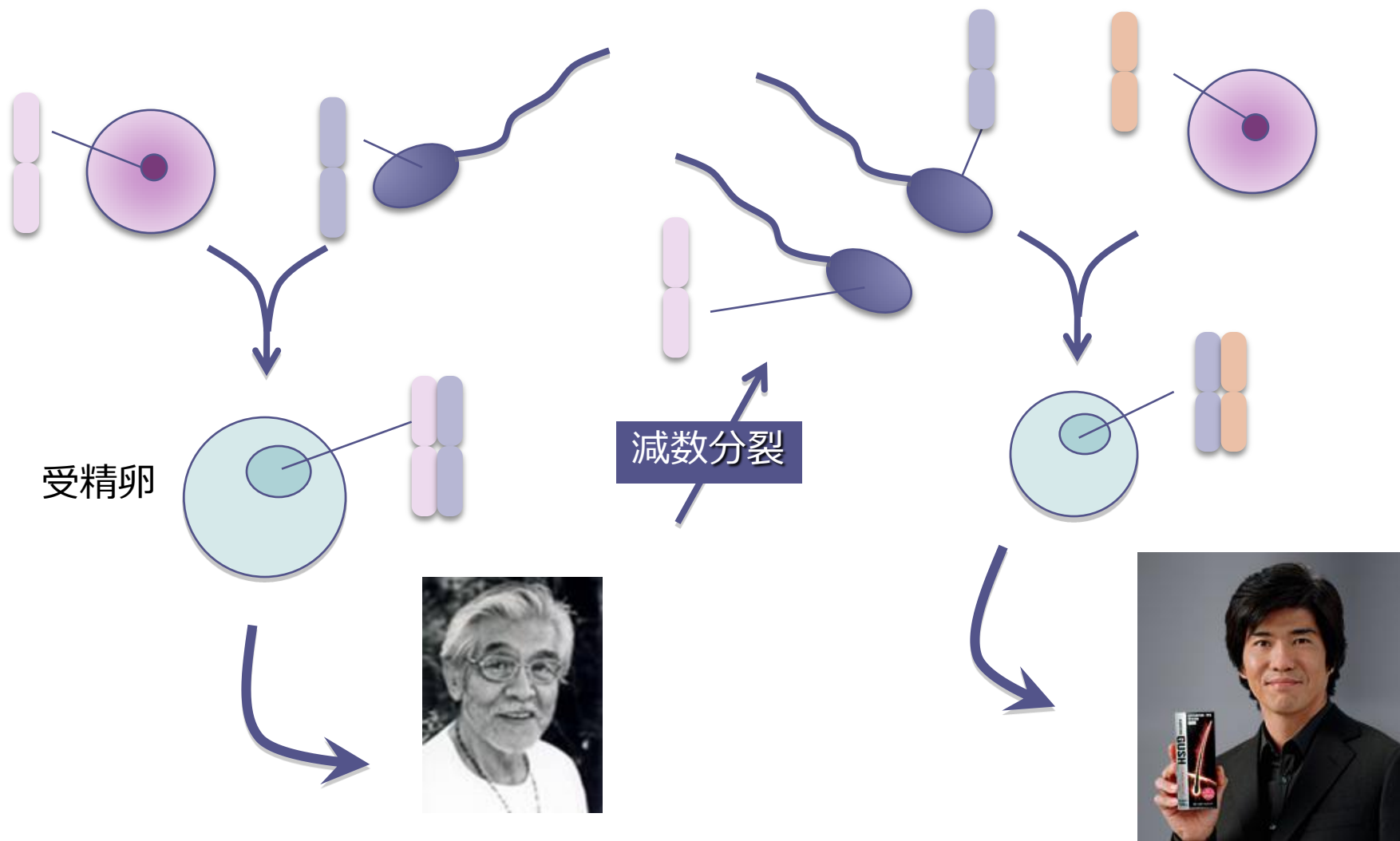
核 = 10 μ m



染色体（遺伝子）の継承：発生編



染色体（遺伝子）の継承：親子編



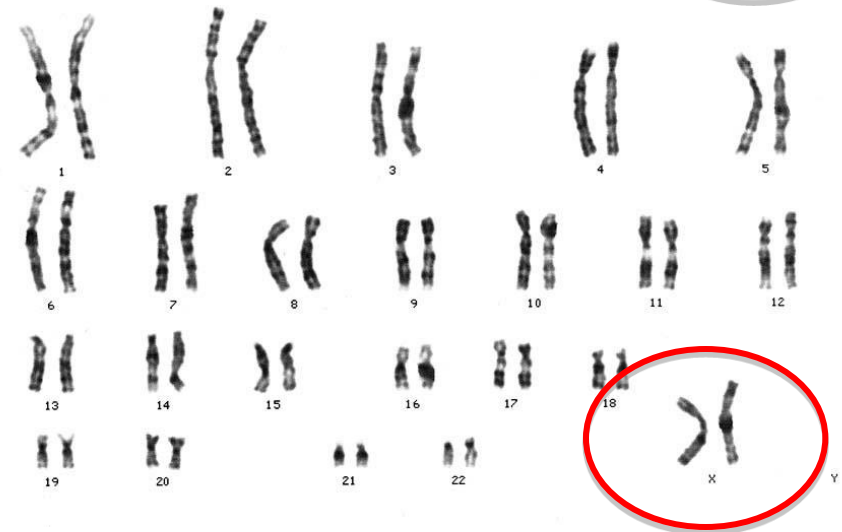
男女の決定：性染色体



性染色体



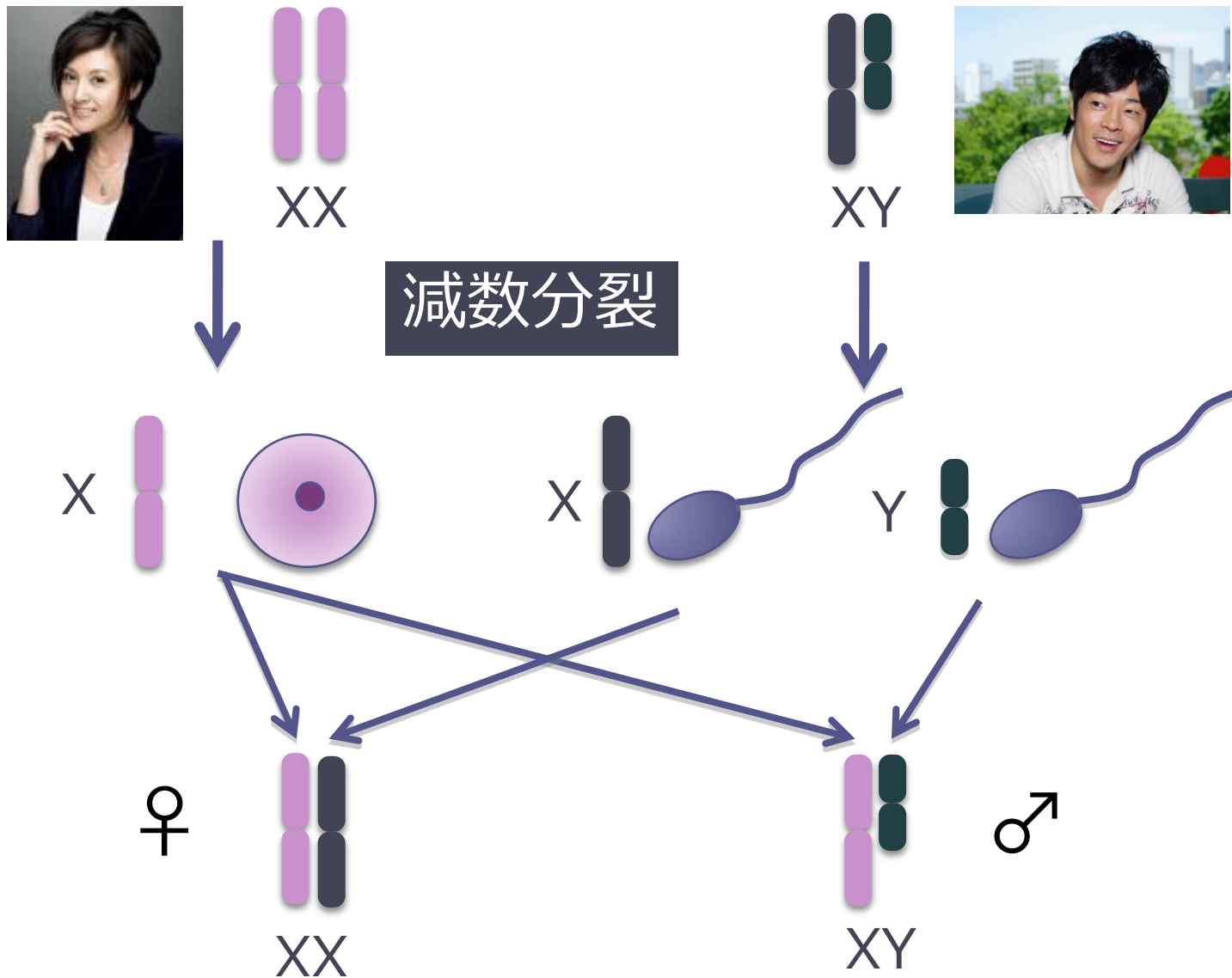
XY



XX

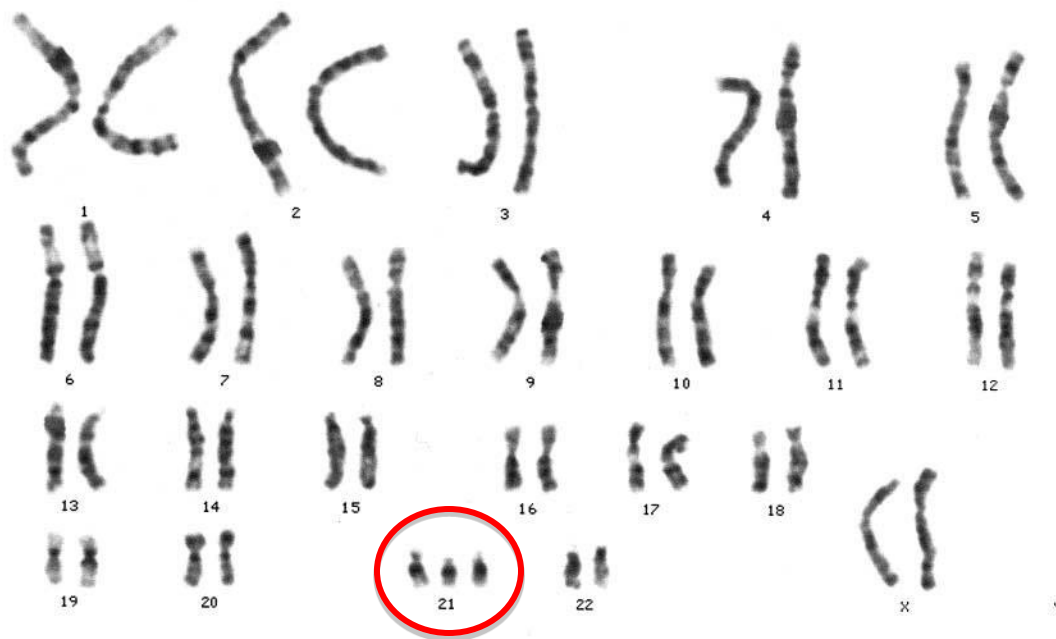


男女の決定権は男（精子）にあり



染色体の数は重要である。

染色体数の異常による病気



ダウン症の女性の染色体

21番染色体が3本ある！

21番染色体上の
遺伝子の発現量

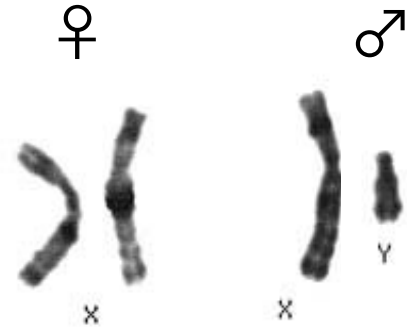


他の染色体数異常の病気

13トリソミー

18トリソミー

性染色体の数問題



Y染色体にはほとんど遺伝子がない
男女でX染色体の数が違うのは問題ないのか？



二つの解決法

1. 男性のX染色体の発現を2倍にする。 ➡ ショウジョウバエ
2. 女性のX染色体の片方の発現を抑える。
(X染色体不活性化) ➡ ヒト

XXX、XXXX、XXXXXX などの染色体異常（超女性）：ほとんど正常



X染色体の不活性化により1本のX染色体以外のものはすべて不活性化される。

本日の話題

1. 遺伝子の働き

2. 三毛猫の謎

三毛猫には何故♂がいないのか？

3. 再生医療に役立つiPS細胞

4. 遺伝子・染色体とがん

猫の毛色を決める遺伝子

遺伝子	発現する毛色	備考
白色の遺伝子	W 身体全体を白一色にする	他の毛色をすべて抑え込んでしまう
	w 他の毛色の遺伝子が発現する	
茶色の遺伝子	O 茶色（オレンジ色）が発現する	OOは、アグチ（A）の形質表現を抑えて茶色（オレンジ色）を発現させる。
