

高等学校生物教育のための人類遺伝学の参考資料

日本人類遺伝学会教育推進委員会 編

平成 22 年 4 月 19 日

目次と執筆分担

1. はじめに

鎌谷直之

2. 学習指導要領との対比

鎌谷直之

3. 項目別解説

1. 人体、臓器、細胞、核の説明

井本逸勢

2. DNA、RNA、蛋白質、小分子の説明

池内達郎

3. DNA の構造とヌクレオチド配列

高田史男

4. 人間のゲノムと染色体地図、遺伝子

沼部博直

5. ゲノム（生物あるいは細胞の遺伝に関わる DNA 分子の総称）の伝達と法則

松本直通

6. （突然）変異

巽純子

7. （突然）変異と人間の多様性

櫻井晃洋

8. 人間の多様性と多因子病

森崎裕子

9. （突然）変異と進化

渡邊淳

10. （突然）変異と遺伝病

櫻井晃洋

11. 人間集団の多様性

鎌谷直之

12. がん細胞に見られる生殖細胞系列と体細胞の（突然）変異

稲澤譲治

13. 最新のゲノム研究

鎌谷直之

14. 薬と遺伝学

鎌谷直之

15. 遺伝学と社会

長谷川知子

1. はじめに

日本人類遺伝学会ではこれまで大学教育、卒後教育には力を入れてきましたが、中等教育への力の入れ方は不十分でした。しかし、我が国では人類遺伝学の知識や考え方が他の先進国に比較して極めて不足している現状を目の当たりにし、中等教育での人類遺伝学の教育を重視すべきであるという意見が出てきました。

そこで、我々の学会は、平成 19 年 9 月、日本遺伝学会と共同で、「中等教育における『遺伝と多様性』の扱いに関する要望」を中央教育審議会に提出しました。「遺伝と多様性の教育を中等教育において推進していただきたい」、「特に人間の遺伝と多様性の内容を中等教育に取り入れていただきたい」との要望です。

今回、日本人類遺伝学会において、高等学校生物学の教科書の編纂に携わっておられる方々に向けて、人類遺伝学の分野での解説と参考資料を提出すべきである、という決定がなされました。この参考資料は、以上の決定に基づき、改訂された高等学校生物の学習指導要領を参考に、日本人類遺伝学会の教育推進委員会を中心として、高等学校生物の教科書を編纂される方々に向けて、解説と参考資料の提出を行ったものです。

我々は生徒達が、生物学の基本的部分を構成する人類遺伝学について、正しい知識と考えかたを持てるようにと願っています。更には、将来、生徒達が、自分達の健全な心身の発育を図れるよう、また、他人や世界の人々との健全な関係を保てるようにとの願いで作成しましたので、是非ご参考になさるようお願いいたします。もし、疑問の部分、更に解説が必要な部分があればお知らせください。

2. 学習指導要領との対比

(1) 学習指導要領の「第 6 生物基礎」において、1 目標、に

日常生活や社会との関連を図りながら生物や生物現象への関心を高め、目的意識をもって観察、実験などを行い、生物学的に探究する能力と態度を育てるとともに、生物学の基本的な概念や原理・法則を理解させ、科学的な見方や考え方を養う。

と書かれています。

ここでは、生物学の具体的な「各論」をもとに「総論」に気付かせるようにという極めて重要な指摘がなされています。また、「各論」には、「日常生活や社会との関連」が重要であることも強調され、生徒が実感と興味を持てるような教育内容を薦めています。

「総論」については、以後の 2. 内容、に従い「遺伝と多様性」の重要性を教えたいと思います。また、「日常生活や社会との関連」については、生物学が自分自身の健康や、人間の病気に関連していることに言及していただきたいと思います。健康と病気は、生徒全員の将来に関係することであり、しかも関連する職業も近年増加している分野であり、是非、今まで以上に力を入れていただきたい部分です。

以上の理解、および記述の参考に、我々の、この参考資料全体、特に 8. 10. 12. 14. 15. を利用していただきたいと思います。

学習指導要領の「第 6 生物基礎」において、2 内容、の

(1) 生物と遺伝子

ア 生物の特徴

(ア) 生物の共通性と多様性

の部分は、その内容の取扱いについて、

内容の(1)のアの(ア)については、この科目の導入として位置付け、以後の学習においても、生物についての共通性と多様性の視点を意識させるよう展開すること。

と書かれています。

生物についての共通性に大きく関与するのが「遺伝」です。そして、「遺伝学」とは「遺伝と多様性の科学」と定義されています。1つ1つの生物、1つ1つの臓器、1つ1つの分子についての教育と併に、生物学全体を捉えるための「遺伝と多様性」の教育に力を入れてほしいと思います。このような総論と、具体的な出来事である各論の間を行き来することにより、生物学の全体像を捉える事が出来ると思います。

以上の理解、および記述の参考に、我々の、この参考資料全体を利用していただきたいと思います。

学習指導要領の「第 6 生物基礎」において、2 内容、の

(1) 生物と遺伝子

イ 遺伝子とその働き

(ア) 遺伝情報と DNA、(イ) 遺伝情報の分配、(ウ) 遺伝情報とタンパク質の合成

の部分は、その扱いについて、

イの(ア)については、DNAの二重らせん構造と塩基の相補性を扱うこと。また、遺伝子とゲノムとの関係に触れること。(イ)については、細胞周期と関連付けて扱うこと。(ウ)については、転写と翻訳の概要を扱うこと。

と書かれています。

ここでは、生物における「物質」と「情報」の重要性に言及し、DNAがその両方の性質を持つことを強調してほしいとおもいます。また、DNAの二重らせんが幾重ものらせん構造に折りたたまれて染色体になることを教え、染色体とDNAとの関連も教えてほしいと思います。

ゲノムと遺伝子の違いについては、ゲノムは種の基本的な遺伝情報全体をさし、遺伝子はその中で、機能が明らかな単位で構成される部分を指すことという定義を理解することはなかなか難しいと思います。ゲノムとともに、「ゲノム配列」という言葉を教え、ゲノム配列は4つの塩基の一系列の並びにより表されること、人間では約30億個の塩基の並びによ

り示され、遺伝子はこの約 30 億個の中の一部を占めるにすぎないことを教える事が大切だと思います。更には、世代を超えたゲノム配列の伝達には、メンデルの法則などの「法則」が成り立つことを教え、この部分がメンデルの法則と関係していることに気付かせてほしいと思います。

更には、上記の（ア）（イ）（ウ）が人間の体内でも起きており、当然、生徒自身の体内でも起きていることに言及してほしいと思います。「ヒト」ということばに代表されるような、人間を研究対象として見る立場だけではなく、自分自身を含めた身近な存在としての立場からも生物学を教えてほしいと思います。細菌、植物、動物から生徒自身まで、共通して、この原理が生物の基本的原理として成り立つことを強調して教えていただくよう希望します。

また、遺伝子から蛋白質までの働きが、生徒の体内で起きていること、内臓（脳、筋肉、肺、心臓、肝臓、腎臓、胃など）の中で起きていることに気付かせ、現実感を持てるような教え方をしていただきたいと思います。

色々な生物について教える事はもちろん大切なことですが、種によってさまざまな例外があります。例えば、ゲノム配列の長さや染色体の数も違います。生徒の頭の整理のためには、やはり人間を基本として教える事が効果的であり、また生徒の将来にも有意義だと思います。

以上の理解、および記述の参考に、我々の、この参考資料の 1.-5.を利用していただきたいと思います。

学習指導要領の「第6 生物基礎」において、2 内容、の

（2）生物の体内環境の維持

ア 生物の体内環境

（イ）体内環境、（イ）体内環境の維持の仕組み、（ウ）免疫

の部分は、その内容の取扱いについて、

内容の（2）のアの（イ）については、**血糖濃度の調節機構を上げること。その際、身近な疾患の例にも触れること。（ウ）については、身近な疾患の例にも触れること。**という記述があります。

血液濃度の調節機構の部分では、「インスリン」「インスリン受容体」が蛋白質であり、遺伝情報をもとに作られていること、「糖」は小さな分子で蛋白質ではないことに気付かせると良いと考えます。また疾患については、「糖尿病」と「低血糖症」、特に前者を含める必要があると思います。糖尿病が、インスリンが少なかったり、その働きが悪かったりして起きる病気で、遺伝と環境の両方が関係することを教えていただきたいと思います。更には、現在では糖尿病の治療に、遺伝子を利用したバイオテクノロジーにより合成したインスリンが用いられていることにもできれば言及していただきたいと思います。

（ウ）の身近な疾患としては「関節リウマチ」、「アレルギー」があります。また身近と

は言えませんが「免疫不全症」があります。免疫は、自分の体内の分子と外来の分子を区別し、前者を受け入れ後者を排除する機能を持っていて、「抗体」という蛋白質が重要な役割を担うシステム（液性免疫）と、細胞が重要な役割を担うシステム（細胞性免疫）があります。関節リウマチは免疫機能が自分自身の分子を排除することにより起きます。このようにして起きる疾患を「自己免疫疾患」といい、関節リウマチもこれに含まれます。関節リウマチは、自己免疫により関節が障害され、放置すると運動障害が起きる事がある疾患です。今では良い薬ができ、以前より運動障害が起きる事が非常に少なくなってきました。その一部は、前述の「抗体」を、遺伝子を利用したバイオテクノロジーにより合成して薬にしたものです。「アレルギー」は、外来の分子に自分の免疫機能が過剰に反応することにより起きる疾患です。典型例は花粉症で、杉などの花粉に鼻の粘膜が過剰反応してくしゃみ、鼻水が出る疾患です。関節リウマチにも、アレルギーにも、遺伝と環境の両方が関係することにも言及してほしいと思います。

以上の理解、および記述の参考に、我々の、この参考資料の 8. 11.を利用していただきたいと思います。

学習指導要領の「第 7 生物」において、1. 目標、に

「生物や生物現象に対する探究心を高め、目的意識をもって観察、実験などを行い、生物学的に探究する能力と態度を育てるとともに、生物学の基本的な概念や原理・法則の理解を深め、科学的な自然観を育成する。」

という記述があります。

この部分も、「第 6 生物基礎」と同様に、生物学の「各論」と「総論」の両方の重要性を強調する重要な記述であると思います。生物学の基本的な概念や原理には、細胞、核、染色体、DNA、ゲノム、蛋白質、小分子、などの概念とその関係の把握が不可欠です。更に、基本的な法則には、メンデルの法則などの遺伝の法則が中心的な役割を占めると考えられます。

以上の理解、および記述の参考に、我々の、この参考資料の 1. - 5.を利用していただきたいと思います。

学習指導要領の「第 7 生物」において、2. 内容、の

(1) 生命現象と物質

ウ 遺伝情報の発現 (ア) 遺伝情報とその発現

DNAの複製の仕組み、遺伝子の発現の仕組み及び遺伝情報の変化を理解すること。

(イ) 遺伝子の発現調節、 (ク) バイオテクノロジー

の部分は、その内容の取扱いについて、

(1) の内容の構成及びその取扱いに当たっては、次の事項に配慮するものとする。

ウの(ア)の「遺伝子の発現の仕組み」については、転写、スプライシング及び翻訳を扱うこ

と。「遺伝情報の変化」については、同一種内でのゲノムの多様性にも触れること。(イ)については、転写レベルの調節を扱うこと。(ウ)については、制限酵素、ベクター及び遺伝子の増幅技術に触れること。

の記述があります。

DNA が物質としての側面と、情報としての側面の両方を持っていることは前述のとおりです。「生命現象と物質」の項では、この二面性への理解を生徒に促すようにお願いします。また、「遺伝情報の変化を理解すること」という記述については、「(突然) 変異」という用語が重要です。この用語は学習指導要領に記載されていませんが、是非、生徒に、その重要性を知らせていただきたいと思います。「遺伝情報が変化すること」を国際的には「**mutation**」と呼ぶのですが、「多様性」を意味する「**variation**」との区別があいまいであり、日本人類遺伝学会は 2009 年に、「**mutation** (遺伝情報の変化)」を「(突然) 変異」、「**variation** (多様性)」を「多様性」と訳すことに決めました。(突然) は使用することも可、としました。以前は、「**variation**」を「変異」と訳していたため、概念の把握が不十分であったとの考えからです。それに関して、「遺伝学 (**genetics**)」は国際的には「遺伝と多様性の科学 (**study of heredity and variation**)」と定義されているのに、日本では「遺伝の科学」と考えられがちであることに配慮したものです。

更に、(突然) 変異が「生殖細胞系列 (突然) 変異」と「体細胞 (突然) 変異」に区別されることも余裕がある生徒には教えていただきたいと思います。前者は遺伝病や進化に、後者は癌に関連するという全く異なった意義を持っているからです。この「生殖細胞系列 (突然) 変異」と「体細胞 (突然) 変異」の区別は前者が世代を超えて伝わり、後者が伝わらないことにより区別されますが、高校生の生徒には多少難しい部分もあるかもしれませんので、ご判断にお任せしたいと思います。

また、「遺伝情報の変化」の結果として「転写、スプライシング、翻訳」を含む、様々な「遺伝子の発現」の変化が起きるわけですが、これらについても余裕のある生徒には十分理解できる内容だと思います。

更に、新学習指導要領に、『遺伝情報の変化』については同一種内でのゲノムの多様性にも触れること」という記述が新たに入りました。(突然) 変異の結果として、同一種内、例えば人間の中にも多様性が生じるということです。この点については近年、人間のゲノムの多様性の研究が急速に進んでいること、人間の健康や疾患を考える上で特に重要なことなので、特に力を入れて教育していただくように希望します。後述のバイオテクノロジーにより、数百万のゲノム配列の違いがわかっていること、2 人の個人を比べると千個に 1 個ほど (比較する人種によっても違います) も異なることを教えると良いと思います。例えば、生徒に、「あなた方二人にはどれくらいのゲノムも違いがあるでしょう」と考えさせると、ゲノムの多様性について生徒に実感がわくでしょう。「人間の多様性」を強調したい理由の一つは、生徒が、(突然) 変異と、その結果としての遺伝病、だけを学ぶと、それが