	o 茶色が発現せず、黒になる	Ooは茶色と黒色の斑になる。 ooはアグチ（A）の形質表現が発現する。
アグチの遺伝子	A 1本の毛の先端と根元が黒で中間が褐色になる。	多くの哺乳類の野生型毛色。
	a 1本の毛の色が黒一色になる	
黒色の遺伝子？	B 黒色の毛が生える。	
	b ?	bbでaaのとき、セビア色になる。いわゆるハバナ種
白子の遺伝子？	C -	cはマウス、ラット、ウサギの白子の遺伝子と同じようなものだが、白子になるccは猫にはほとんどない。
	c 発色を薄める。	c ^S c ^S は手足、尻尾、顔面だけが濃色になる。シャムネコがこれ。
タビの遺伝子	T^a 1本の毛の先端と根元が黒で中間が褐色になる。	3つの対立遺伝子をもっている。 Aとの関連が深く、AとTの組合せで霜降り状になったりする。
	T いわゆるサバトラ。野性猫に見られる縞模様	
	t^b t ^b t ^b はタビ模様太くなる	
銀色の遺伝子？	I 黄色を希釈し、黒には影響しない	タビ模様の猫は全体的に銀色になる
	i -	
色を淡くする遺伝子	D -	メラニン顆粒が凝縮して光の吸収が減少するので、淡い色に見える。
	d 全ての色素の発色を淡くする。	
白斑の遺伝子	S 白斑模様をつくる。	Sは変数形質発現（不完全優性）という特徴を持ち、SSだと白ぶちが多くなり、Ssだと少なくなる。
	s 白斑がなくなる	
毛長の遺伝子	L 毛が短くなる	ベルシャ猫はll
	l 毛が長くなる	

対立遺伝子

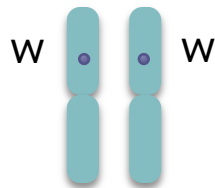
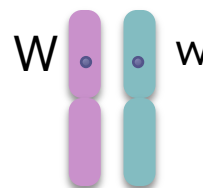
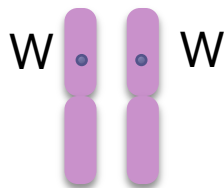
（同じ染色体の場所にある違う性質をもつ遺伝子）

メンデルの法則の復習

白猫遺伝子

W: 身体全体を白一色にする (他の遺伝子に無関係)

w: 他の毛色の遺伝子が発現する



$W > w$
Wがwに対して優性

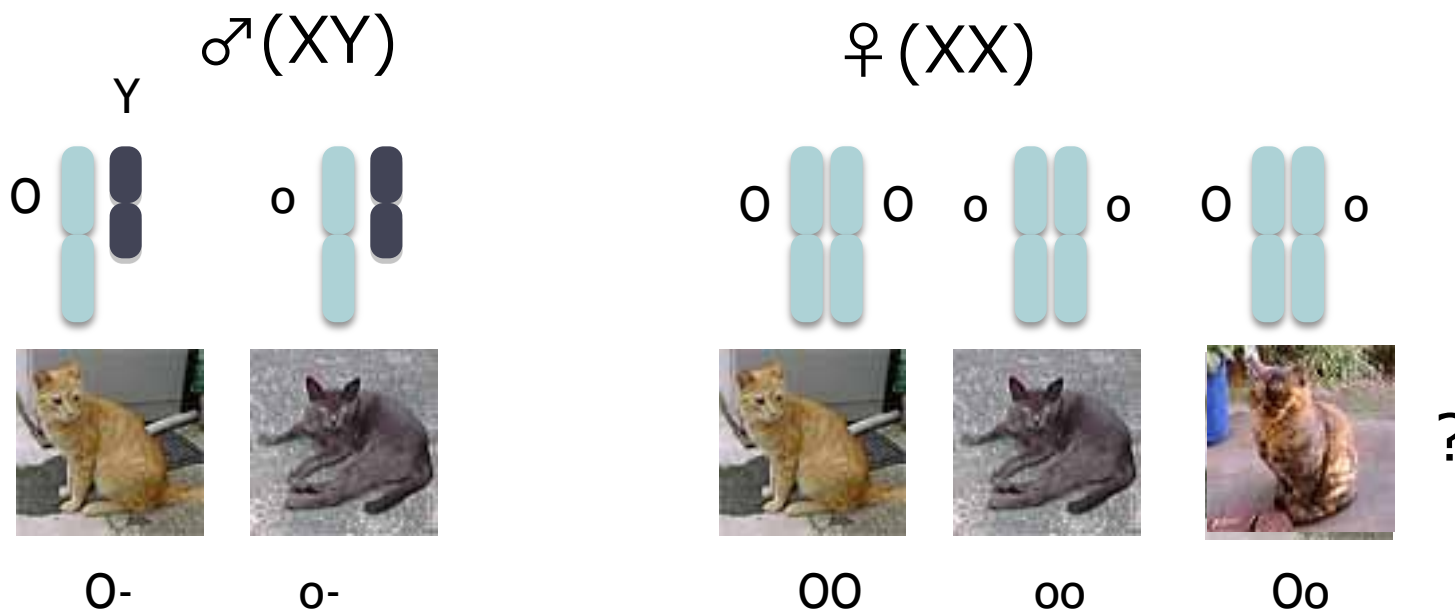
三毛猫の茶黒遺伝子



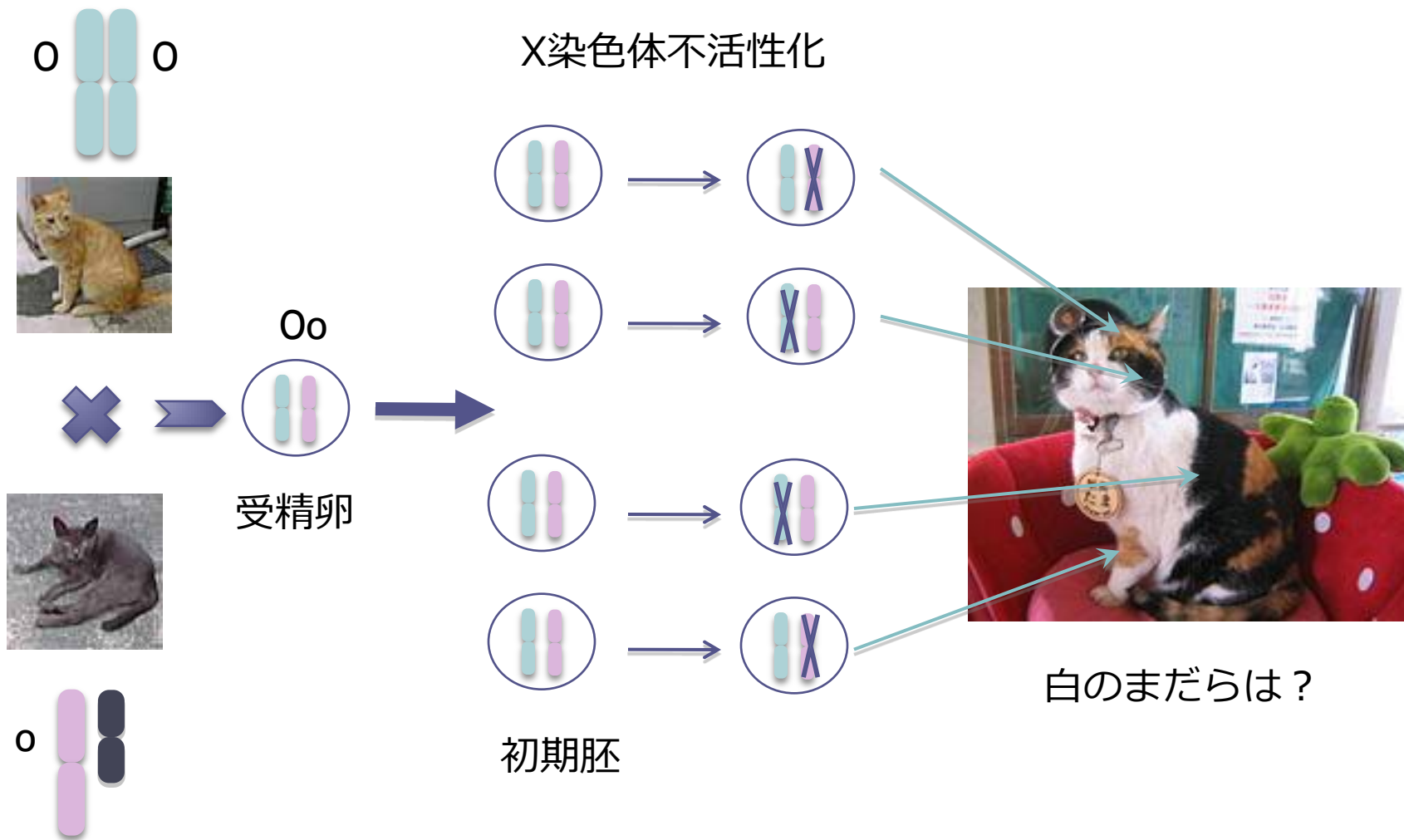
茶色と黒にいれるのに必要

茶色の遺伝子	O	茶色（オレンジ色）が発現する	OOは、アグチ（A）の形質表現を抑えて茶色（オレンジ色）を発現させる。 Ooは茶色と黒色の斑になる。 ooはアグチ（A）の形質表現が発現する。
	o	茶色が発現せず、黒になる	

O遺伝子はX染色体上に存在する。



茶黒まだらとX染色体不活性化



三毛猫遺伝子:白斑

白斑の遺伝子	S	白斑模様をつくる。	Sは変数形質発現（不完全優性）という特徴を持ち、SSだと白ぶちが多くなり、Ssだと少なくなる。
	s	白斑がなくなる	

白斑を入れるのに必要



SS



Ss

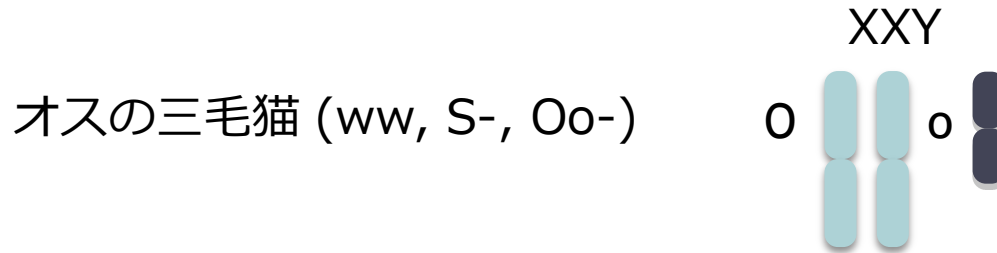


ss

三毛猫 $ww, S-, \textcircled{Oo} \rightarrow XX = \text{♀}$

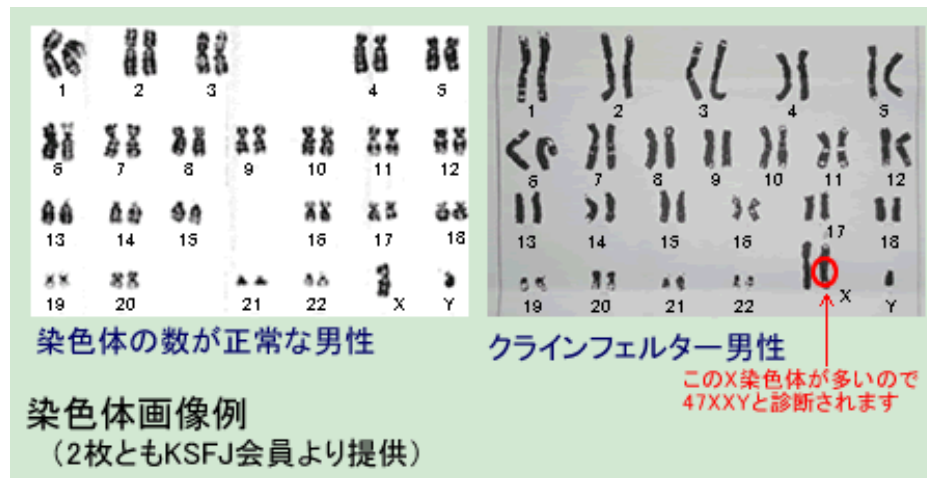
オスの三毛猫：3万匹に1匹の割合で出現

でもオスの三毛猫がいる

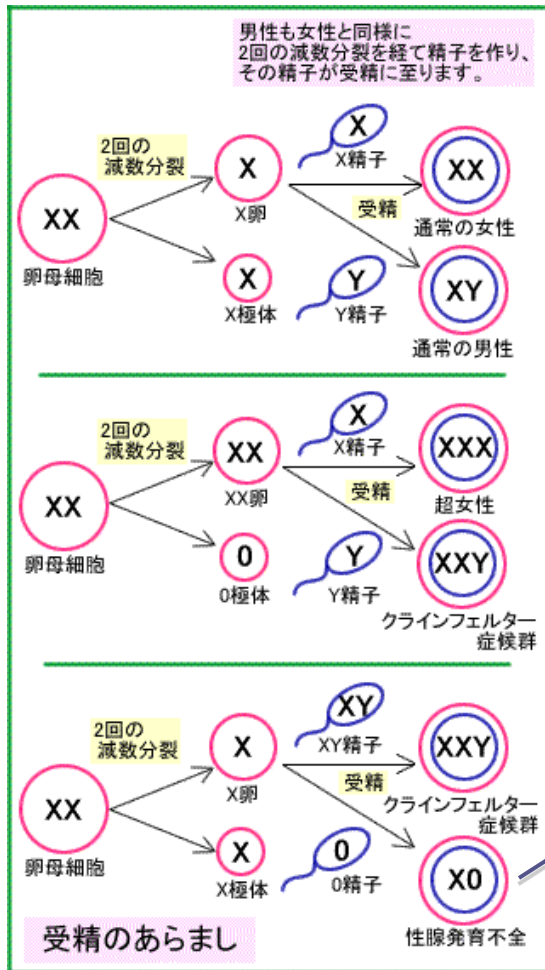


X染色体不活性化

ヒトのXXY型染色体異常：クラインフェルター症候群 (500人に一人)