自分たちとはかけ離れた現象であると勘違いする可能性があるからです。(突然)変異の結果を学ぶ場合、まず自分達を含めた人間の多様性を学び、その後で、多様性の一部としての遺伝病を学ぶことが大切であるというのが我々の考えです。この教育をきっかけに、生徒が、自分を含めた人間の多様性に気付き、他人や、病気の人たち、さらには他の国の人たちに偏見を持つことなく広い気持ちで接することのできる人間に育っていくよう、ご配慮をお願いします。

多様性の概念を学ぶことで、個人差に対し、価値観を性急に持ち込むことが非科学的なことであることを強調し、多様な人々が集まった集団こそが自然な人間の集団であることを教えていただきたいと思います。

以上の理解、および記述の参考に、我々の、この参考資料の 6. -13. 15.を利用していただきたいと思います。

「遺伝子の調節」については、転写レベルの調節を扱うこと、とあります。「転写因子」や「プロモーター (領域)」などの用語が必要になってくる可能性があると思います。また、プロモーター領域の (突然) 変異により、転写レベルに変化が起き、病気の原因となることも教えると良いと思いますが、高度な内容のため採用の可否についてはお任せしたいと思います。

以上の理解、および記述の参考に、我々の、この参考資料の 8. 10. 12.を利用していただきたいと思います。

バイオテクノロジーについては、「制限酵素、ベクター及び遺伝子の増幅技術に触れること」とありますが、技術は急速に進歩しつつあるので、重要な用語は増加しています。技術と共に、その成果についても教えた方が生徒の興味を引き付け、現実社会との関連をより良く実感するのではないのでしょうか。例えば、前述の、糖尿病や関節リウマチ、更には癌の治療薬として DNA を用いたバイオテクノロジーで作った蛋白質が用いられて効果を発揮していることがあります。またバイオテクノロジーを用いて、遺伝子を薬として用いることにより直接病気を治療する、「遺伝子治療」という治療が行われていることもできれば教えてほしいところです。

更には、バイオテクノロジーとコンピュータの共同作業により「バイオインフォマティクス」という分野が発達し、2003 年にヒトゲノムの約 30 億個の DNA 配列が解明されたことも重要です。生徒に、「ノートに 30 億個の文字を書くと、どれくらいの長さになるか」を考えさせると実感が持てると思います (およそ 1 万 km で東京からニューヨークまでの距離です)。また、人間の遺伝子地図が作られたことにより、連鎖解析というコンピュータと数学を用いた方法により、多くの遺伝病の原因がわかってきたこと、個人から数十万、百万というゲノムの多様性が調べられるようになり、ゲノムワイド関連解析 (GWAS; genome-wide association study) という方法が多因子病の遺伝的原因を探すために用いられていること、高速 DNA 配列決定機により個人のゲノム配列約 30 億個さえ、わかるようになってきていることなどが重要だと思います。

近い将来、個人の約 30 億個（両親からなら 60 億個）のゲノム配列が比較的容易に得られるようになるので、生徒がいやおうなく将来、自分自身の問題として対面しなければならない事実です。

以上の理解、および記述の参考に、我々の、この参考資料の 3. - 11. 13.を利用していただきたいと思います。

学習指導要領の「第 7 生物」において、2. 内容、の

(2) 生殖と発生

ア 有性生殖 (ア) 減数分裂と受精 (イ) 遺伝子と染色体

遺伝子の連鎖と組換えについて理解すること。

の部分は、その内容の取扱いについて、

内容の(2)のアの(ア)については、性染色体の存在にも触れること。(イ)については、組換えによって遺伝子の新しい組合せが生じることを扱うこと。

と書かれています。

学習指導要領ではこの部分に引き続き、動物と植物のそれぞれの発生について書かれているので、この部分は生物全体について書かれていると解釈できます。しかし、異なった種の間には数多くの多様性があり、一般的に生殖と発生を解説することは不可能であると思います。性決定のメカニズムや染色体数もさまざまです。

この部分を教育するために、人間の場合を典型例として教えることを提案します。そうすると、常染色体が 22 種類、性染色体は女性で XX、男性で XY、体細胞には染色体 46 個分、配偶子には 23 個分と教える事が出来ます。このように、明確な数を述べないと抽象的すぎて生徒は理解できないのではないのでしょうか。人間とは異なった種では、これとは異なりますが、それらの例は中等教育の範囲を超えるのではないのでしょうか。人間ではこうであり、他の種では必ずしもこのようなメカニズムとは限らないと教える事を提案します。

有性生殖における減数分裂と配偶子形成、受精、の一連の過程ではメンデルの法則、および連鎖とのかかわりをしっかりと教えていただきたいと思います。減数分裂で相同染色体が対合した後に、そのどちらかが配偶子に入ることが、メンデルの「分離の法則」の要を形成すること、二種類の染色体の、それぞれ別々の相同染色体の対が対合して、独立に配偶子に入ることがメンデルの「独立の法則」の要を形成すること、更には、相同染色体の対合の時に交叉（乗換え）が起きたり、起きなかったりすることが、連鎖と組換えの要を形成することが重要だと思います。そして、「連鎖」がメンデルの「独立の法則」の例外であること、二つの座位が同じ染色体上にあるときのみに見られる現象であることを教えていただきたいと思います。

学習指導要領の「内容の取扱い」にある、組換えによって遺伝子の新しい組み合わせが生じるのは、染色体レベルであることも重要だと思います。分離の法則により、個体レベルの新しい組み合わせができ、これらが「多様性」を生み出す重要な仕組みであることを

教えていただきたいと思います。

我々が危惧するのは、新学習指導要領ではメンデルの法則の一部が中学校で教えることになりましたが、高校生で系統的に教えられていないことです。分子生物学の教育に力を入れる事はもちろん望ましいことですが、学習指導要領の1. 目標にのべられている「生物学の基本的な概念や原理・法則の理解」を支える「メンデルの法則」の理解にも合わせて力を入れるようにお願いします。遺伝における予測や連鎖解析においては、メンデルの法則が最大の威力を発揮します。

また、メンデルの法則や、その例外である「連鎖」などを深く理解するためには「座位」「アレル」「遺伝型」「表現型」などの概念の理解が必要ですが、残念ながら学習指導要領には明確にその用語が用いられていません。学習指導要領に含まれる用語を使う場合は、「遺伝子」ということばを使わざるを得ないとは思いますが、前述のようにゲノム上には遺伝子とは呼べない領域も多く、そこにも数多くの多様性が存在するので、余裕のある生徒達には是非、上記のような「座位」「アレル」「遺伝型」「表現型」などの用語を用いて説明していただくよう、お願いします。次回の学習要領の改訂の場合には、是非、これらの用語を採用していただきたいと思います。

また、有性生殖における減数分裂と配偶子形成、受精、の一連の過程で教えていただきたい概念に、学習指導要領にはありませんが、生殖細胞系細胞と体細胞との違いがあります。これについては前述しましたが、多様性、進化、遺伝病、癌などを正しくとらえるために極めて重要な概念なので、余裕がある生徒には是非、教えていただきたいものです。

以上の理解、および記述の参考に、我々の、この参考資料の4. 5.を利用していただきたいと思います。

3. 項目別解説

1. 人体、臓器、細胞、核の説明

人体—臓器—細胞—核の関係： 人体（ヒトの体）は、心臓、脳、肺、肝臓、筋肉など様々な臓器からできており、それぞれの臓器が、体の機能を維持するための重要な機能を、その機能に適した構造を持つことで担っています。例えば、心臓は体中に血液を循環させるポンプとして働いていますし、脳は記憶したり感じたり手足を動かす命令を出す働きをしています。これらの臓器は、多くの細胞が集合してできています。そのため、ヒトの体を構成する全部で 60 兆個あるいはそれ以上とも言われる細胞のひとつひとつが、ヒトの生物活動の機能と構造の単位として働いているといえます。これらそれぞれの細胞は、ヒトの発生の過程で、卵子と精子とよばれる一对の生殖細胞の受精の結果生じた一個の細胞を起源として、細胞内にある核と呼ばれる小器官の中に納められた遺伝情報のプログラムに沿って、増殖（細胞の数を増やすこと）と分化（特殊な機能を持つように変化すること）を行い、ヒトの体を形成していきます。そのために、分化した細胞は、それぞれに与えられた働きを遂行するために相異なるさまざまな形態や機能を持つこととなりますが、基本的な構造は共通していますし、ほぼ全ての細胞が起源となった一個の細胞と同じ遺伝情報を共有しています。

ヒトの体では、さまざまな臓器が協調的に働くことにより身体内の環境を常に一定の範囲に保つ（恒常性）機構が働いています。臓器あるいはこれを構成する細胞の機能に異常が生じて恒常性が保たれない状態では、体全体の正常な機能が維持できなくなりますが、これが病気という状態にあたります。例えば、すい臓から分泌されたインスリンというホルモンは、血液中の糖の濃度（血糖）を一定の値に保つ作用がありますが、インスリンの分泌量が少なかったり、その働きが悪かったりすると、血糖が高くなる糖尿病という病気になります。

細胞の基本構造と遺伝情報の流れ： 細胞の大きさの多くは $10\sim 30\mu\text{m}$ ですが、中には筋細胞のように長さが数十 cm になるものもあります。これは、機能に適した大きさと形に分化したためです。細胞は、細胞膜に囲まれた原形質と呼ばれる半流動性のコロイド溶液からなります。この原形質は、細胞質と核とからなり、細胞質はさらにコロイド状の無形質と、有形質とからなっていますが、有形質のなかでも一定の機能を有するものを細胞内小器官といい、ミトコンドリア、ゴルジ装置、中心小体、小胞体、リボゾーム、ライソゾームなどがあります（図 1）。

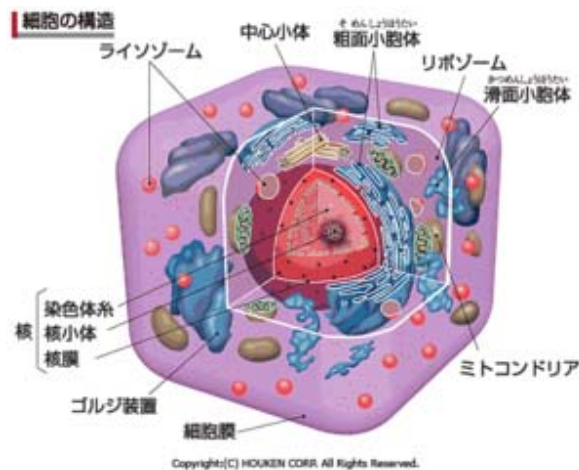


図1 ヒト細胞の基本構造

また、細胞は普通1個の核を持っており、遺伝情報をコードした核酸(デオキシリボ核酸、DNA)を遺伝情報として格納するとともに、DNAを鋳型として遺伝情報のプログラムをリボ核酸(RNA)に写し取り、さらにこの情報をもとに細胞質でタンパク質を合成して、細胞の増殖、分化、機能などに関与していきます(図2)。

ミトコンドリアに存在する二つ目の遺伝情報： 細胞質内に数百から数千個あるミトコンドリアは細胞におけるエネルギー産生の場所ですが、細胞の進化の過程で細胞内に取り込まれた(共生)全く別の独立した生物です。ミトコンドリアは、核にある遺伝情報のセット(ゲノム)と独立した約16000塩基からなる環状のDNAを遺伝情報として持っており、ミトコンドリアを構成する一部の重要な酵素やRNAの遺伝子はミトコンドリアのゲノムから産生されます。ミトコンドリアには、遺伝的にいくつかの特徴があります。一つは、ミトコンドリアは全て母親由来で父親のミトコンドリアは子供には伝わりません。またもう一つは、ミトコンドリアの遺伝情報(DNA)の異常により、多量のエネルギーが必要でミトコンドリアの重要性の高い中枢神経系や骨格筋に症状が出るミトコンドリア脳筋症という病気があります。

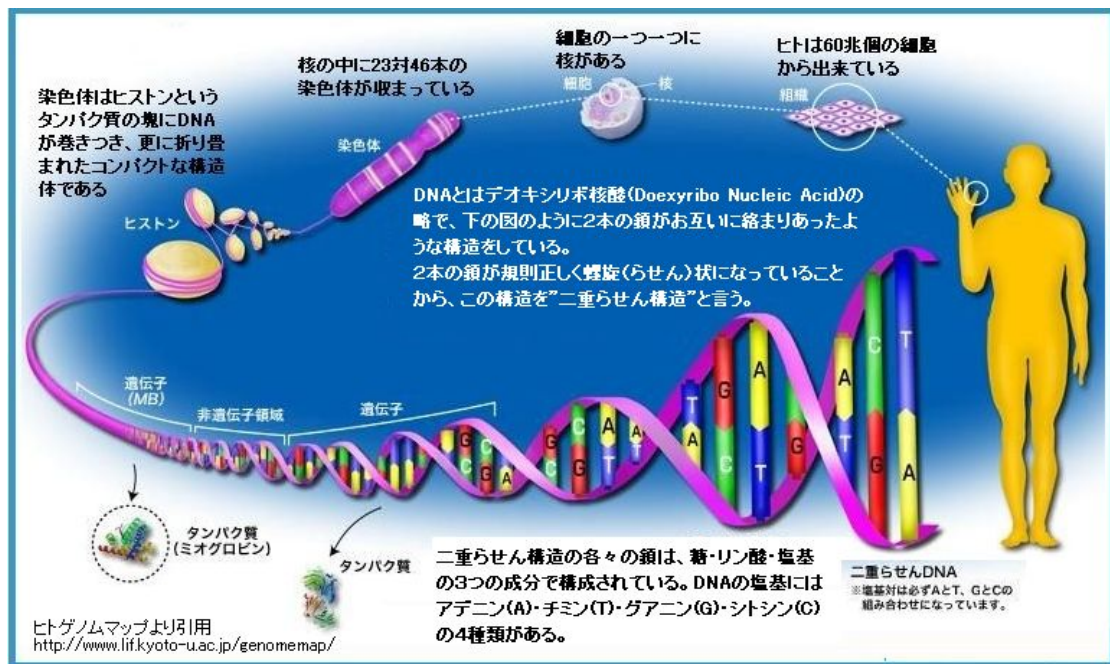


図2 ヒトの体から遺伝情報まで

2. DNA、RNA、蛋白質、小分子の説明

前章では、遺伝子の本体はDNAであることを学びました。それでは、高分子であるDNAという物質が、どのようにして生命情報の源である「遺伝子」としての機能をもつのでしょうか。DNAが遺伝子として働くことを遺伝子発現といい、これはDNAの遺伝情報（塩基配列）をもとに特定のタンパク質が生成されることを意味します。つまり、DNA上の塩基配列がメッセンジャーRNA（mRNA，伝令RNA）に写し取られ（この過程を転写という），写し取られたmRNA上の塩基配列をもとにアミノ酸が指定されてタンパク質が合成されます（この過程を翻訳という）。遺伝子発現の第1段階が転写，第2段階が翻訳です（図1）。DNAからRNAを介してタンパク質がつくられるこのような流れは，すべての生物に共通する基本的な原則なのでセントラルドグマ（中心教義）といわれます。DNAの構造も遺伝子として働く機構も全生物に共通であるということは，地球上の生命体はすべて共通の起源を有した同朋であること，そして系統的に遠く離れた種間であっても（たとえばヒトと大腸菌）遺伝子組換え技術が可能であることが，よく納得できるでしょう。