性染色体異常

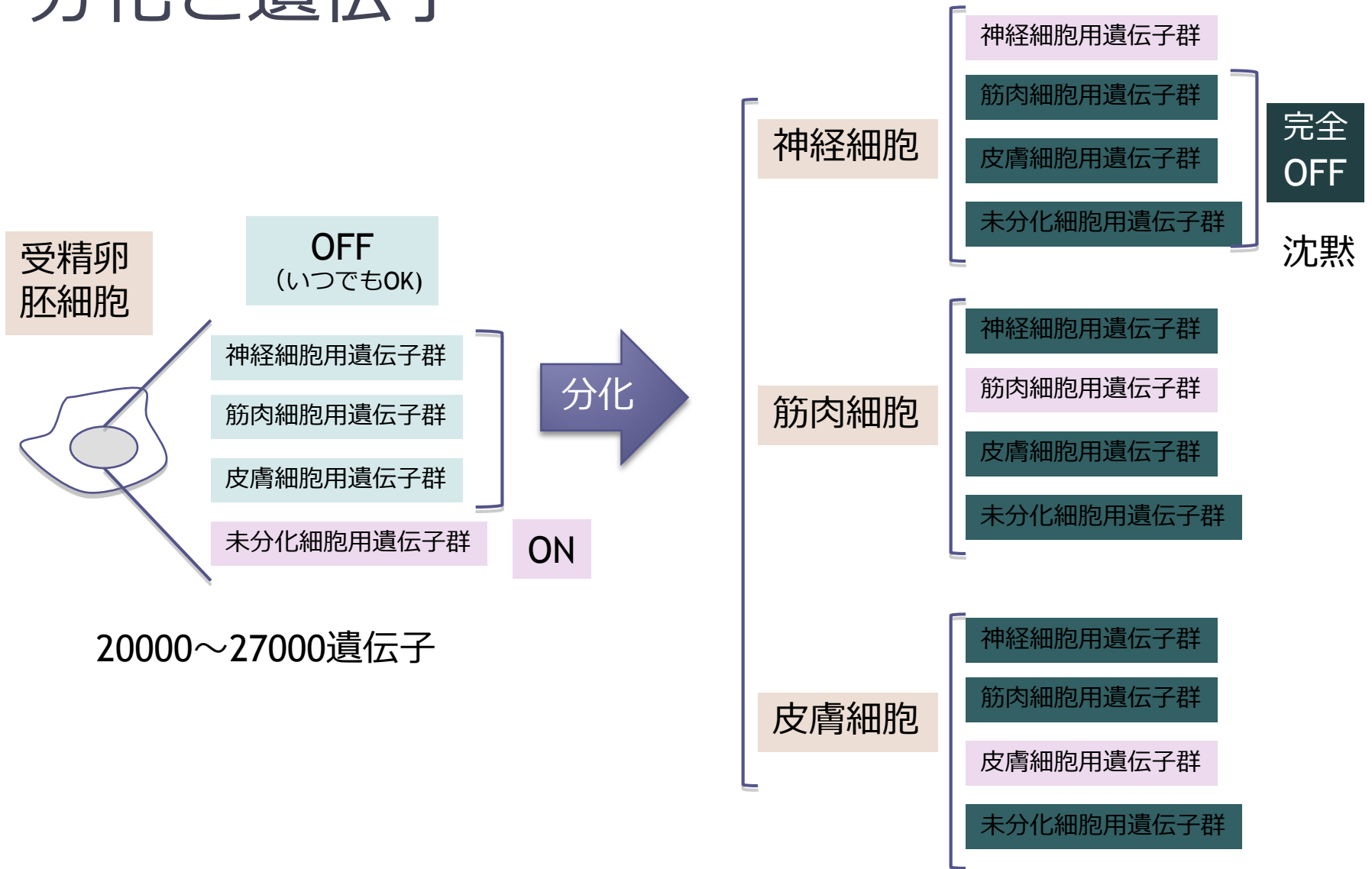


ターナー症候群

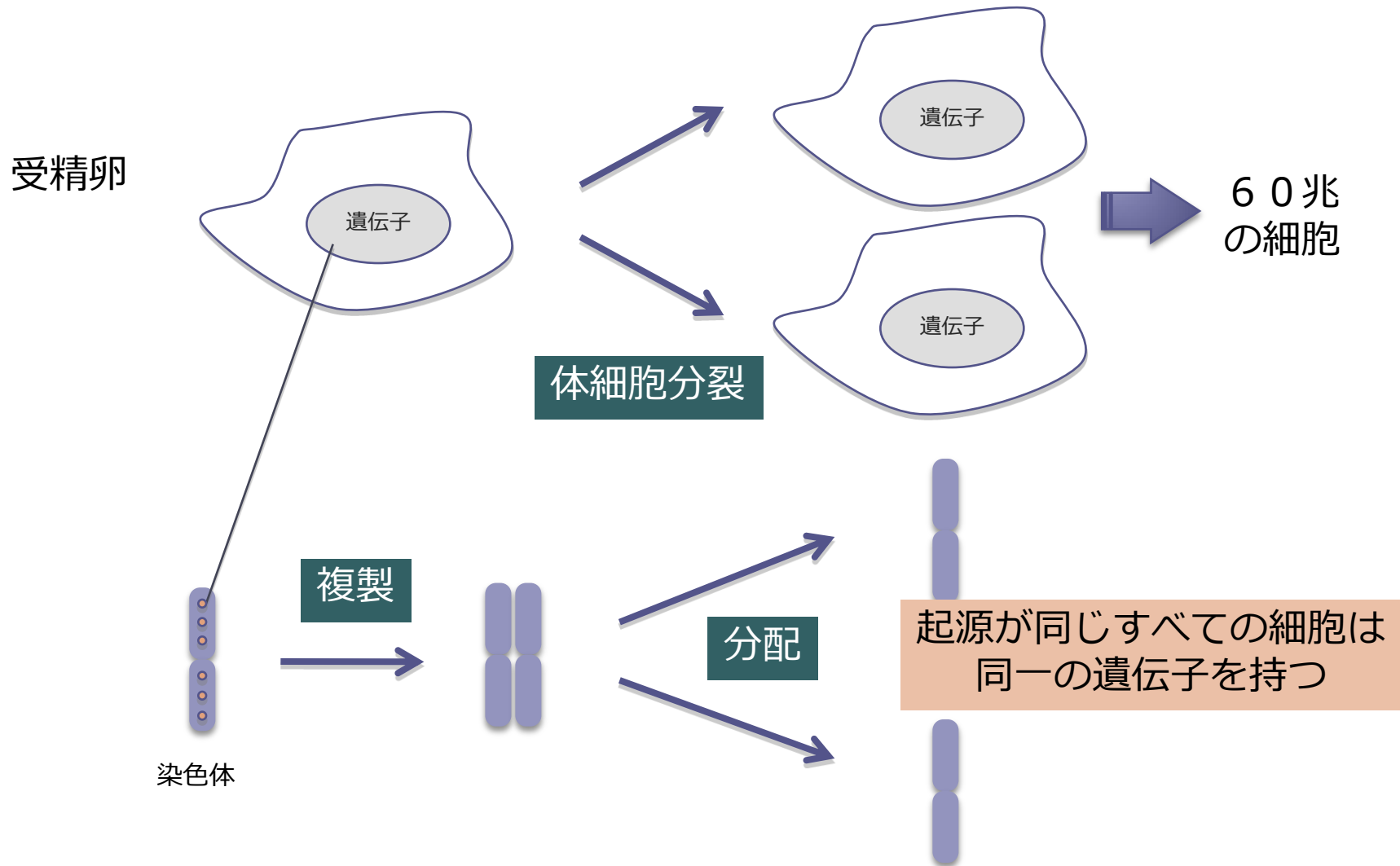
今日の話題

1. 遺伝子の働き
2. 三毛猫の謎
3. 再生医療に役立つiPS細胞
4. 遺伝子・染色体とがん

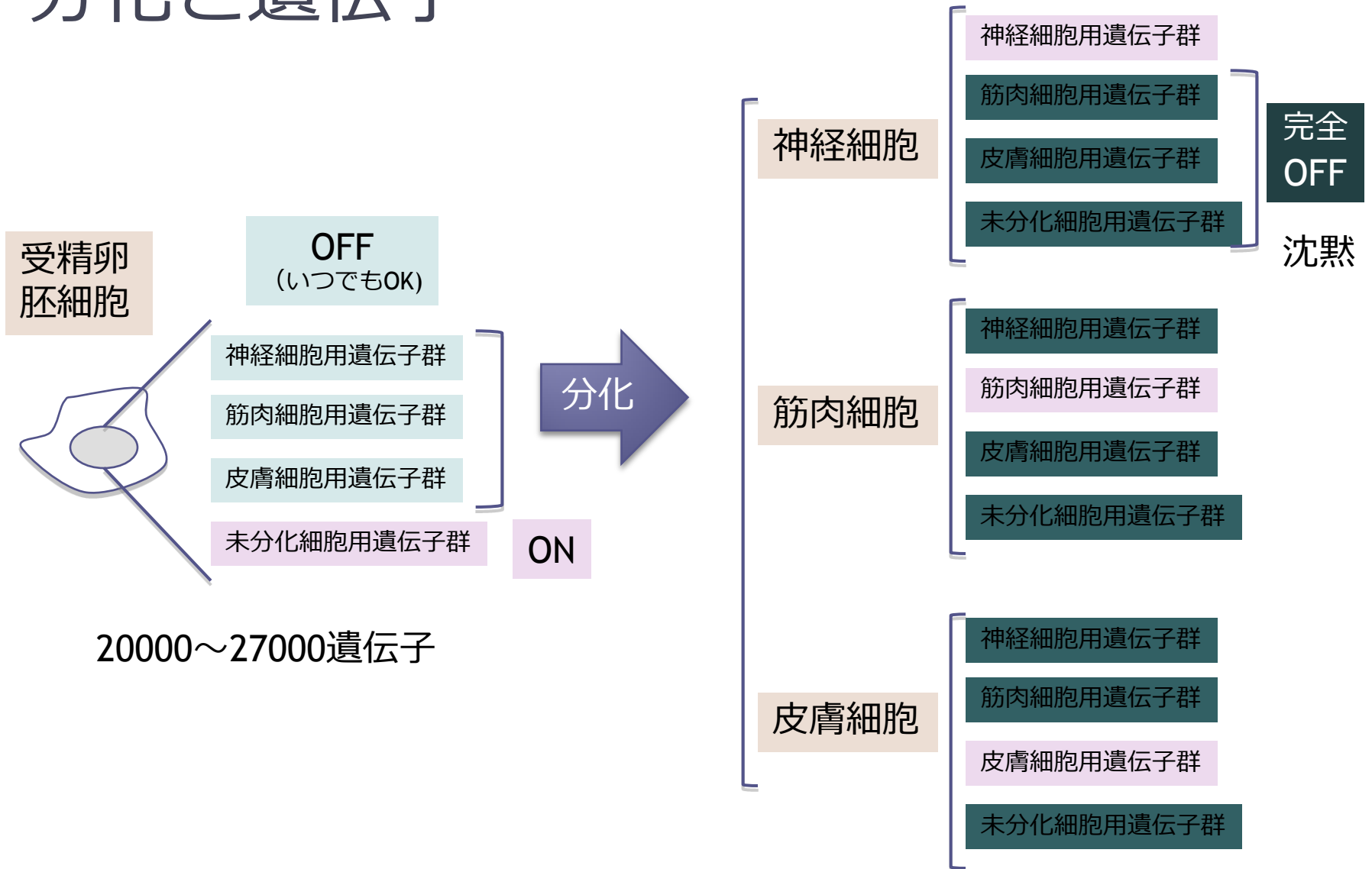
分化と遺伝子



染色体（遺伝子）の継承：発生編



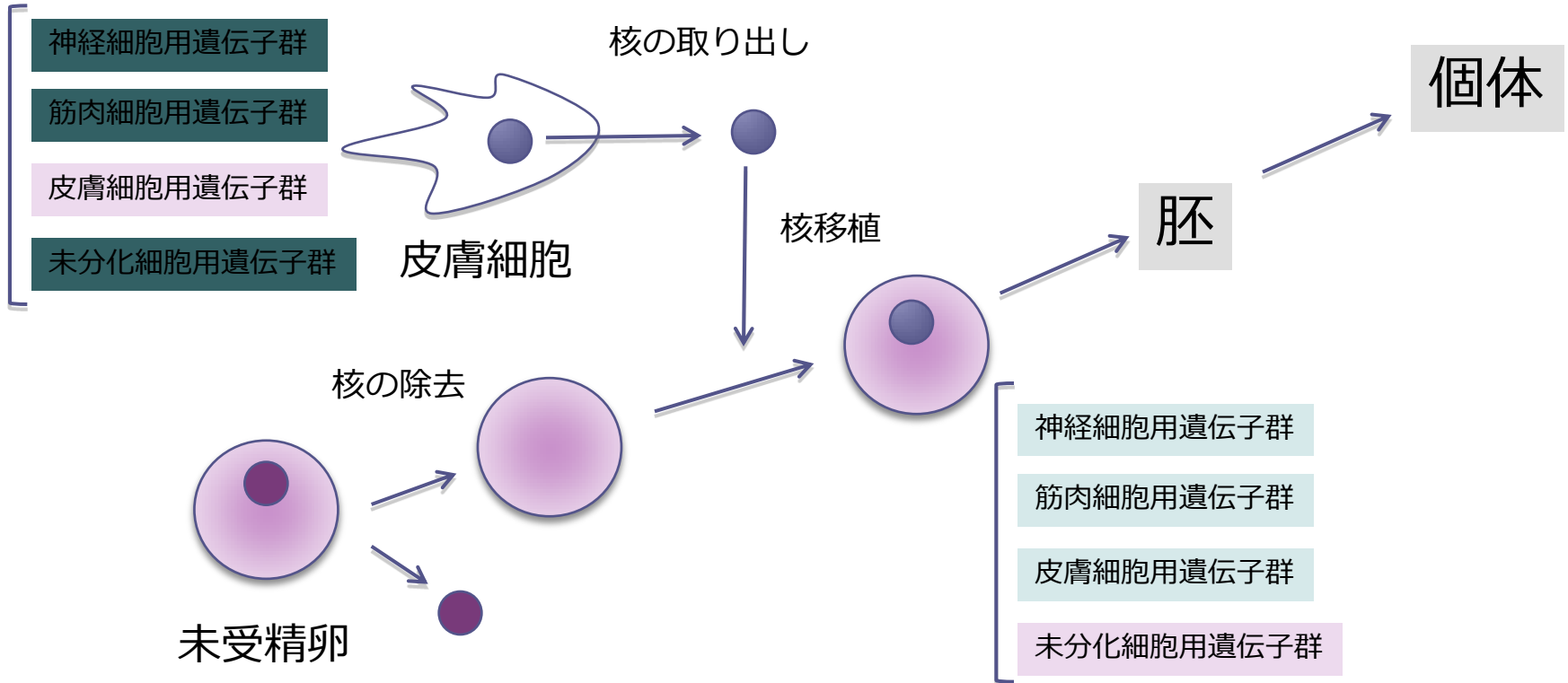