遺伝子とDNA, RNA: ヒトのゲノム当たりのDNAは30億の塩基対で構成されていますが，遺伝情報をもつ遺伝子領域はDNA全配列の3～5%であり，したがって遺伝子はDNAの中に

離れ離れに点在するかたちになっています。タンパク質に翻訳されない領域は、イントロンや偽遺伝子のほかに反復構造をもった配列や、反復はしていないが意味のない配列など、遺伝子外配列として従来はジャンク DNA などとよばれていました。しかし最近はこの領域のなかでも RNA が転写されていて、翻訳はされないがさまざまな程度に遺伝子の発現を調節していることが発見されて大きなトピックスになっています。

RNA も DNA と同様に、塩基と五炭糖、リン酸からなる 4 種類のヌクレオチドの鎖です。構造が DNA とよく似ており、DNA と RNA を総称して核酸といいます。RNA が DNA と異なる点は、五炭糖が DNA のデオキシリボースの代わりにリボースであること、4 種類の塩基のうち T（チミン）だけは U（ウラシル）になっていること、そして DNA が 2 本鎖であるのに対して RNA はほとんどの場合、1 本鎖であることです。

転写：mRNA への転写を調節する場所は遺伝子領域の前方（上流、5' 側）にあるプロモーターです（図 2）。この領域に様々な転写因子が結合し、さらに RNA ポリメラーゼ II（RNA 合成酵素）が付着して複合体がつくられ、転写が始まります。遺伝子領域のさらに上流あるいは下流（3' 側）には、転写を促進するエンハンサーという領域もあります。RNA への転写は DNA が複製される過程とよく似ており、DNA の 2 本鎖が離れ、一方の鎖が鋳型になります。鋳型 DNA と相補的な塩基対をつくるヌクレオチドが選ばれて次々と連結し、鋳型 DNA 鎖と相補的な塩基配列をもった RNA 鎖ができます（鋳型 DNA の塩基 A に相補的な塩基として U が入る）。こうして DNA から転写された RNA は、遺伝情報をタンパク質に伝える役目をもつのでメッセンジャー（mRNA、伝令 RNA）と呼ばれます。

細胞内で働いている遺伝子は全遺伝子の 15% 程度とされていて、細胞の働きに応じて違った遺伝子が発現されています。たくさんの遺伝子について発現のオン・オフの機構が巧妙に働くことによって、発生途上の細胞分化が進行するし、身体の臓器を構成する細胞の役割が決まることになります。こうした遺伝子発現の制御は RNA への転写から翻訳までのいろいろの段階で行われますが、最も重要なのが転写の過程であるとされており、転写制御のネットワークを解明することが、今後の大きな研究課題となっています。

RNA プロセッシング：合成された mRNA は、原核生物（核のない細胞で出来ている生物、バクテリア、藍藻など）ではそのまま翻訳のステップに入りますが、真核生物（DNA は核膜で覆われた核の中に存在する）の場合はプロセッシングという加工を受けてから翻訳工程に入ります。真核生物の遺伝子では、最終的に mRNA の配列情報に残る塩基配列（エクソン）と削除され残らない配列（イントロン）とがあります。転写直後の mRNA は不要なイントロンに相当する部分も含んでいるため、この部分を切り取ってエクソン部分だけをつなぎ合わせます。この過程をとくに RNA スプライシングといいます（図 2）。スプライシングを受

けた最終的な転写産物は必ずしも一様ではなく、様々なエクソンの組み合わせをもった mRNA が出来ることがあり（一部のエクソンが排除される）、これを選択的スプライシングといいます。ヒトの遺伝子数が約 2 万 5 千個であるのに対してタンパク質は 10 万種以上と考えられています。こうしたスプライシングの機構により一つの遺伝子領域から複数のタンパク質が合成されることが可能になります。転写された RNA はスプライシングを受けるとともに、5' 末端に cap といわれる構造（修飾されたヌクレオチド）と 3' 末端側にポリ A テール（アデニンをもつ多数のヌクレオチド）が付加されています。Cap 構造はリボソームに結合した mRNA 上で翻訳が開始されるのに必要で、ポリ A テールは mRNA の安定化に関わるとされています。

翻訳：転写が終わり DNA から離れた mRNA は、核膜を通して細胞質に移動しリボソームという小顆粒に結合し、ここを足場にタンパク質が合成されます。リボソームは細胞質の小胞体に付着したり遊離した状態で電子顕微鏡で観察されます。mRNA の塩基配列では、連続した塩基 3 つ（トリプレット）が一組になって 1 種類のアミノ酸に対応しています。この塩基一組の単位をコドン（遺伝暗号）といいます。塩基は 4 種類（U, C, A, G）しかないので、タンパク質を構成するアミノ酸は 20 種類です。塩基 4 種類がつくるトリプレットには $4^3 = 64$ 通りのパターンが可能なので、アミノ酸の 20 種類に十分に対応でき、複数のコドンが一つのアミノ酸を指定しています（表 1）。たとえば第 1 塩基と第 2 塩基がそれぞれ G と C であれば第 3 の塩基がどれであっても指定アミノ酸はアラニンです。コドン AUG はメチオニンであるとともにタンパク質合成の開始点でもあり、終止点には UAA など 3 種のコドンがあります。これらを一覧したものが表 1 のコドン表です。

リボソームに結合した mRNA では、翻訳開始点からリボソームが横滑りしながらコドンが解読され、コドンと相補的な配列（アンチコドン）をもっているトランスファー RNA（tRNA, 転移 RNA）が次々と結合します。tRNA はアンチコドンをもつと同時に、それぞれのコドンに対応するアミノ酸を他方の端に結合させているので、リボソーム上で連続したアミノ酸同士の結合体（ペプチド）ができます（図 1）。ペプチドがさらに長くなり（ポリペプチドの状態、すなわちタンパク質）、mRNA 上の終止コドンに行き当たるとリボソームから切り離されます。タンパク質を構成するアミノ酸の数は、多くは 100~400 個、小さなインシュリン（前駆体のプロインスリンのアミノ酸 81 個）から 1000 以上あるいは 1 万以上の大きいものまで様々です。

タンパク質の高次構造とその働き：

リボソームで合成されたタンパク質は、多数のアミノ酸が固有の配列順序で連なったひも状の構造（一次構造）です。しかし実際は、近傍のアミノ酸同士の様々な結合様式によ

って折り畳まれてらせん構造やシート状構造などの二次構造をとり、さらにタンパク質全体としての三次構造をとったりしています。またタンパク分子が数個集まって結合した四次構造をとる場合も知られています。

タンパク質の生体内での働きは多岐にわたっています：化学反応の触媒作用（酵素）、運搬および貯蔵機能（ヘモグロビンなど）、免疫防御（免疫グロブリンなど）、筋肉機能（アクチン、ミオシンなど）、物理的機能（コラーゲンなど）、増殖分化の制御（サイトカイン、サイクリンなど）、レセプター蛋白としての作用、などなど。こうしたタンパク質が機能を発揮する上で重要な過程は、生体物質との特異的な結合で、これを可能にしているのが構造上の特異的な凹凸関係であったり、鍵と鍵穴の関係であったりします。例えば酵素と基質、免疫グロブリンと抗原の関係では、酵素や免疫グロブリンが持っている穴のような構造に特定の基質や抗原だけが結合して反応が進むようになっています。こうした複雑な高次構造は、もとは一次構造のアミノ酸配列を反映したもので、一次構造を決めているのは遺伝子の塩基配列であることはもちろんです。生命活動のほとんど全てに様々なタンパク質が関与し、それぞれの機能を発揮するための精巧なネットワークがつくられています。個々のタンパク質が合成される基本は遺伝子のもつ塩基配列ですから、「遺伝子・DNA は生命の根源である」と言われる由縁はここにあります。このように、遺伝子・DNA の役割は遺伝情報を親から子へ伝えることだけでなく、日々生きている個体の生命を維持することにもある、ということがよく理解できると思います。

図の説明

図1. 遺伝情報の伝達：転写と翻訳（リボソームでのタンパク質合成）.

奈良, 池内ら（著）「臨床検査学講座：遺伝子・染色体検査学」（医歯薬出版）より引用.

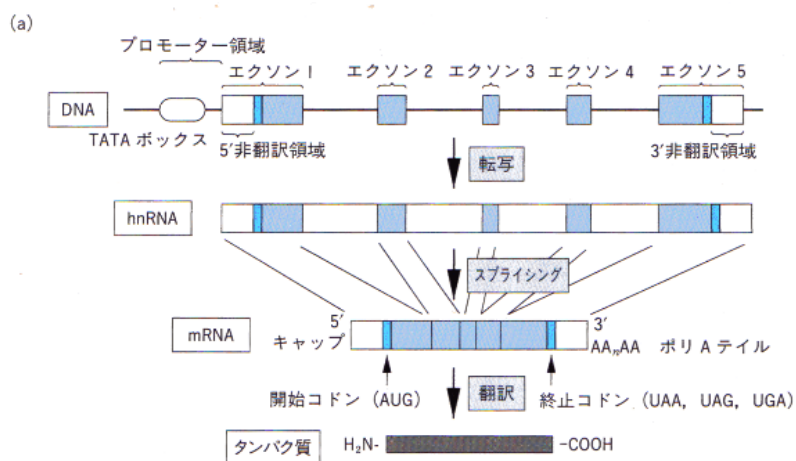
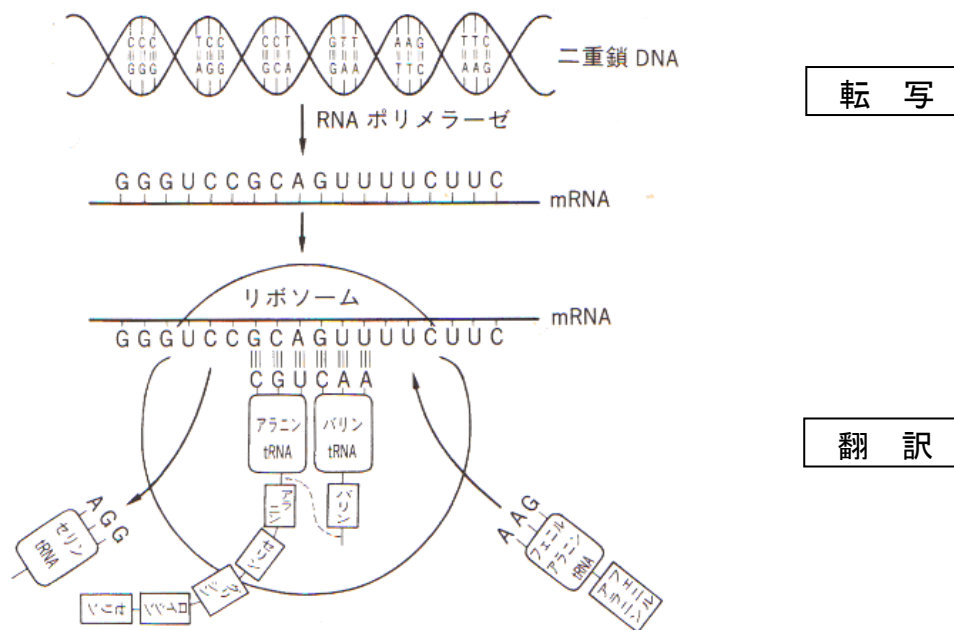
図2. 遺伝子発現の流れ：遺伝子の構造と転写，スプライシングおよび翻訳. 5 個のエクソンをもつ遺伝子を仮定.

新川, 阿部（著）「遺伝学への招待」（南江堂）より引用.

表1. コドン表：mRNA の遺伝暗号に対応するアミノ酸の一覧表

		コドン中の 2 番目の塩基					
		U	C	A	G		
コドン中の 1 番目の塩基	U	フェニルアラニン	セリン	チロシン	システイン	U	コドン中の 3 番目の塩基
		フェニルアラニン	セリン	チロシン	システイン	C	
		ロイシン	セリン	終止コドン	終止コドン	A	
		ロイシン	セリン	終止コドン	トリプトファン	G	
	C	ロイシン	プロリン	ヒスチジン	アルギニン	U	
		ロイシン	プロリン	ヒスチジン	アルギニン	C	
		ロイシン	プロリン	グルタミン	アルギニン	A	
		ロイシン	プロリン	グルタミン	アルギニン	G	
	A	イソロイシン	スレオニン	アスパラギン	セリン	U	
		イソロイシン	スレオニン	アスパラギン	セリン	C	
		イソロイシン	スレオニン	リジン	アルギニン	A	
		メチオニン*	スレオニン	リジン	アルギニン	G	
	G	バリン	アラニン	アスパラギン酸	グリシン	U	
		バリン	アラニン	アスパラギン酸	グリシン	C	
		バリン	アラニン	グルタミン酸	グリシン	A	
		バリン	アラニン	グルタミン酸	グリシン	G	

* メチオニンをコードするAUGは開始コドンでもある。



3. DNA の構造とヌクレオチド配列

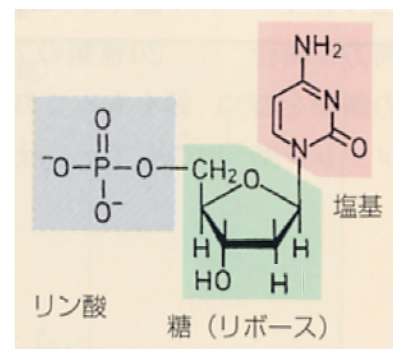
1. はじめに

前章で学んだように、ヒトを含む動植物や細菌など地球上の全ての生命は、細胞レベルでは皆、基本的にゲノム DNA の複製（細胞分裂・増殖）と遺伝子発現（生存のための機能・セントラルドグマ）という二つの大きな役割を果たすことにより、個体レベルでの生命を維持（自己保存）し、また種としての生命を維持、すなわち次世代を作る（生殖・継代）ことを可能にし、それらにより地球上の生命種として営々とその活動が営まれていることを学びました。ではその根本的存在とも言え、また生命の設計図と呼ばれるゲノム、そしてその本体である DNA とはどのようなものなのでしょうか？本章では、物質としての DNA について簡単に触れてみたいと思います。ちなみに DNA はデオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid) の略号で、de は「脱」、つまり「外れた」という意味で、oxy は「酸素」、ですから DNA は RNA つまりリボ核酸 (ribonucleic acid) から酸素原子が 1 つ外れただけの物質なので、両者は極めて似通った構造の物質であると言えます。さて、ではまず DNA とはどのような構造の物質なのでしょうか、そして次に、実際に存在する細胞核内ではどのような形態で存在しているのでしょうか、以上 2 点について述べていきたいと思います。

2. DNA 分子の構造

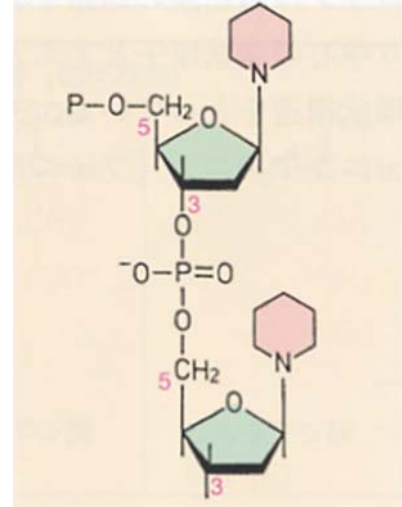
DNA 分子は、塩基、リン酸基、糖（デオキシリボース）の 3 者からなる化合物で、この単位をヌクレオチドと呼びます。DNA の塩基には、プリン塩基のアデニン(A)とグアニン(G)、ピリミジン塩基のチミジン(T)とシトシン(C)の 4 種類があります。DNA を構成する他の 2 つの基本単位、すなわち糖であるデオキシリボースとリン酸基は、どの塩基に対しても共通のものなので、この 4 種類の塩基のうち、どの 1 つを持つかでそのヌクレオチドの種類が決まります。

通常 1 分子ごとの DNA を区別する時には、ヌクレオチド塩基の名称をそのまま DNA 分子の種類として呼称します。各塩基とデオキシリボースの間は、N-グリコシド結合という比較的強い結合により結ばれています。

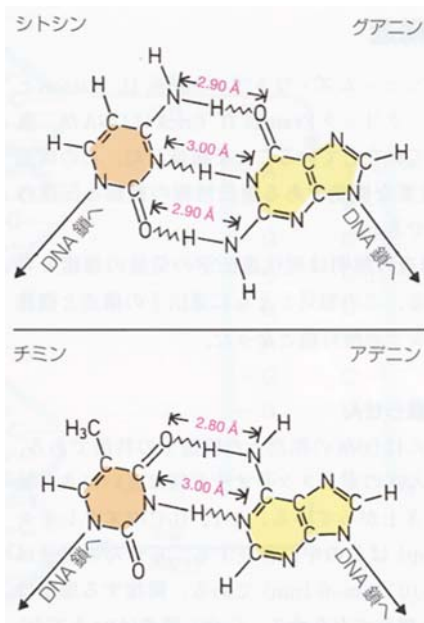


3. DNA の核内での存在・構造

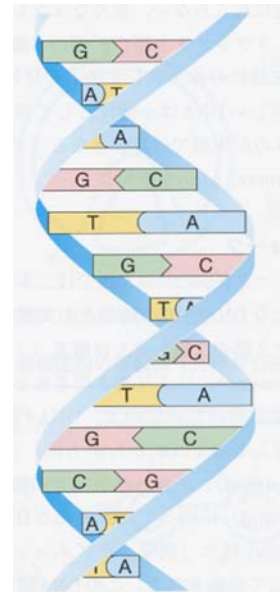
DNA 分子は通常、リン酸基を介して別の DNA と結合（フォスフォ・ジ・エステル結合）し、それがまた次の DNA 分子とフォスフォ・ジ・エステル結合するという形で長く連なって鎖のように縦方向に並びます（右図）。一方、DNA 分子の各々のヌクレオチド塩基は、C と G が 3 つの水素結合で、A と T が 2 つの水素結合でそれぞれ特異的に引き合う性質を有しており、それ以外の組み合わせでは結合しません（左図）。その性質のために、DNA は二本鎖間の横方向、つまりはしご段の部分でこれらの組み合わせで結合し、その結果、二本鎖の各塩基配列は、表と裏の関係を保った二本鎖の重合体を形成します。これを相補的配列と呼びます。この二本鎖 DNA の立体構造を見ますと、実際にはねじりが入っていて、縦方向に



10 分子の連なりで 1 周するらせん型をしています（右図）。通常、DNA はこの二重らせ



ん構造の形で核内に存在しています。この二重らせんの直径はわずか 20 Å（オングストローム： $20 \times 10^{-10} \text{ m}$ ）で、電子顕微鏡でなければ見ることは出来ません。DNA 二本鎖の片側のヌクレオチド塩基の縦方向の並び、すなわち塩基配列が、いわゆるその固体の遺伝情報であり、中でも約 2 % 程度がタンパク質に翻訳される領域、すなわち「遺伝子」と呼ばれる領域になります。

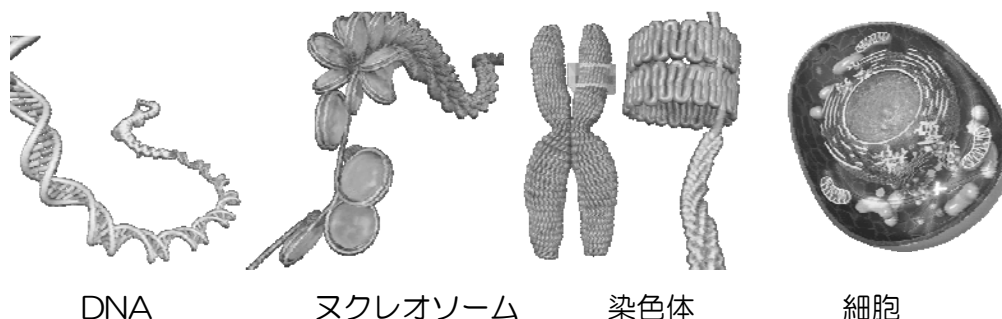


4. 人間のゲノムと染色体地図、遺伝子

【染色体】

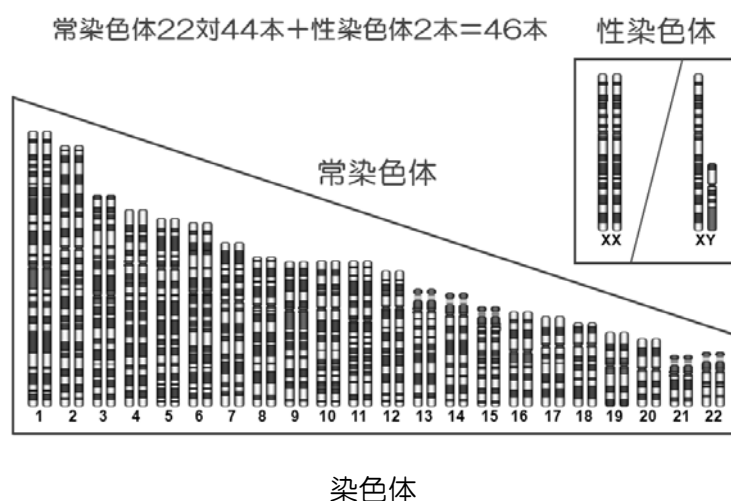
細胞が分裂する際には、DNA も複製されて分裂しますが、長い糸状の形態のままでは分裂する際に DNA が絡み合ってしまいます。このため、細胞が分裂する前に DNA は 46 個の染色体という塊状の構造をとります。DNA はヒストンと呼ばれるタンパク質に巻きつい

てヌクレオソームという数珠状の構造になり、それがさらに緊密に折りたたまれて染色体となります。



46本の染色体のうち、2本は性染色体と呼ばれ、男性ではX染色体とY染色体、女性ではX染色体が2本と性別によって構成が異なります。性染色体以外の44本の染色体は男性でも女性でも構成は同じで、同じ形態の2本の染色体22組からなり、常染色体と呼ばれます。常染色体はおおむね長さの順に1番から22番までの番号が付けられています。

染色体は分裂中の細胞を特殊な染色液で染めることにより、顕微鏡でその形態を観察することが出来ます。染色体は分裂の時期によりX字型やコケン型を呈し、また、それぞれの染色体特有の縞模様が見えます。

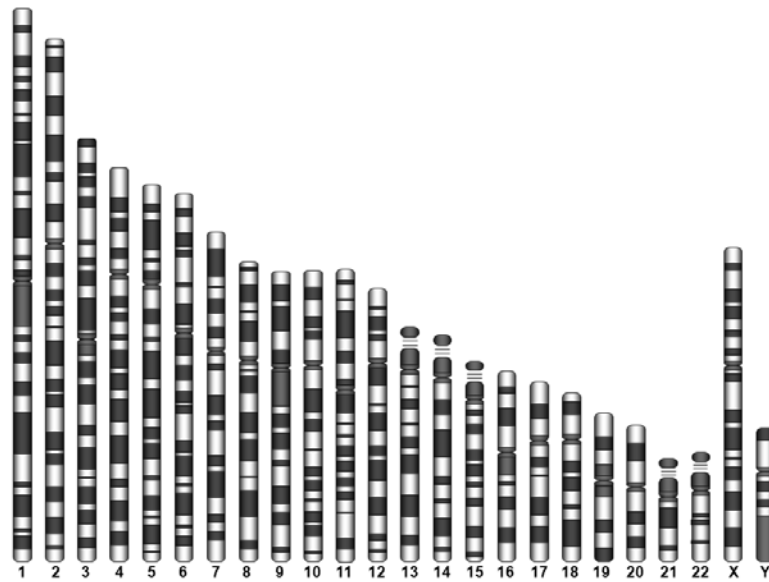


常染色体の同じ形態の2本の染色体の一方は母親の卵から、一方は父親の精子から伝わったものです。性染色体の場合には精子にX染色体が含まれていれば卵のX染色体との組み合わせで女性の構成になりますし、Y染色体が含まれていればX染色体とY染色体の組み合わせで男性の構成となります。

【ゲノム】

生物の遺伝情報の最小単位をゲノムと呼びます。同じ形態の染色体にはほぼ同様の遺伝情報が含まれていますので、ヒトの場合には1番～22番染色体とX染色体、Y染色体の24本の染色体に含まれている情報が最小単位となり、ヒトのゲノムということになります。この24本の染色体に含まれているDNAは約30億塩基対になります。従って、個々の細胞に含まれているDNAはこの約2倍の60億塩基対になります。

ヒトの細胞には、ミトコンドリアが含まれていますが、このミトコンドリアにも16,569の塩基配列からなる環状のDNAが含まれています。細胞の核の中に含まれているゲノムに対して、ミトコンドリアに含まれているゲノムをミトコンドリア・ゲノムと呼びます。

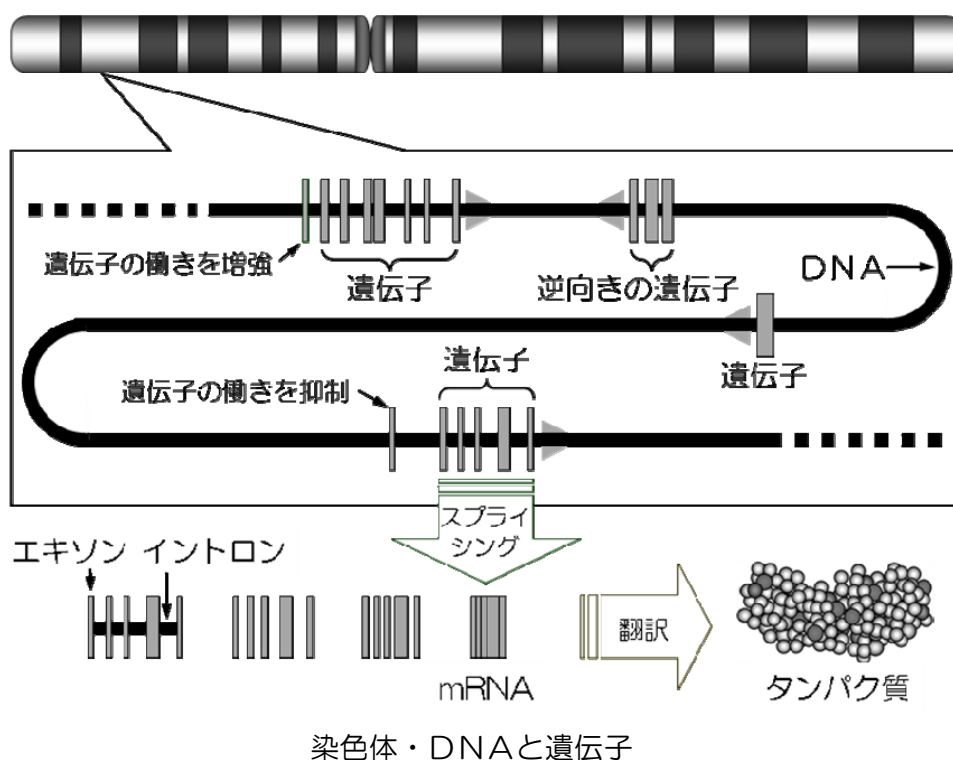


ヒトのゲノム

【遺伝子とDNA】

染色体上にはDNAが折りたたまれていますが、DNAの一部分はタンパク質をコードする塩基配列となっています。この部分を遺伝子と呼びます。遺伝子の前の部分には遺伝子の働きを調節する塩基配列があります。