分化と遺伝子



クローン 全く同じ遺伝子を持つ個体群

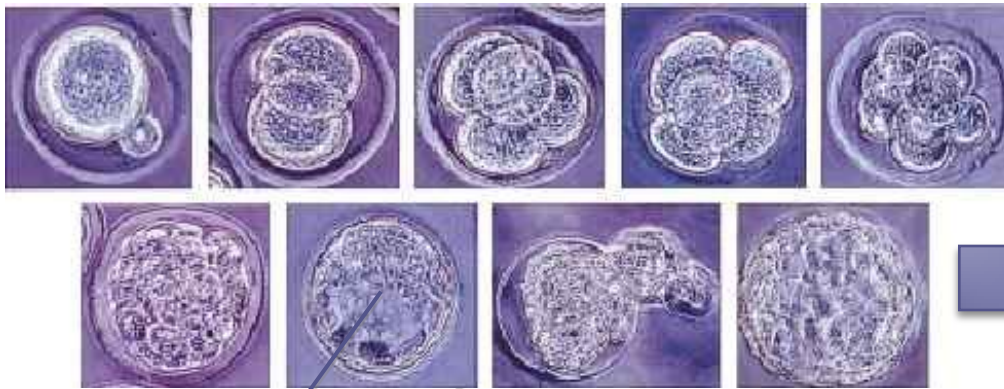
植物では比較的簡単に作れる：ソメイヨシノ・ど根性大根

動物の場合



分化とES細胞

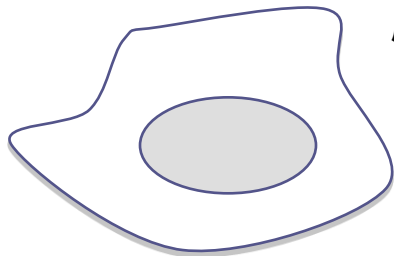
マウス初期胚



体の各組織

- 神経
- 筋肉
- 皮膚

分化



胚性幹細胞 (Embryonic Stem Cell: ES細胞)