ヒトのDNAの塩基配列の解析により、遺伝子は2万～3万個あることが判明しました。遺伝子の大きさや方向はさまざまです。遺伝子はDNA全体にわたって散在していますが、DNA全体に占める遺伝子配列の割合は少なく、実際にタンパク質をコードしている領域は1～2%にすぎません。



5. ゲノム（生物あるいは細胞の遺伝に関わる DNA 分子の総称）の伝達と法則

ヒトのゲノム（DNA）は染色体（chromosome）を構成します。染色体は細胞内に存在し、細胞は元になる細胞から細胞分裂で生じます。細胞が分裂するためには、染色体を構成する DNA 分子の完全なコピーを複製し、娘細胞に正確に分配する必要があります。この分配の過程には、娘細胞の染色体数や種類が全く親細胞と同じである体細胞分裂（mitosis）と、精巣や卵巣などの生殖腺で起こる減数分裂（meiosis）の2つがあります（図）。

有核細胞ではその細胞内の染色体セットを構成する染色体数を n で、染色体に含まれる DNA 含量を C で表します。精子と卵は染色体セットを1つずつ有し半数体あるいは一倍体（haploid、染色体数= n 、DNA 含量= C ）と呼ばれます。その他の大部分のヒト細胞は二倍体（diploid、染色体数= $2n$ 、DNA 含量= $2C$ ）と呼ばれます。

体を構成する二倍体細胞の一部は、生殖細胞系列を構成します。これらは精巣や卵巣の中で特殊な二倍体細胞になり、減数分裂を経て一倍体の配偶子（gamete、精子と卵）になります。ヒト（ $n=23$ ）の場合、それぞれの配偶子に22本の常染色体（autosome）と1本の性染色体（sex chromosome）が含まれます。精子の性染色体はXまたはY染色体のいずれかで、卵の性染色体は常にXです。受精によって生じた接合子（zygote）は二倍体（ $2n$ ）

で、染色体構成は 46,XX あるいは 46,XY です(46, XX とは染色体の数が全部で 46 であり、その中の性染色体は X が 2 つであることを示します)。体を構成する生殖細胞系列以外の細胞を体細胞 (somatic cell) と言い、これは全て接合子というただ 1 つの細胞から何度も細胞分裂を繰り返した結果生じたものです。

胚から成人までの成長過程において細胞分裂によって多数の細胞を生み出す必要があります。また成人になっても細胞には寿命があるので常に新しい細胞を作り続けることが必須です。細胞周期の分裂期には、核分裂の前期、前中期、中期、後期、終期と細胞質分裂の過程があります。前中期には個々の染色体がセントロメアでつながっている 2 本の姉妹染色分体 (sister chromatid) として識別されます。後期になるとセントロメアが分裂して姉妹染色分体が分離します。DNA 複製が正確であれば 2 つの姉妹染色分体の DNA は同一です。よって体細胞分裂の結果、全く同じゲノムを持つ娘細胞が生じるのです。

始生殖細胞は胎児の生殖巣に移動し体細胞分裂を繰り返し男性では精原細胞 (spermatogonia) を、女性では卵原細胞 (oogonia) となります。精原細胞あるいは卵原細胞がさらに成長し分化して精巣では一次精母細胞 (primary spermatocyte) を、卵巣では一次卵母細胞 (primary oocyte) となり、これらの特殊な二倍体細胞が減数分裂を起こします。減数分裂では細胞分裂が 2 回連続して起きますが、DNA 複製は 1 回しか行われないため、一倍体細胞ができるのです。男性の場合減数分裂によって 4 つの精子が生じます。女性の場合、各段階で細胞質が不均等に分配される非対称細胞分裂により、減数第一分裂では、大きな二次卵母細胞 (secondary oocyte) と小さな細胞 (極体[polar body]) が 1 つずつ生じ、さらに減数第二分裂で二次卵母細胞から大きな成熟卵細胞と第二極体が 1 つずつ生じます。

体細胞分裂と減数分裂は次の 2 点で全く異なります。①体細胞分裂では二倍体細胞が生じ、減数分裂では一倍体細胞が生じます。②体細胞分裂により生じた細胞の遺伝子構成には変化はありませんが、減数分裂により生じた細胞の遺伝子構成は互いに異なります。これは、減数第一分裂において、娘細胞に遺伝的な違いが生じる相同染色体間の独立した分配と組換えが起きるからです。

減数第一分裂では父型と母方に由来する相同染色体のペアが対合し二価染色体を形成します。DNA 複製が完了した各染色体は二本の姉妹染色分体構造をとり第一分裂中期プレートに 4 本鎖構造の二価染色体が並びます。その後紡錘繊維によってそれぞれの染色体が反対極に引っ張られますが、このときどちらの相同染色体がどちらの娘細胞に分配されるかは、23 対の染色体についてそれぞれ独立で決まるため、1 個体が形成しうる染色体の組み合わせは 2^{23} 通りとなります。娘細胞に入る染色体は父親由来と母親由来の染色体の間で交差が起きた物なので、更に膨大な数の組み合わせになります。ここで、どちらの相同染色体も 1/2 の確率で娘細胞に入る事によりメンデルの分離の法則が成り立つのです。また、二つの染色体の一つでどちらの相同染色体が娘細胞に入ったとしても、別の染色体でどちらの相同染色体が同じ娘細胞に入るかには影響を与えない (独立) のでメンデルの独立の法

則がなりたちます。同じ染色体の二つの部分については娘細胞に入る時に関連がある（独立では無い）ので独立の法則が成り立たず、これを「連鎖」と呼びます。

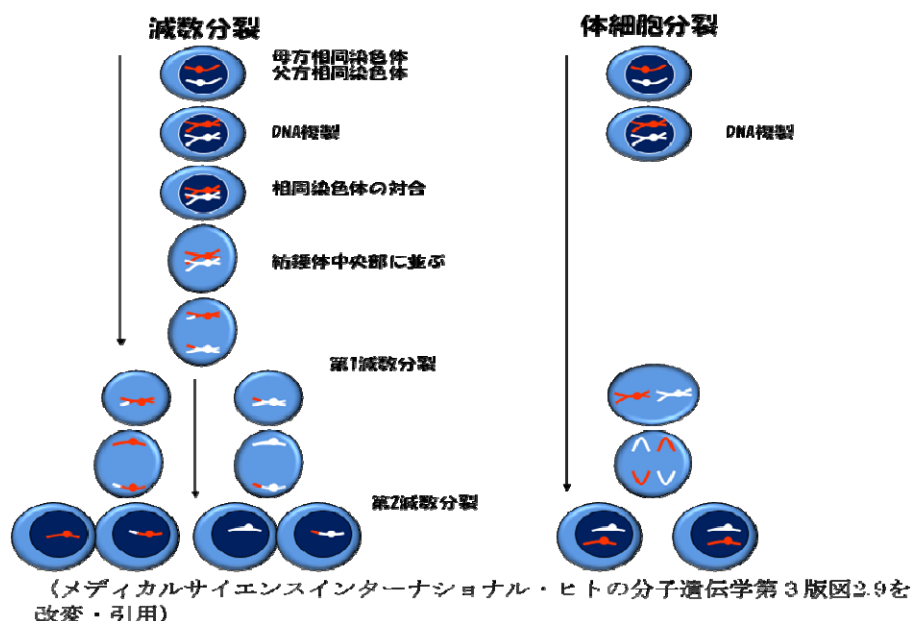
減数第一分裂前期に各二価染色体内で対合した相同染色体は、その一部をランダムに交換し合います。サイゴテン期に相同染色体の対が接近しシナプトネマ構造を形成し、パキテン期が始まりますが、この時期に交差（乗り換え、**crossover**）が起きます。この交差では父方染色分体と母方染色分体のそれぞれの二重らせんが物理的に切断され父方と母方の切断点が連結されます。

以上の減数第一分裂前期の相同染色体間の組み換えと減数第一分裂期後期の相同染色体の独立した分配により 1 個体が生み出す配偶子の遺伝的多様性は無限となります。2 つの相同染色体の間で物理的に交差が起きた部分をキアズマ (**chiasma**) と呼び顕微鏡で観察することができます。男性の減数分裂細胞では 1 個あたり平均 55 カ所のキアズマがあり、女性の減数分裂細胞ではさらにその 1.5 倍はあることがわかっています。

減数第二分裂は、染色体の数が 46 本でなく 23 本であると言う点を除いて体細胞分裂と同じ機構です。各染色体は 2 本の染色分体からなり、第二分裂後期にこれらが分離します。1 つだけ異なる点は、体細胞分裂の場合、各染色体において染色分体同士の遺伝子構成は同一ですが、減数第二分裂の場合は、第一分裂の組み換えの結果、染色分体間の遺伝子構成が異なっている点です。

ヒトに於いて特定の座位の遺伝型が形質発現に必要十分である場合があります、このような場合をメンデル遺伝形質と呼び家系図を描くことで判別可能です。ある表現型、例えば病気がヘテロ接合性 (**heterozygote**) で発症するならその形質は優性 (**dominant**)、そうでない場合は劣性 (**recessive**) といいます。優性と劣性は遺伝子の特性ではなく形質の特性です。ここで、優性、劣性と言う用語が「優れている、劣っている」という意味では無い事を強調する必要があります。メンデル遺伝性形質は常染色体あるいは性染色体上の座位によって決定されます。典型的なメンデル遺伝には、常染色体優性遺伝・常染色体劣性遺伝・X連鎖性劣性遺伝・X連鎖性優性遺伝・Y連鎖性遺伝があります。

図の説明：減数分裂と体細胞分裂の違い。染色体一対のみの動きを模式的に示します。



(メディカルサイエンスインターナショナル・ヒトの分子遺伝学第3版を参照)

6. (突然) 変異

(突然) 変異は遺伝情報の変化をいいます。従来 **variation** を変異として訳していたためにそれとの混同を避ける意味で前に「突然」をつけていますが、単に変異だけでも意味合いからは問題はありません。

6-1. (突然) 変異の分類

変異は、次の2種類の分け方で分類することができます。

(1) 子孫に伝わるかどうか

- ① 「生殖細胞系列(突然)変異」(germ line mutation): 生殖細胞、およびその前駆細胞に存在する遺伝子や染色体に、量的または質的な変化が起きることをいいます。生殖細胞系列におきた変異は、それが致死作用をもっていない限りは子孫に伝えられます。したがって、この種の変化は、個体の身体中のすべての細胞の中に存在します。変異は、酵素やタンパクの機能を低下させたり失わせたりして、疾病の原因となり、遺伝病と言われます。ただし、変異は生存に不利になるものばかりではなく、有利になるものや有利でも不利でもないものがあります。1パーセント以上に見られる遺伝的違いは、多型と呼ばれます。それらはDNAの中の正常変動と考えられるように十分に一般的です。多型は、目色、髪色および血液型のような人々の間の正常な違いの多くの原因です。また、進化はわずかな(突然)変異が蓄積していくことによって起きます。
- ② 「体細胞(突然)変異」(somatic mutation): がんは、体の組織・臓器などを構成している細胞の遺伝子に変化が起きることがきっかけで生じます。これは、体細胞の遺伝子にのみ

生じた変化であり、子孫に伝わることはありません。

(2) 変化したものは何か

① 「遺伝子（突然）変異」(gene mutation) : DNA あるいは RNA 上の塩基配列に物理的変化が生じることをいいます。遺伝子変異は生理的な DNA 複製によって起きる事もありますが、紫外線や電離放射線、化学物質 (MMC, EMU など) あるいは体内に代謝によって自然に生じる物質 (活性酸素などのフリーラジカル) などによって DNA に損傷ができ、それがそのまま残るか、修復ミス、複製エラーによって起きることもあります。また、トランスポゾンの転移によって遺伝子が分断されても、遺伝子の破壊が引き起こされます。

② 「染色体（突然）変異」(chromosome mutation) : 染色体の数や構造に変化が生じることをいいます。染色体（突然）変異は染色体異常 (chromosome aberration) とも呼ばれます。染色体（突然）変異には以下のようなものがあります。

- ・欠失(deletion) : 染色体の一部が消失したもの
- ・逆位(inversion) : 染色体が 2 か所で切断して、その中間部分が逆になって再結合したもの
- ・重複(duplication) : 染色体の一部に繰り返しが起ったもの
- ・転座(translocation) : 2 本の染色体がそれぞれ切断してつなぎ変ったもの
- ・数の変化 : 染色体数がゲノムのセットとして倍加した倍数性と染色体数が 1 本または数本増減した異数性がある