未分化

よく増える

各種細胞に分化する能力 (多分化能) をもつ

ES細胞と再生医療

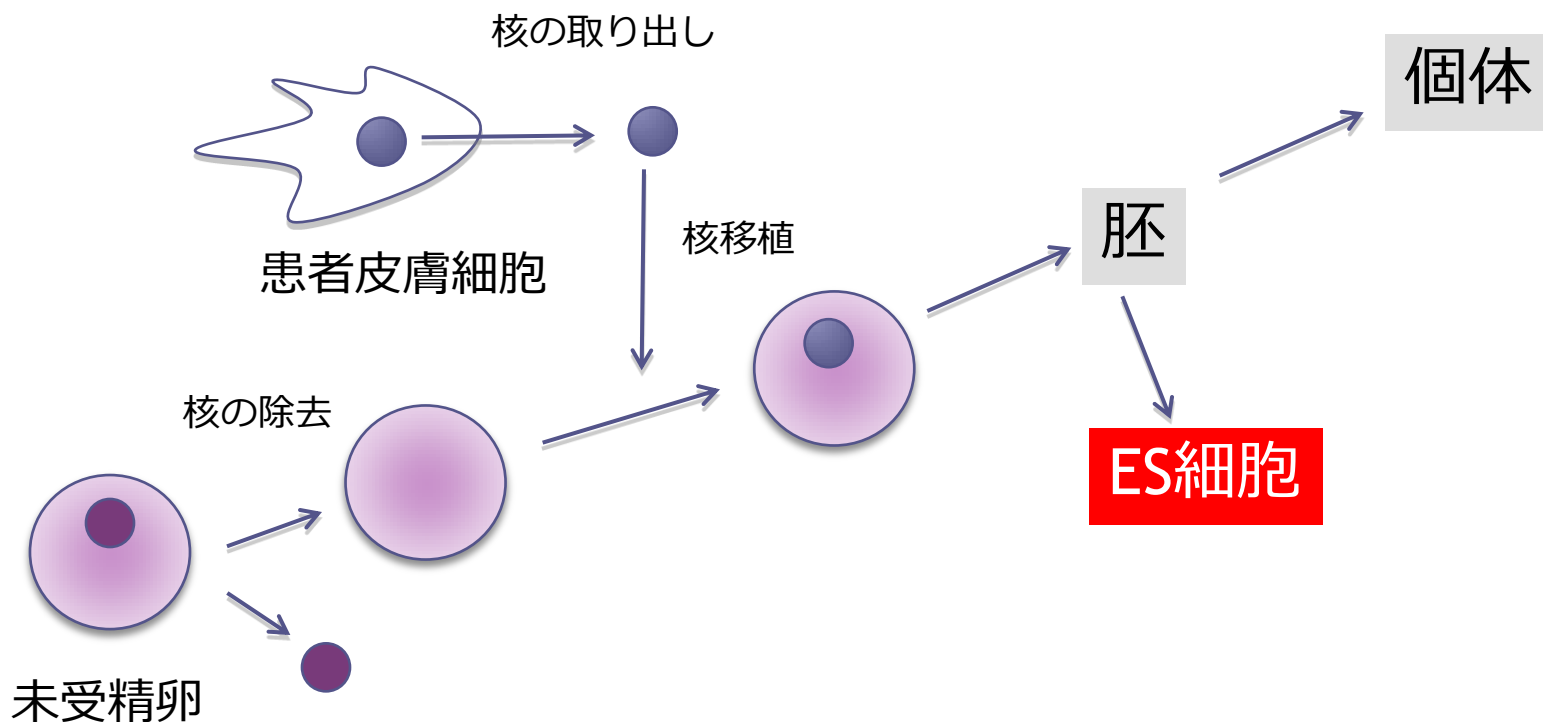
ES細胞から各種組織を実験室で作らせて（移植）医療に用いる

問題点

- 拒絶反応
 - 他人由来のES細胞から作った組織では拒絶反応がおこる
- 倫理上の問題
 - ES細胞の確立：受精卵あるいは胚（初期胎児）から作成する

拒絶反応問題はクローン細胞由来のES細胞で回避可能。

患者由来のES細胞



ES細胞と再生医療

ES細胞から各種組織を実験室で作らせて（移植）医療に用いる

問題点

- 拒絶反応
 - 他人由来のES細胞から作った組織では拒絶反応がおこる
- 倫理上の問題
 - ES細胞の確立：受精卵あるいは胚（初期胎児）から作成する

拒絶反応問題はクローン細胞由来のES細胞で回避可能だが倫理問題は回避できない。

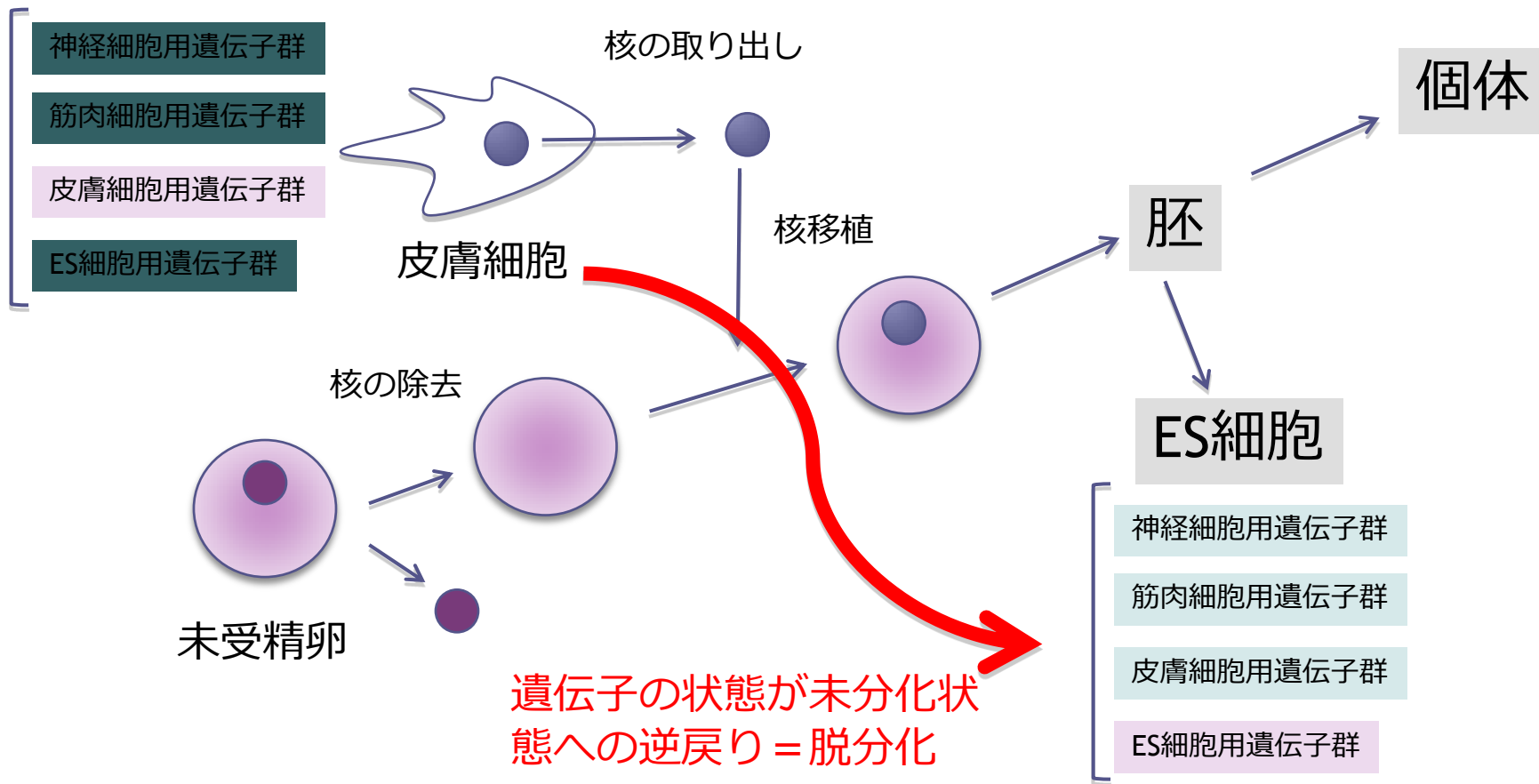
iPS細胞への発想

分化した細胞から直接ES細胞を作れないか!?

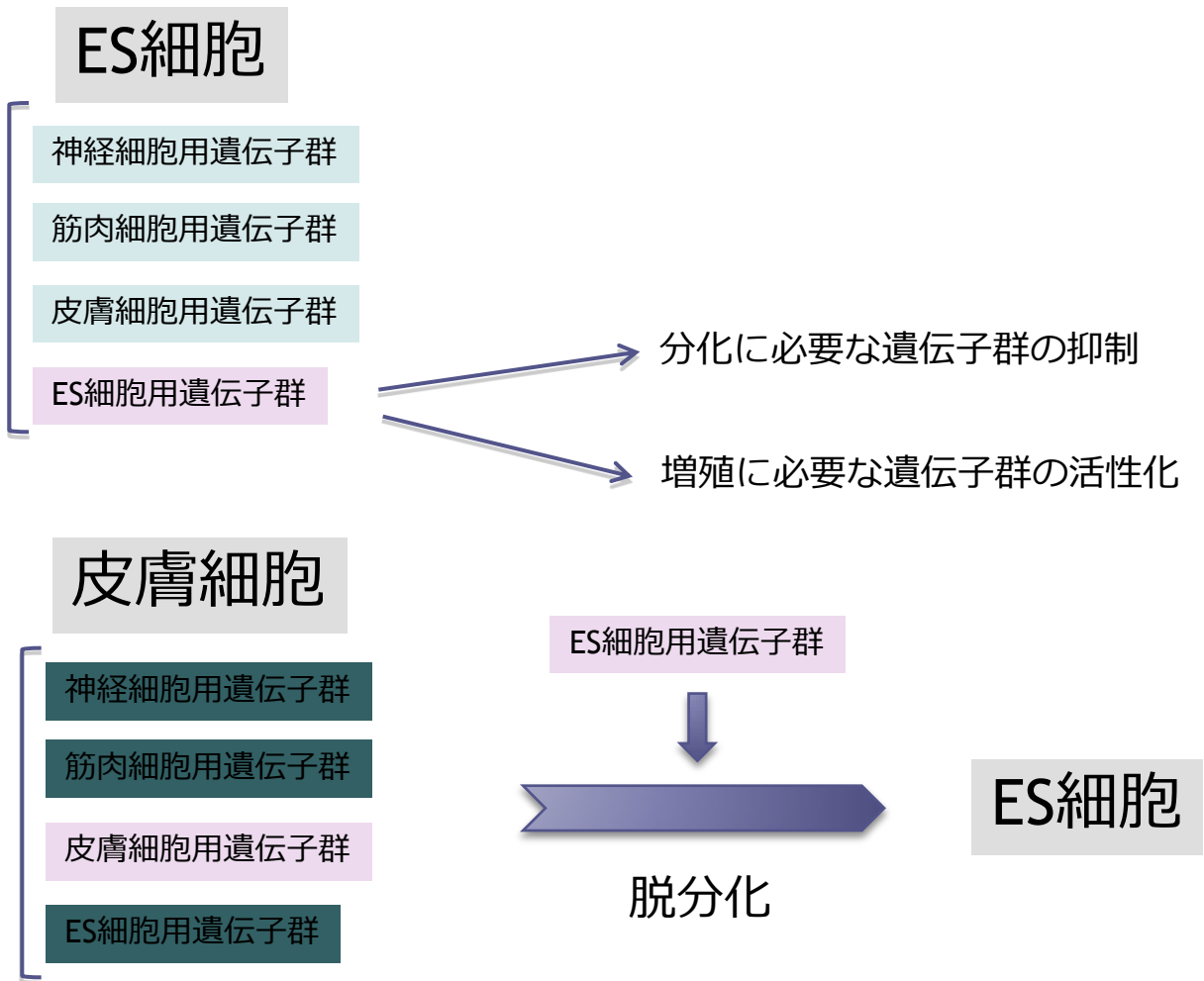


山中伸弥
京都大学
再生医科学研究所教授

脱分化

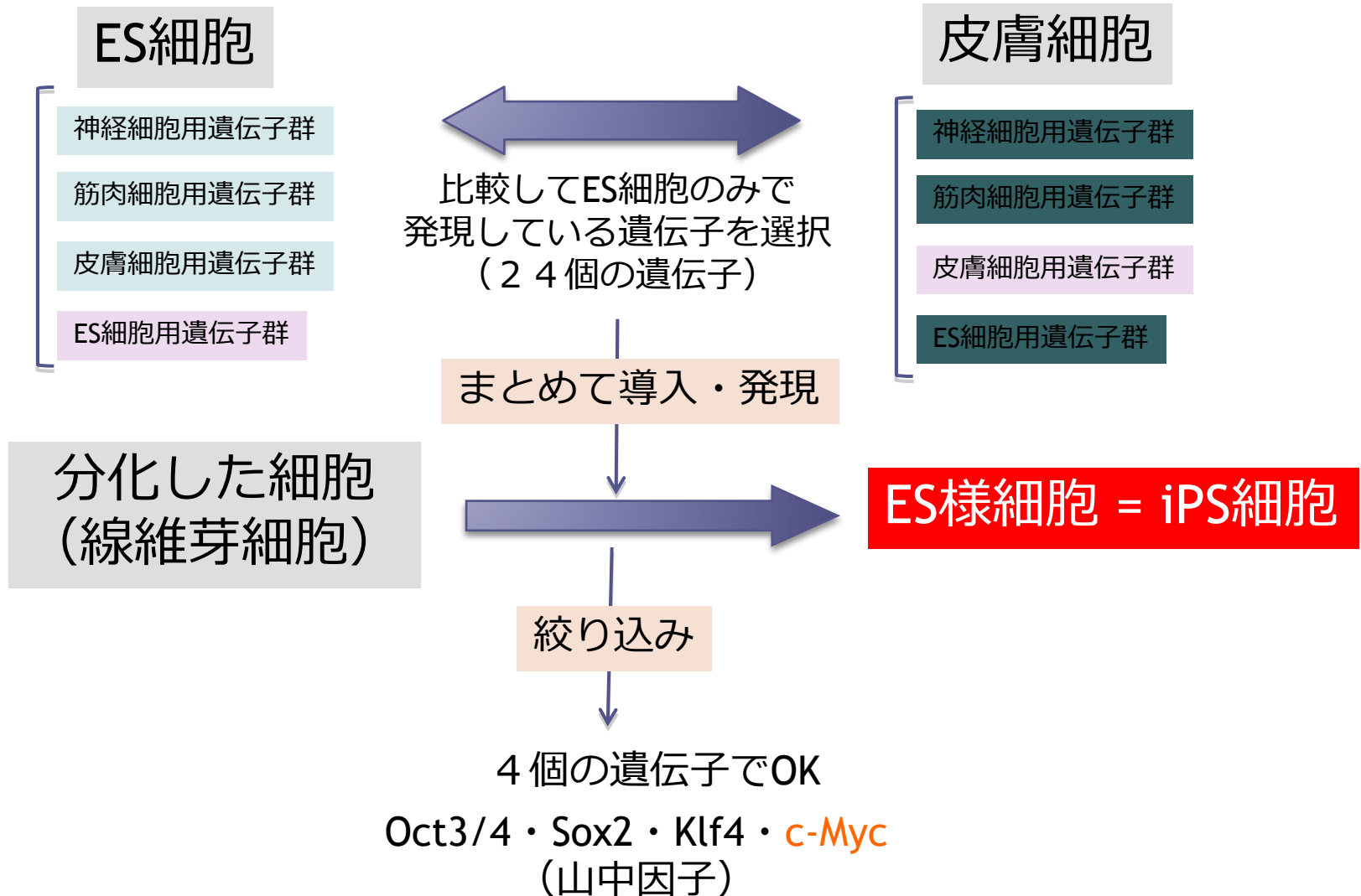


ES細胞であることに必要な遺伝子



iPS細胞

(人工多能性幹細胞: induced pluripotent stem cell)



ヒトでの応用に向けた激しい競争

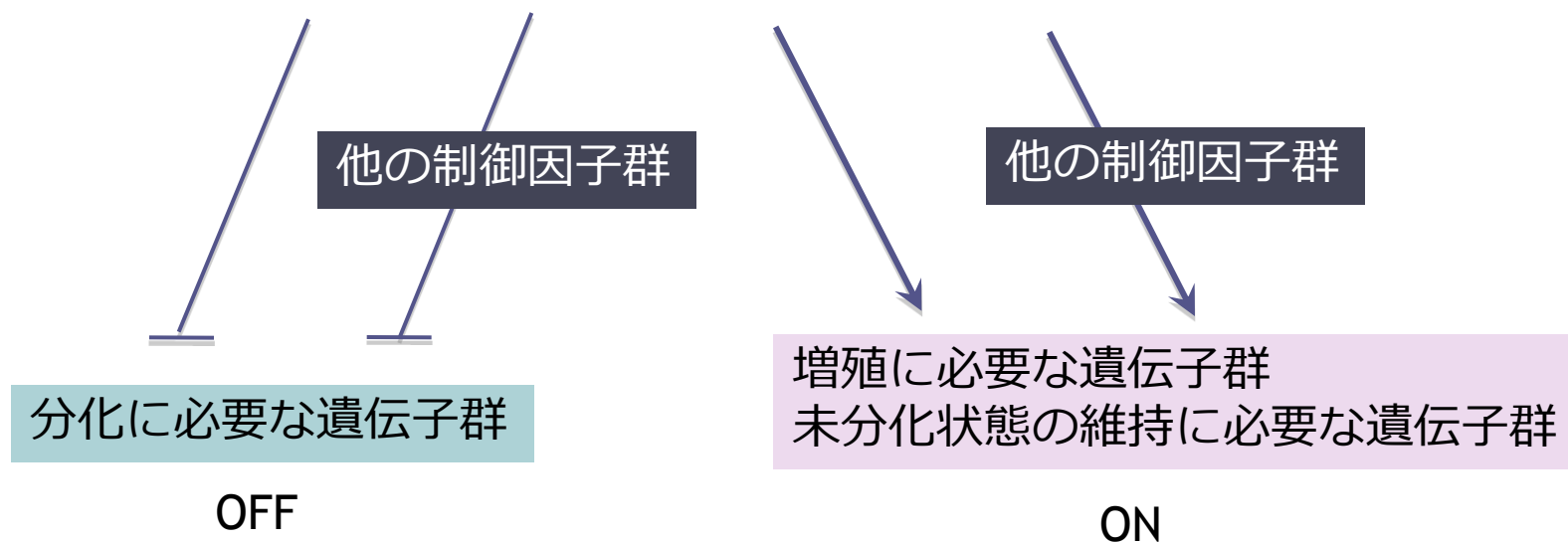
2007年2月：最初のマウスiPS細胞（山中伸弥）

2007年11月：最初のヒトiPS細胞（J. Thomson、山中伸弥）

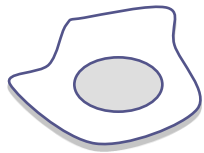
2007年12月：成人男性の皮膚細胞からヒトiPS細胞（G. Daley）

山中因子の働き

Oct3/4 · Sox2 · Klf4 · c-Myc : 遺伝子発現の制御因子



iPS細胞の問題点



iPS細胞 (マウス)



約20%のマウスに癌が発生

原がん遺伝子 c-Mycを使用している



cMycがなくてもiPS細胞ができる
薬剤との併用

4つの遺伝子の導入発現システムの問題

レトロウイルスベクター



染色体



発現システムの改良

がん化

今日の話題

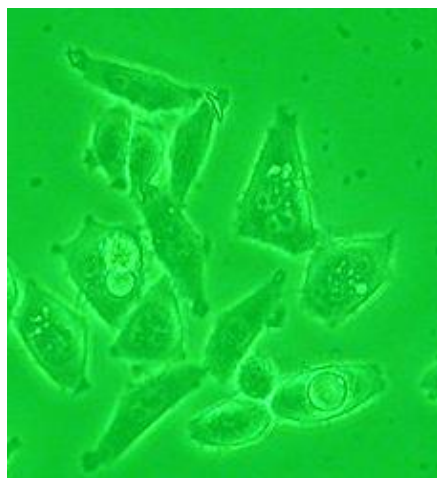
1. 遺伝子の働き
2. 三毛猫の謎
3. 再生医療に役立つiPS細胞
4. 遺伝子・染色体とがん

がん細胞

正常細胞

細胞分裂しない
分化
老化する（寿命有り）

Hela細胞



がん細胞

高い分裂能力
未分化
不死
転移能

ES細胞に似ている

Henrietta Lacks 1951年子宮頸がんで死去

遺伝子・染色体とがん

がん細胞のもつそれぞれの性質（表現形）に対応する**複数の**遺伝子・染色体の異常



突然変異・染色体異常の蓄積
(HeLa細胞の染色体数= 約82)



自然発生突然変異（100万分の1の確率）の蓄積

突然変異を誘発するもの：放射線、化学物質（タール、アスベスト etc）

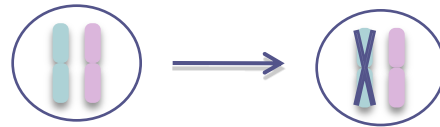
染色体分配・遺伝子の修復に関連する遺伝子の異常

おまけ：私の研究

遺伝子の沈黙のしくみ

遺伝子の抑制（沈黙）の重要性

X染色体不活性化



神経細胞

受精卵
胚細胞

OFF
(いつでもOK)