6-2. (突然) 変異の起こる原因は？

(1) 染色体の（突然）変異について

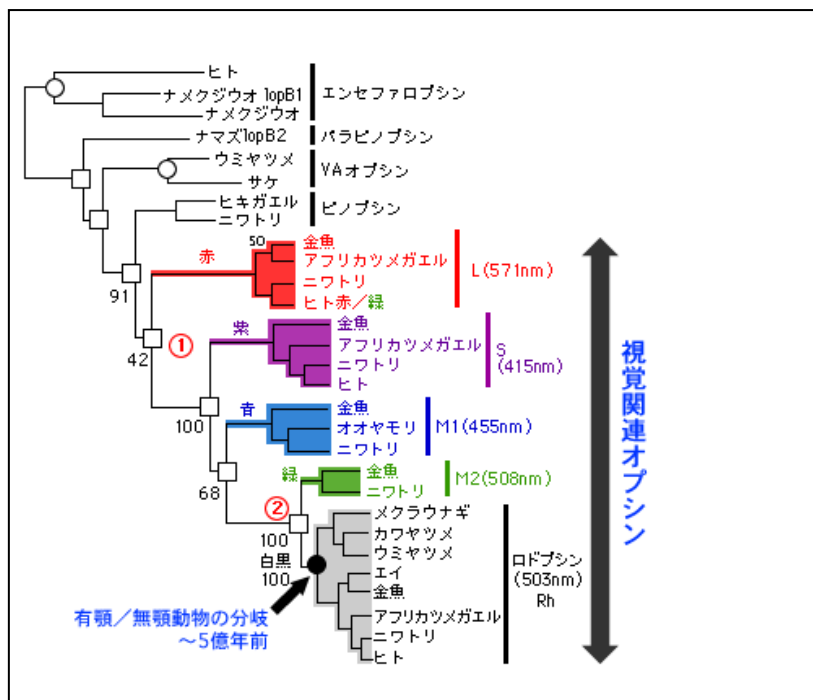
染色体数の増減が起こる原因としてよく知られているのは、ヒトでは 21 番染色体数が 3 本になるダウン症候群です。これは、母親の年齢に依存して指数関数的に増えることが知られています。これは、卵形成時の減数分裂期に染色体の不分離（染色体が均等に娘細胞に伝えられない現象）が起きるためです。また、コルヒチンという薬剤は、ユリ科のイヌサフランの種子や球根に含まれるアルカロイドですが、痛風の治療に用いられますが、微小管の主要蛋白質であるチューブリンに結合して重合を阻害し微小管の形成を妨げるため、細胞分裂時に染色体の倍加を誘発する作用があります。これを利用して種なしスイカなどの四倍体を作られます。X 線やその他の電離放射線は、DNA 鎖を切断する性質を持っているため、その修復過程で誤って他の染色体と再結合を起こしやすいことも知られており、転座染色体を作り出す原因となり得ます。

ところで、チンパンジーとヒトの DNA レベルの違いは 1-2% 程度であり^{1),2),3)}、かなり近いのですが、両者の染色体を調べると、大きな構造の変化がみられます。これは、ヒト 2 番染色体はチンパンジーの 12 番と 13 番の短腕部のテロメアでの融合が生じたものだということです⁴⁾。

染色体の構造の変化や異数化は、体内にある代謝産物や周囲の環境物質からの影響や、

あるいは減数分裂時の染色体の不分離や組換えエラーなどによって起こります。

また、ヒトのゲノムに残された遺伝子重複をみると、染色体倍数化や構造変化が過去に何度も起こっていることが推定されています。例えば、ヒトの目は、明暗視するロドプシンと赤、緑、青のカラーを感じるオプシンを持っています。その4つの遺伝子は、すべて単一の祖先遺伝子から発生したと考えられています（図1）。

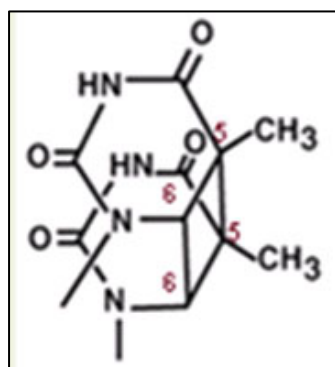


（図1）視覚に関連する遺伝子の進化⁴⁾

遺伝子(あるいは全ゲノムさえ)を重複するという利点は、オリジナルを担っている遺伝子以外の別のコピーの遺伝子が新しい機能を得ることを可能にすることです。

(2) 遺伝子（突然）変異について

私たちの地球上には、毎日紫外線が降り注いでいます。この紫外線は、DNAに損傷を与えます。代表的なものは、ピリミジンダイマーと呼ばれる、隣り合ったピリミジン塩基（シトシンとチミン）が2量体を形成する損傷です（図2）。



（図2）チミンの2量体であるピリミジンダイマー

これが修復されないまま残ると DNA 複製時に支障が生じたり、また、修復エラーが起きると塩基の変異が引き起こされます。また、落花生・ナッツ類につくカビに含有されるアフラトキシンは、シトクロム P450 によって活性化され、それが DNA に付加し、修復エラーによる塩基の変異を引き起こします。そのほか、さまざまな化学物質が DNA の鎖切断や鎖間の架橋、付加体となり、DNA 変異の原因になります。

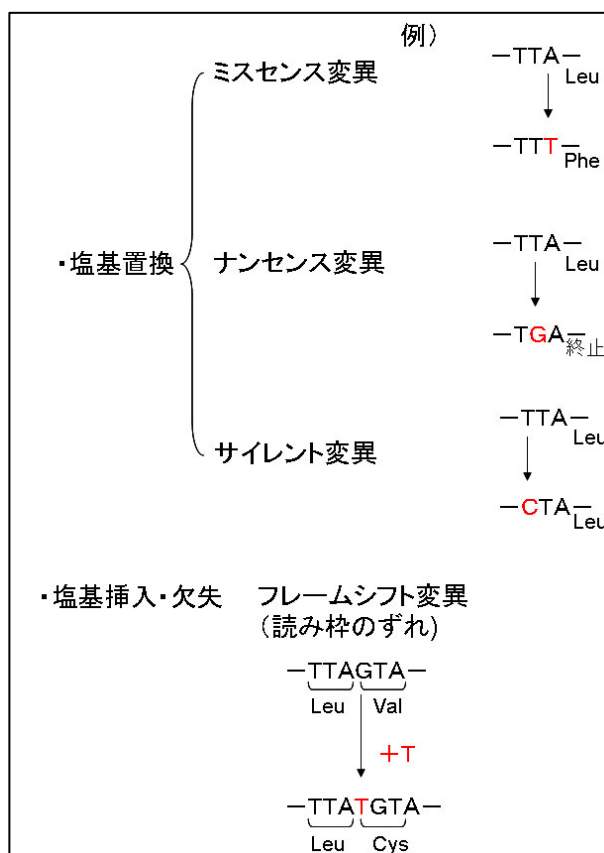
さらに、私たちの体内では取り込んだ酸素がミトコンドリア電子伝達系の中で反応性の高い活性酸素となり、DNA を傷つけます。これも DNA 変異の原因となります。

細胞分裂に伴って行われる DNA 複製においてもミスは起こり、同じような配列があると、重複や読み飛ばしが起こることがあります。

しかし、すべての DNA 変異が遺伝子の変異に結びつくわけではありません。RNA によって読み取られアミノ酸配列に置換される翻訳領域にある DNA に変異が生じた場合、遺伝情報の変化となって現れます。アミノ酸をコードするコドンの塩基に置換が起きると次の 3 つのタイプの変異につながります (図 3)。

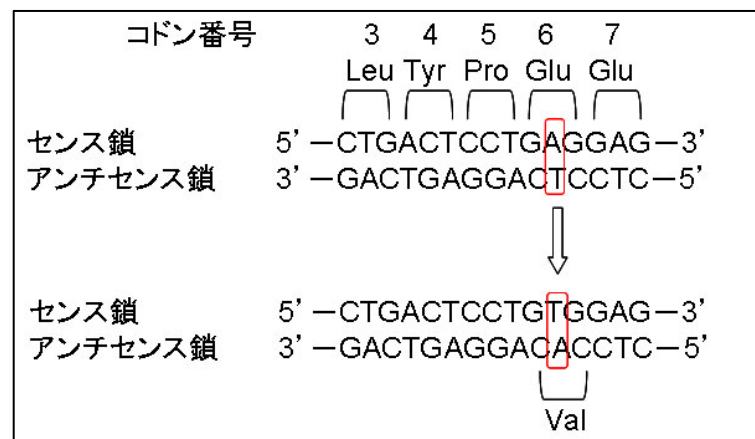
- ミスセンス変異：異なるアミノ酸に変わり、タンパク質機能が変わる。
- ナンセンス変異：終止コードになる変異で、タンパク質合成はここでとまる。
- 同義変異：(非表現 (突然) 変異) アミノ酸の変化をもたらさず、タンパク質機能に変化がない。

塩基の欠失や挿入が起こった場合は、コドンが 3 塩基単位で 1 つのアミノ酸をコードするため、挿入・欠失した塩基が 3 の倍数だと 1 個、あるいは複数個のアミノ酸の挿入・欠失が起こり、タンパク質の機能は変化するものの、大きな変化にはならない場合もあります。3 の倍数では無数の塩基の挿入・欠失の場合、コドンの読み枠がずれ、アミノ酸配列が大きく変わるフレームシフトが起こります (図 3)。この場合は、タンパク質の機能の変化は大きく、活性が消失したり、タンパク質そのものが作られなかったりします。



(図 3) DNA 配列の変化の種類 (センス鎖)

ヒトの鎌状赤血球貧血症では、11 番染色体の遺伝子がコードするヘモグロビン β 鎖の第 6 番目のアミノ酸であるグルタミン酸(DNA 配列センス鎖は GAG)がバリン(DNA 配列センス鎖は GTG)に変わっています(図 4)。このように、たった 1 個の塩基置換(A→T)であっても、鎌状赤血球が溶血を起こし、重度の疾患となります。鎌状赤血球貧血症の発症者は、日本にはほとんど見られませんが、マラリアが多く発症するアフリカにはかなり見られます。鎌状赤血球貧血症の原因遺伝子をホモに持つと発症するので、アフリカでは保因者(ヘテロに持つ人)も多いことになります。保因者では、半分持つ鎌状赤血球が溶血してしまうため、マラリアの原因であるマラリア原虫が増殖できず、マラリアの発症を抑えるため、この地域で生存に有利であると考えられています。このように(突然)変異は、周囲の環境の在り様によって生存に有利になるものや逆に不利になるものがあります。



(図 4) 鎌状赤血球貧血における DNA 変異

6-3. (突然)変異率について

前述のように、(突然)変異は特別なことではなく、日々私たちの体の中で起こっています。体細胞に起これば、がんの原因となり、生殖細胞の中で起これば、子孫に受け継がれていくこともあります。

それでは、自然の状態で起きる遺伝子(突然)変異率はどのくらいなのでしょう。表 1 は、特定の遺伝子座に生じた(突然)変異率から、高等真核生物に生ずる(突然)変異率を推定する手順を示した表です⁹⁾。ヒトでのデータは、ある完全優性の遺伝病が、全く健康な両親から生まれてくる頻度を 10^{-5} として推定されたものです。この表に示されるように、ヒトでは 1 回の複製で有効ゲノム(変異が有害事象として現れる塩基部分)あたりに 0.004 の(突然)変異がおきると推定され、30 歳の男性では精子が形成されるまで約 400 回の細胞分裂があるので、 $400 \times 0.004 = 1.6$ で、30 歳男性の精子の中には有効ゲノムあたり平均 1.6 個の新しい(突然)変異が生じていることになります。これが表 1 の μ_{egs} 、すなわち 1

有性世代あたり、有効ゲノムサイズあたりに生じる（突然）変異の数となります。この値はすべての（突然）変異を網羅しているわけではありません。ゲノムサイズの G と、有効ゲノムサイズの G_e から計算すると、全ゲノムでの、1 有性世代あたりの（突然）変異率は 64 個になります。最近では、もっと多いのではないかと考えられています⁶⁾。

（表 1）特定の遺伝子座から推定された高等真核生物における（突然）変異率

生物体	G	G_e	μ_b	μ_g	μ_{eg}	μ_{egs}
線虫	8.0×10^7	1.8×10^7	2.3×10^{-10}	0.018	0.004	0.036
ショウジョウバエ	1.7×10^8	1.6×10^7	3.4×10^{-10}	0.058	0.005	0.14
マウス	2.7×10^9	8.0×10^7	1.8×10^{-10}	0.49	0.014	0.9
ヒト	3.2×10^9	8.0×10^7	5.0×10^{-11}	0.16	0.004	1.6

G :ゲノムサイズ(1 倍体における塩基対数)、 G_e :有効なゲノムサイズ(突然変異が有害事象として現れる塩基部分)、 μ_b :1 塩基あたりに1回の複製で生じる(突然)変異率、 μ_g :ゲノムあたりに1回の複製で生じる(突然)変異率、 μ_{eg} :有効ゲノムあたりに1回の複製で生じる(突然)変異率、 μ_{egs} :有性世代あたり有効ゲノムあたり1回の複製で生じる(突然)変異率

* すべての(突然)変異を網羅していないため、これらの数値は過小評価していると考えられる。

ヒトの 2 倍体細胞のゲノムサイズは、 6.4×10^9 塩基対であるので、何も有害事象を引き起こさない中立的な変化も含めて、ヒトの受精卵には、約 128 個の新しい（突然）変異が生まれていることになります（卵での変異率は精子より小さいことが知られていますがここでは考慮していません）。（突然）変異は、このように絶え間なく起こっています。

参考文献

1. Kuroki et al. (2006) "Comparative analysis of chimpanzee and human Y chromosomes unveils complex evolutionary pathway". Nat Genet. 38, 158-167.
2. Varki A. and Altheide T.K. (2005) "Comparing the human and chimpanzee genomes: searching for needles in a haystack". Genome Res. 15, 1746-1758.
3. Webster M.T. Smith N.G. and Ellegren H. (2003) "Compositional evolution of noncoding DNA in the human and chimpanzee genomes.". Mol Biol Evol. 20, 278-286. t
4. IJdo J.W. Baldini A. Ward D.C. Reeders S.T. and Wells RA.(1991) "Origin of human chromosome 2: an ancestral telomere-telomere fusion." Proc Natl Acad Sci USA. 88(20):9051-5.
5. <http://www.brh.co.jp/katari/shinka/shinka.html>
6. Drake J.W. Charlesworth B. Charlesworth D and Crow J.F.(1998) " Rates of spontaneous mutation." Genetics. 48(4):1667-86.

7. (突然) 変異と人間の多様性

変異の蓄積

ひとりの人間が持つゲノムの情報は、精子や卵（「配偶子」ともいいます）を通じて次の世代に伝えられます。卵はそのおおもとなる始原生殖細胞から約 20 回、精子では数百回にもおよぶ細胞分裂を繰り返し、さらに最後に減数分裂を経て形成されます。

細胞分裂の際、ゲノムは分裂した細胞にコピーされますが、そのコピーは完全に正確ではなく、一定の確率で新たな変異が生じます。この頻度は細胞分裂 1 回あたりおよそ 10^{10} 塩基あたり 1 塩基程度と考えられており、数十回の細胞分裂を経て作られた精子では、ひとつの精子が持っているゲノム（約 32 億塩基）には全部で 200-500 程度の新たな変異が生じるとされています。そのうちのごく一部は疾患の原因となる変異であり、優性遺伝性疾患の原因となる変異である場合には親がもっていない疾患を子が発症することになります。それ以外の大部分の変異は子の健康に影響を及ぼさない中立的なもので、そのまま子に伝えられ、さらに世代を超えて受け継がれていきます。

こうしたコピーの不確実性に基づく変異が地球上の生物の歴史の中で蓄積された結果として、霊長類が生まれ、その中でヒトという種が誕生し、さらにはヒトの人種差、個体差を生む要因となりました。現在地球上には 68 億人を超える人が生きていますが、同じ人間でも、肌の色や顔つき、体つき、目（虹彩）や髪の色など、ひとりひとりが皆異なる特徴を持っています。こうした個体差のかなりの部分はゲノムの個体差によって作られています。ヒトのゲノムの塩基配列の個人差を比較してみると、およそ 1,000 塩基に 1 塩基程度の違いしかみられません。ヒトのゲノムをチンパンジーやゴリラのゲノムと比較するとその違いは 1.2~1.4% になります。言い方をかえれば、わずか 0.1% のゲノムの違いが人間の体質的な個人差を作っているということになります。[最近のゲノム解析技術の進歩により、ゲノムの個人差には上記のような塩基配列の個人差や小規模な反復配列に加え、より大規模（~200 万塩基）なゲノム断片の反復配列の存在が明らかになりました。これを copy number variation (CNV: コピー数多様性) とよんでいます。このような多型が個人の健康にどう影響を及ぼすかについては今後の研究成果を待つ必要があります。]

このような、疾患の原因とはならない比較的頻度の高い（1%以上）ゲノム構造の多様性を「多型」といいます。多型の解析は、犯罪捜査での個人識別や親子鑑定などで実用化されていますし、多型と疾患との関連について精力的な研究が進められています（8 章）。

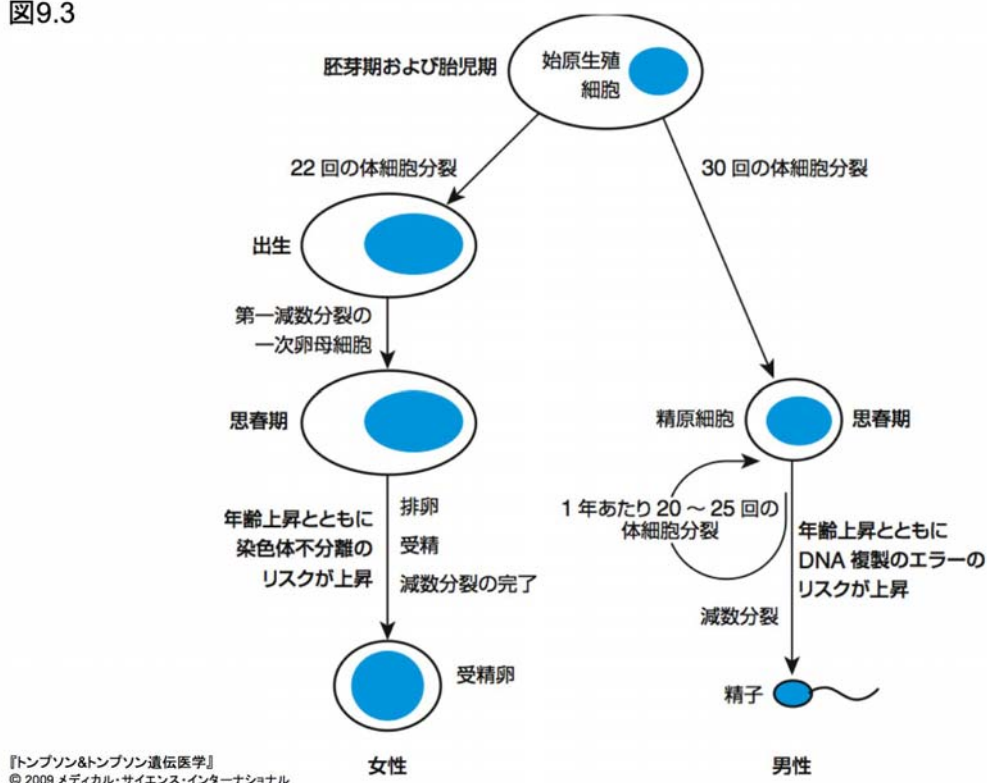
遺伝要因と環境要因

もちろん人間の多様性がゲノムの多様性だけで形づくられるわけではなく、そこには環境要因も関与してきます。一卵性双生児はまったく同一のゲノムを共有していますが、二人はまったく同じではなく、さまざまな個人差を認めることができます。ゲノムを人間という「交響曲」にたとえれば、同じ楽譜でも指揮者や演奏者によって異なる演奏が生まれて

くるように、環境要因はひとりひとりが持つゲノムの機能（遺伝子の発現）に影響を与え、個人の多様性をさらに多彩なものにします。たとえば体格の一要素である身長を考えてみましょう。身長は比較的遺伝要因の関与が大きい身体的特質で、両親の身長が高ければ子の身長は高く、両親の身長が低ければ子の身長は低くなる傾向があります。一方で日本人の平均身長の推移をみると、成人男性の平均身長は江戸時代末期には 155cm 程度でしたが、わずか 150 年ほど（およそ 5 世代）で現在の 20 歳男性のそれは 170cm 前後と、15cm も伸びています。これは主に食生活の変化によるところが大きいと考えられますが、より具体的には、栄養状態の変化が身長を規定する遺伝子の発現に影響を与えた結果といえることができます。

最近の研究では出生直後の環境がその後の遺伝子発現に長期的な影響を与えたり、さらには妊婦に加わった環境要因が胎児の遺伝子発現に影響を与え、その影響が生まれた後も継続したりする現象が報告されています。動物実験では、生まれた直後に親から離された子ネズミはストレスへの対応に関係する遺伝子の発現が低下して、ストレス刺激に対して弱くなる可能性が示されていますし、妊娠中の母親の栄養状態が不良であると、胎児のうちに摂食の制御やエネルギーの貯留に関与する遺伝子の発現が影響を受け、その結果として子に肥満や糖尿病が増えることが示されています。

図9.3



8. 人間の多様性と多因子病

多因子病

1. 遺伝要因と環境要因

「病気の発症には遺伝が関係している」というと難しく聞こえるかもしれませんが、でも、「私は太りやすいたちだから食べ過ぎないようにしなくては。」とか、「我が家はみんな近視の家系で眼鏡をかけている。」とか、「アレルギー体質だから食べ物には気をつけている。」とか、というような話は耳にしたことがあると思います。こうした「たち」「〇〇家系」「〇〇体質」などの表現であらわされているものの本質は、実は一人一人の身体的设计図である遺伝子によって決められた性質、つまり「遺伝形質」であり、病気の発症を考える上では「**遺伝要因**」ということになります。でも、いくら太りやすい体質でも、節制のある食べ方をして適度の運動習慣があれば肥満は防げますし、近視の家系でも、眼の負担を減らして遠くを眺めるような生活をしていれば、近視になりにくいことは知られています。アレルギー体質であっても、実際にアレルギーのもとになるものに接触しなければ、アレルギー反応はおきません。こうした、病気のきっかけになるようなさまざまな外的な要因を「**環境要因**」といいます。

病気の中には、いわゆる「遺伝病」のように生まれつきの遺伝要因だけで発症するものもありますが、一方、事故やけがのように、個人の体質に関わらず外的な環境要因だけで生じると考えられるものもあります。しかし、ほとんどの病気は、「環境要因」と「遺伝要因」の両方が作用してはじめて発症します。特に、近年、生活習慣病とされている「糖尿病」「高血圧」「動脈硬化症」などはその代表的なもので、これらの病気は、それぞれの人が持っているさまざまな体質（遺伝要因）と、肥満、運動不足、ストレス、などのさまざまな外的要因（環境要因）が原因で発症することがわかっています。

表. 一卵性双生児における病気の発症一致率

疾患	一致率(%)
アトピー性疾患	50
糖尿病	56
変形性関節症	32
虚血性心疾患	19
癌	17
関節リウマチ	12

Rimoin(1988), Vogel(1986)他

遺伝要因と環境要因の関係がはっきりするのは、一卵性双生児の場合です。一卵性双生児の兄弟では、遺伝要因は基本的に同じだと考えられるので、表現型の違いは環境要因によるところが大きいと見なされます。右表に一卵性双生児における病気の発症一致率をあげてありますが、いずれも 100%ではないことより、これらの病気の発症に環境要因が大きく影響していることがわかります。

2. 多因子病—糖尿病を例に—

「糖尿病」という病気があります。この病気は、血液の中にあるブドウ糖（血糖）の濃度の調節がうまくできないために、ブドウ糖濃度（血糖値）が高い状態が続いてしまう病気です。人間は、元々血糖値をほぼ一定の値に保つ仕組みを備えています。たとえば、食事をすると、食べ物から糖を取り込んで一次的に血糖値は上昇しますが、これを視床下部や膵臓で感知すると、そのシグナルを受けて膵臓からインスリンが分泌され、インスリンは血液中を流れて全身の細胞に届き、血液中から糖を細胞中に取り込んで、これをグリコーゲンや脂肪に変える作用を促進し、血糖値を下げるように働きます。ところが、このインスリンの作用が不十分だと、食後一旦上昇した血糖値をもとに戻す機構がうまく働かずに、血糖値は高いままでなかなか下がってこない、ということになります。このように、血糖値の恒常性が保てなくなってしまう状態が糖尿病という病気です。その結果、眼、腎臓、神経などにいろいろな障害を起こしてきます。「インスリンの働きが悪い」というのが病気の本態ですが、それに関わっている要因は非常にたくさんあります。インスリンの分泌の仕組みをみても、まず膵臓の細胞でインスリンが産生され活性型になって細胞内の小胞に蓄えられていたものが、脳細胞や膵臓の細胞で高血糖を感知すると、血液中に放出されますが、これらのステップのそれぞれに、複数の分子が関わっています。また、インスリンによって筋肉などの細胞に糖が取り込まれてグリコーゲンや脂肪に変えられるステップにも、同様に、非常に多くの分子が関わっています。これらの分子はほとんどがタンパク質でできていますが、タンパク質の構造というのは、生まれつきの遺伝情報に基づいて決定されているということを考えると、これらは、すべてインスリンの働きに関わる遺伝要因ということになります。さらに、遺伝情報は、ひとりひとり少しずつ違うので、これらの分子の働き方も、人により少しずつ違う、ということになります。これらの要因のどれかが全く働かない場合は、それだけで糖尿病になりえますが、多くの場合は、働き方が多少悪いだけで、これだけでは病気にはなりません。

一方、血糖値が高くなるためには、食事により、糖分を摂取することが必要ですが、摂取する糖の量が少なければそれほど血糖値は上がりませんし、逆に、摂りすぎた場合は、いくらインスリンが分泌されても追いつかず、その状態が長く続くと、インスリンの分泌自体が次第に低下してくることが知られています。また、軽い運動により筋肉への糖の取り込みがよくなることや、逆に、肥満により肥大した脂肪細胞ではインスリンが働きにくく、同じ量のインスリンが来ても効果が減弱することもわかっています。このように、糖の摂りすぎ、運動不足、肥満などは、インスリンの働きを妨げる環境要因ということになります。血糖値は、多少の環境要因が加わっても、ある程度は恒常性を保つことはできますが、もともとこの働きが弱い場合、過度の条件下ではこの恒常性を保つことができなくなり、糖尿病という病気を発症するということになります。このように、複数の遺伝要因と複数の環境要因が発症に関わっている病気を「多因子病」といいます。

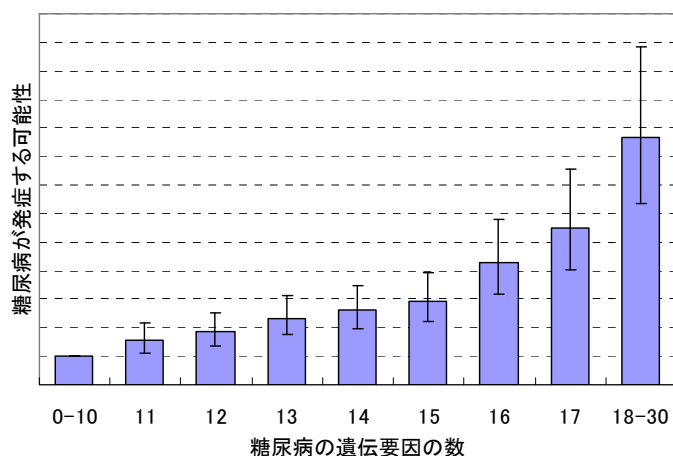


図1. 糖尿病の遺伝要因をたくさん持つ人ほど、糖尿病を発症する可能性が高い。(Cauti 他)

近年、国際的ゲノムプロジェクトにより多くの遺伝情報が分析され、糖尿病の発症に関わる遺伝要因が少しずつ明らかにされてきています。これらの遺伝要因には、糖の代謝に関係している多くの遺伝子が多数含まれており、この働きが悪い因子を多く持っているヒトほどより糖尿病を発症しやすいということもわかってきました。(図1) しかし、いくら遺伝要因をたくさん持っている人でも、生活習慣に気をつけていれば、糖尿病は発症しませんし、逆に遺伝要因は少なくても環境要因を多く持つ人は、発症するということになります(図2)。日本における糖尿病の患者数は年々増加傾向にあり、30年前に比べると約5倍にもなりますが、この間に日本人の遺伝子構造がかわったとは考えられないので、これは、生活習慣の変化が原因であると説明されます。

糖尿病以外にも、花粉症、アレルギー、なども代表的な多因子病ですが、これらの病気についても同様のことが考えられています。

3. 人類の進化と多因子病

興味深いのは、これらの多因子病の発症に関わる多くの遺伝要因というのは、実は、元々、長い時間をかけて人類に備わってきたものが多い、ということです。

人類は、現代のような飽食の時代のずっと前に、はるかに長い飢餓の時代を経験しています。その時代には、少ない摂取カロリーを有効に使い、余ったエネルギーを身体に蓄えておくことが非常に重要でした。つまり、血糖値を下げることで、むしろ血糖値を低下させないように保つ仕組みが何万年もかけて作られてきたのだと考えられています。