神経細胞用遺伝子群

筋肉細胞用遺伝子群

皮膚細胞用遺伝子群

未分化細胞用遺伝子群

分化

ON

神経細胞用遺伝子群

筋肉細胞用遺伝子群

皮膚細胞用遺伝子群

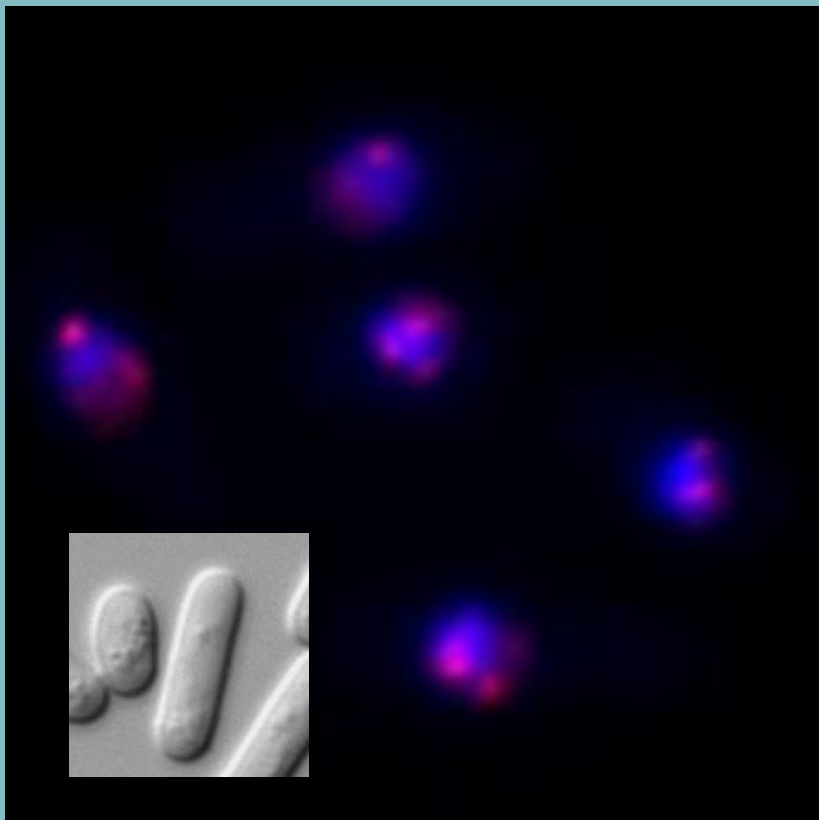
未分化細胞用遺伝子群

完全
OFF

沈黙

真実は寡黙である。

信号伝達学分野



細胞核の蛍光染色写真

青:DNA 赤:ヘテロクロマチン

遺伝子の「発言」を抑える
ヘテロクロマチンは寡黙であるが
いのちのふしぎを雄弁に語る。
我々はこの控えめな語り部から
「沈黙の声」を聞く。

好きじゃない。

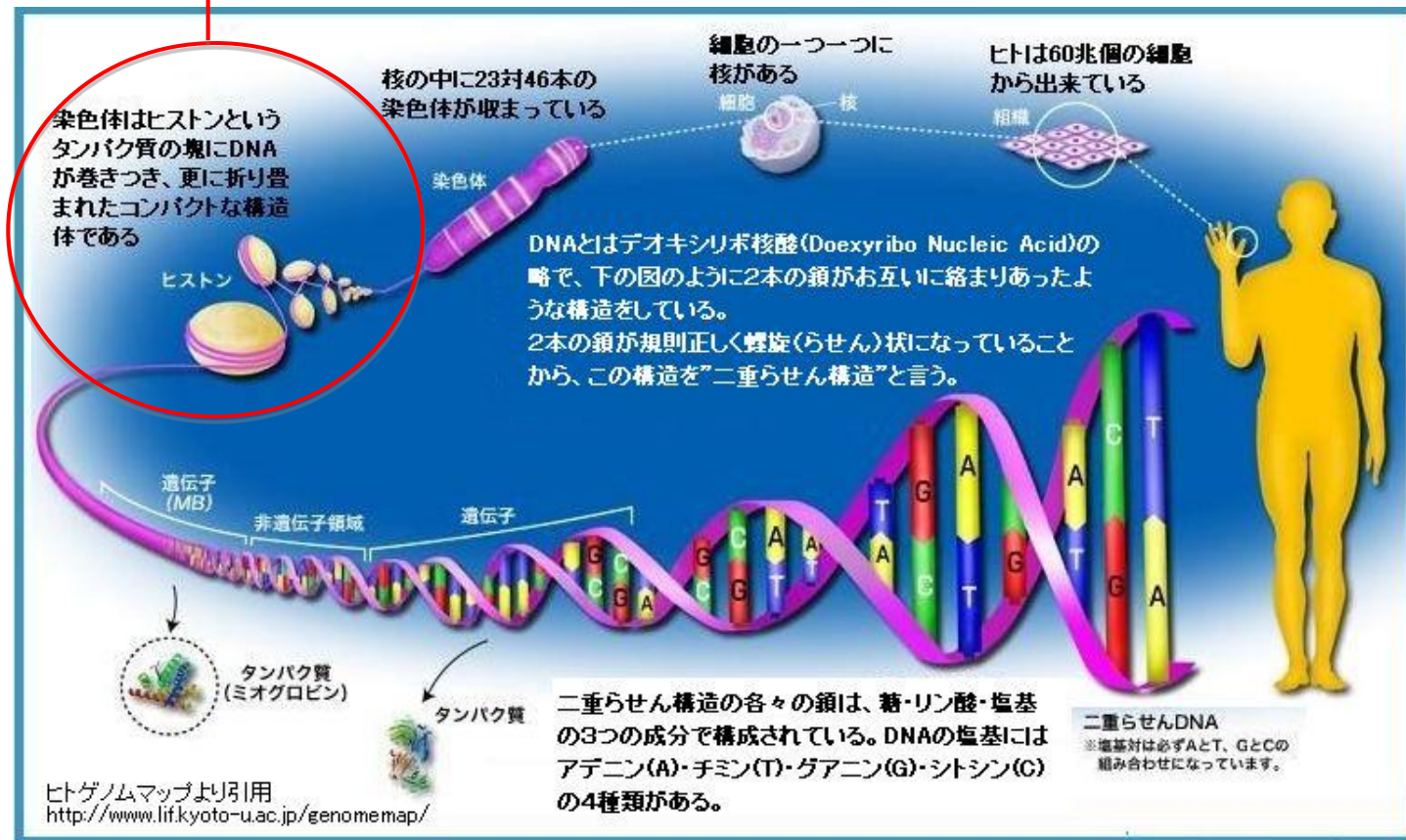
このものは

クロマチン研究のモデルに最適

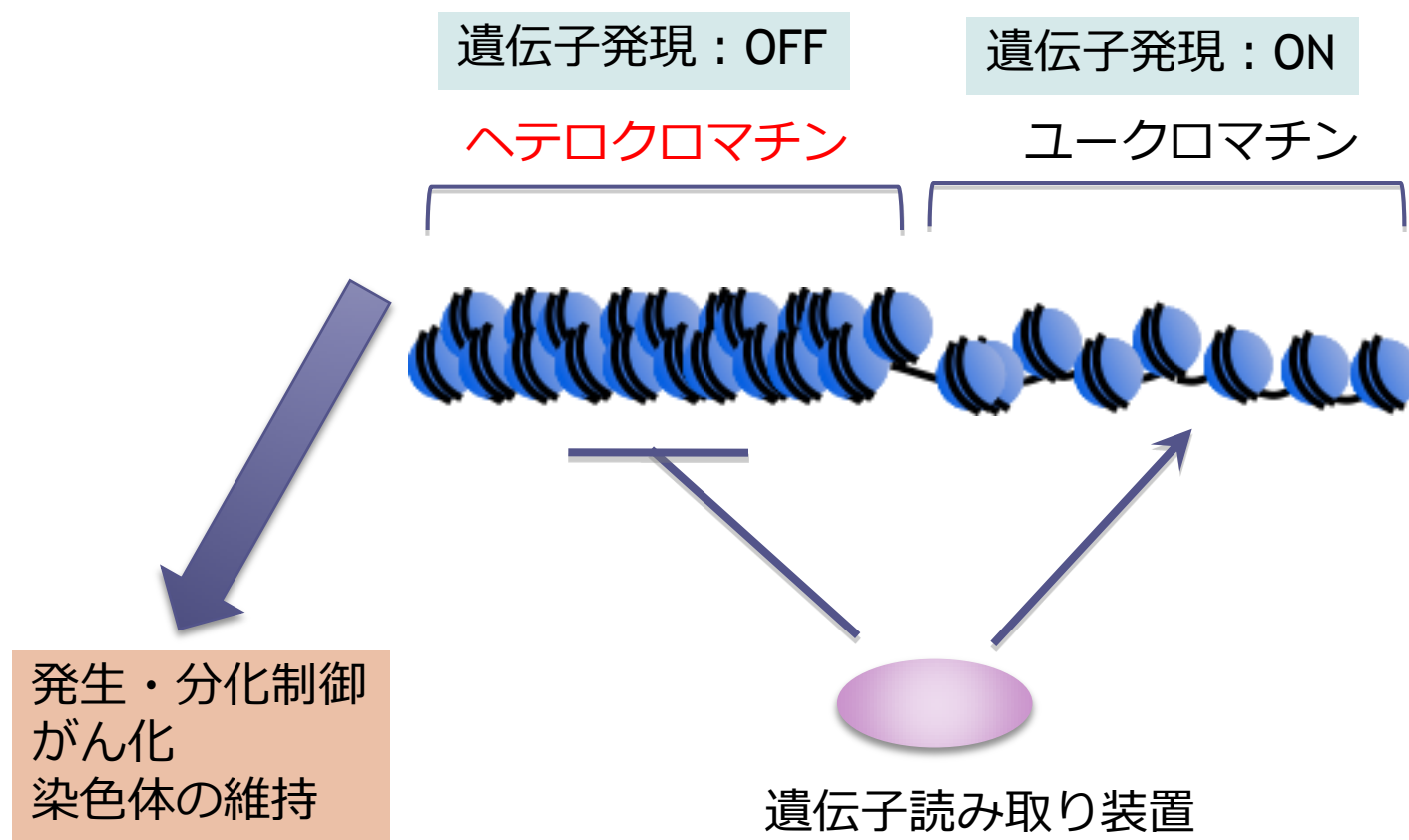
分裂酵母

DNAの折りたたみと発現調節

クロマチン構造: 遺伝子発現調節



クロマチン構造と遺伝子発現



ご静聴ありがとうございました。