一方、花粉症やアレルギーは、免疫反応が過敏になっているために発症します。免疫反応とは、本来、外来の異物が体内に侵入するのを阻止するために不可欠な生理的反応です。ところが、この働きの一部が強すぎて、必要以上の反応を起こし、そのバランスが崩れた

結果、これらの病気が発症するのです。

つまり、こうした病気の遺伝要因は、かつて、食糧が不足し、衛生管理も行き届かない環境の中に人類が暮らしていた時代を生き抜くためには、プラスに働いていた因子であったとも予測されています。いいかえれば、人類を取り巻く環境が変わったために、これらの遺伝要因は、ある意味、時代遅れとなり、新しい環境にまだ対応できていない、ともいえます。

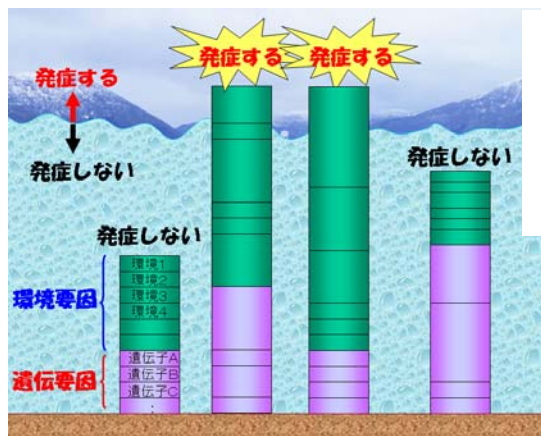


図2. 多因子病の発症の仕組み

遺伝要因と環境要因はそれぞれ複数個あり、これらの総計がある一定の線(水面)を超えると、病気が発症する。

9. (突然)変異と進化

進化は、長い時間をかけて生物が新しい形質を獲得していく過程です。DNAの塩基配列（4つの塩基の並び）の変化は、化石等の生物の形質と同様に進化の情報も併せ持っています。遺伝子が変化しその変化が次の世代に伝わること、すなわち(突然)変異を持つと、ときにアミノ酸が変わりタンパク質が変化するため、獲得した個体は生きていく上で不利になる場合が多く、たいていは子供を産めるようになる前に死ぬか、子供を産んでもその系統は数世代のうちに絶えてしまいます。しかし、一個体に生じた（突然）変異が集団全体に広まることもあり、進化につながっています。

では、どのようなしくみで（突然）変異が集団に広まったのだろうか？

ダーウィンは、生存に有利な変異が自然選択によって種に広まると「種の起源」で発表した。変異型が野生型に比べ環境に適応した結果、少しでも生き延び、子供を多く残すことで集団に広まる。環境に適応した変異型を自然が選択し集団に広めていく、この考えを自然選択説（自然淘汰説）とよびます。個体の生存に不利な（突然）変異は個体の死という形で集団から除去され集団に広まりませんが、これも自然選択の結果です。

生物の進化をDNA、RNA、タンパク質といった分子から研究する分野、分子進化学は、日本の著名な集団遺伝学者、木村資生がダーウィンからおおよそ100年後の1968年、「分子進化の中立説」（1968年）という革新的な考えを発表し大きく進展しました。木村は「DNA

や遺伝子、タンパク質といった分子の世界でみられる大多数の進化は、有利でもなく不利でもない、中立な変異が偶然に集団に広まった結果起こる」と主張しました。有害な変異を除くと DNA に蓄積された変異の大部分は中立な変異で、偶然に集団に広まった結果であるという考えには当時の多くの生物学者は馴染みませんでした。現在では、有害な変異は自然選択の力で集団から除去され、DNA に蓄積した大部分の変異は中立な変異で偶然に集団に広まるという中立説が認められています。残りの僅かな有利な変異が、目で見えて分かる形態レベルの進化に寄与し、この僅かな有利な変異に自然選択が働いたと考えられています。

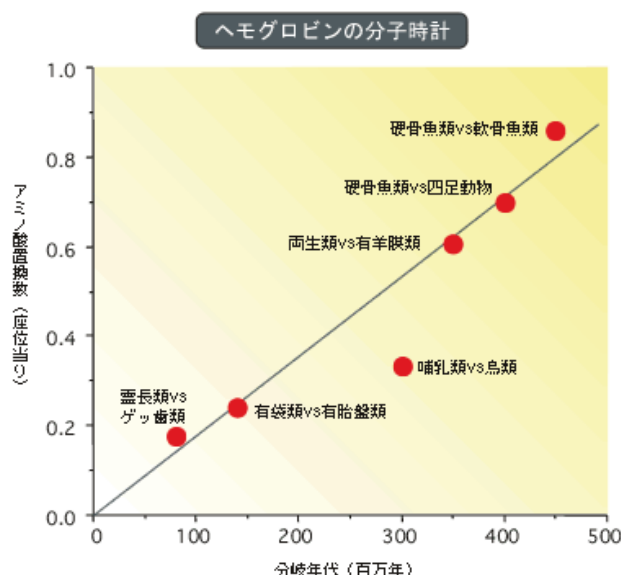
「サバイバル・オブ・ザ・フィittest」、すなわち「最適者生存」という言葉は、ダーウィンの自然選択説の本質を短い言葉で明瞭に表現しています。これに対比して、木村は中立説を、「サバイバル・オブ・ザ・ラッキイスト」（もっとも幸運なものが生き残る）と表現しています。目で見えてそれと分かる表現型レベルでは、たえまなく個体に現れる（突然）変異のうち、環境にもっとも適した変異が選択され究極的に種全体に広まって進化が起こります。分子レベルではこうした適応的な進化はまれで、有害な（突然）変異でない限り、むしろ偶然に種全体に広まるのであり、どの変異も等しくそのチャンスがあるのだと中立説は説きます。分子進化の中立説は、ダーウィン以来の進化史上における金字塔といえます。

DNA に蓄積された情報はどのように進化と関連できるのだろうか？

DNA に蓄積された情報を進化と関連させるためには、ある種の DNA の塩基配列をじっくりとみているだけでは分からず、近縁な種、例えばヒトとサルの DNA 配列を比べることで可能となります。DNA の塩基配列を比べると両方で塩基が違っている場所があります。この違いは両者が共通の祖先から別れて以後、現在に至る間にどちらかの系統で起きた変化（集団に広まった変異）を意味します。例えば血液中に存在する酸素を運搬するヘモグロビン α 鎖の遺伝子領域の塩基配列をヒトとオランウータンとで比べると、10ヶ所違うところがあります。こうして近縁な生物間で DNA 配列を比べることで、進化の情報を引き出すことができ、現在生存する生物の DNA から過去に起きた進化が分かります。「ヒトはサルから進化した」といわれていますが、「ヒトとサルはかつて存在した共通祖先から分岐して別々の方向に進化した」ということも分子進化学の発展で明らかになりました。

さらに、ヘモグロビンのアミノ酸の配列をいろいろな生物の間で比べると、系統的に遠い関係にある生物間では近い関係にある生物間よりアミノ酸が違っている箇所が多く見つかります。例えば、ヒトとウマではアミノ酸が違っている箇所が 18カ所あります。ヒトとウマは化石の記録によるとおよそ 8000 万年前に枝分かれしたことが分かっています。同様にさまざまな脊椎動物で比べ、縦軸に比べた生物間でのアミノ酸置換数（アミノ酸の違っている箇所）、横軸に比べた生物の分岐年代を取ると両者の間には直線関係が見られます、つまり DNA やタンパク質は時間に比例して塩基やアミノ酸の置換を蓄積する性質があ

と言えます。これはあたかも時計の針が時を刻むのに似て、分子時計といわれます。もしこの関係を知っていれば、置換数から分岐年代が簡単に推定できることになります。遺伝子の配列と化石との結果を比較して得られた分子時計により分子進化速度の一定性が明らかになりました。（突然）変異による遺伝子の配列の違いの蓄積が生物（種）の多様性を生み進化につながっていることがわかります。



（宮田 隆による）

10.（突然）変異と遺伝病

（突然）変異と遺伝病

遺伝子が規定する人の多様性の一側面として遺伝性の疾患があることは言うまでもありません。ひとつの遺伝子の変異によって発症が強く規定される疾患は単一遺伝子疾患とよばれ、単一遺伝子疾患は発症の様式によって、優性遺伝（性疾患）、劣性遺伝、X連鎖遺伝などに分類されます（図10-1）。[高校生にはこれらの遺伝様式の基本を教えるだけでなく、9章の「（突然）変異と進化」で触れられる内容と一体性を維持しつつ、単なる正常と異常という考えにとどまらない多様性に気づかせるようにしていただきたいと思います。]

常染色体優性遺伝と（突然）変異について

優性遺伝性疾患ではアレルのうちひとつに変異があると発症します。したがって多くの場合、親から子、子から孫へと変異が伝えられ、家系内で世代を越えて患者がみられます。しかし、両親にまったく異常がなくても子どもが優性遺伝性疾患を発症することもあります。これには両親のいずれかが遺伝子変異を持っていたが実際には発症しなかった（不完全浸透）場合や、両親はいずれも遺伝子変異を持っていないが、精子や卵の遺伝子に新たに（突然）変異が生じたために子どもが遺伝子変異を持つようになった場合が考えられます。

たとえば神経線維腫症 1 型という疾患は *NF1* という遺伝子の変異が原因であり、約 3,500 人に 1 人が罹患しますが、患者の約半数は両親を含む家族に同じ疾患の人がいません。こうした患者が発症するのは、父親の精子の *NF1* 遺伝子に新たに変異が生じるためであることが知られています。ここで注意してほしいのは、父親の精子に新たに生じた変異によって発症する患者の頻度が約 8 千人～1 万人に 1 人ということを、8 千人～1 万人の父親のうちの 1 人の精子に *NF1* 遺伝子の（突然）変異が生じたというふうに誤解してはいけないということです。実際にはすべての男性の精子で 1/8,000～1/10,000 の割合で *NF1* 遺伝子の変異が起こっており、たまたま変異を持った精子が受精した時に子が発症するのです。

NF1 遺伝子はもっとも変異がおきやすい遺伝子として知られていますが、他の遺伝子でも *NF1* 遺伝子ほどではないにせよ、一定の確率で新しい変異が生じています。それは父親の精子に生じることも母親の卵に生じることもあります。精子の場合、ひとつの精子が持っているゲノム(約 30 億塩基)には全部で 200-500 程度の新たな変異が生じるとされています。そのうちの大部分は子の健康に影響を及ぼさない中立的なものですが、一部は *NF1* のように親がもっていない疾患を子が発症する原因になります。

遺伝性疾患の中には不妊症を伴ったり、症状が重いために子孫を残す頃まで生きられなかったりする疾患もあります。これらの疾患では次の世代に変異は伝わらないわけですが、こうした疾患が人類の中からなくなることはありません。常に一定の確率で新たな変異が生じ、これによって発症する人がいるからです。人類全体が持つ遺伝子の集合（遺伝子プール）では、次世代を残せないために変異を持った遺伝子が遺伝子プールから失われていく一方で、（突然）変異によって新たに変異遺伝子が遺伝子プールに加わっていくことになります。

常染色体劣性遺伝と保因者頻度について

劣性遺伝性疾患では、アレルの両方に変異があった場合に発症します。ほとんどの場合、患者の両親はアレルの一方にのみ変異を持っているため、発症していません。このように劣性遺伝性疾患の原因となる変異をひとつだけ持っており発症していない人を「保因者」といいます。たまたま同じ遺伝子の保因者同士がカップルとなった時に、1/4 の確率で子どもが発症することになります。両親は子どもが発症して、はじめて自分が保因者と知ることになります。ではこうした保因者、つまり遺伝性疾患の原因となる変異はどのくらいの人を持っているのでしょうか。[おそらく多くの高校生は実際よりもずっと少ない頻度を想定していると思います。保因者の頻度は疾患の頻度がわかれば計算することができますので、以下のような例をあげて計算させてみるのもよい方法かと思います。]

たとえば 1 万人にひとりの頻度で発症する劣性遺伝性疾患を考えてみましょう。この疾患の原因遺伝子の、変異のないアレル A の頻度を p 、変異のあるアレル a の頻度を q とすると $p+q=1$ であり、遺伝型が AA, Aa, aa の人の頻度はそれぞれ p^2 , $2pq$, q^2 で示されます（これをハーディー・ワインバーグの法則と言います）。 q^2 が患者の頻度、 $2pq$ が保因者頻度と

なります。 $q^2=1/10,000$ なので、 $q=1/100$ 、保因者の頻度は $2pq=2 \times (99/100) \times (1/100) \approx 1/50$ となります（逆の計算をしてみるとわかりやすいかもしれません。50 人に 1 人の保因者が偶然カップルとなる確率は $1/50 \times 1/50=1/2,500$ 。このカップルの間に生まれた子どもが両親から変異遺伝子を受け継ぐ確率は $1/2 \times 1/2=1/4$ 。したがって 50 人に 1 人が保因者である常染色体劣性遺伝性疾患の発症率は $1/2,500 \times 1/4=1/10,000$ となります）。つまり 1 万人にひとりという頻度の低い劣性遺伝性疾患でも（近年の日本の年間出生数は約 110 万人ですから、1 年間に日本で 100 人あまりの患者が生まれる程度の頻度になります）、50 人にひとりは保因者であるということになります。そして、このような疾患は数千種類も知られていますから、私たちは例外なく複数の劣性遺伝性疾患の保因者なのです。遺伝性疾患に関係する遺伝子を持っていない人はおらず、このことが「人類はみな保因者」といわれるゆえんです。

X連鎖遺伝について

X連鎖遺伝は疾患や体質の原因になる遺伝子がX染色体上に存在する時の遺伝形式です。女性はX染色体を2本、男性は1本持っているため、女性が原因遺伝子を2コピー持つのに対し、男性は1コピーしか持ちません。このため、男性が変異遺伝子を受け継いだ場合は疾患の発症や体質の発現につながりますが、女性は1コピーに変異があっても、もう1コピーが正常に機能していれば、通常疾患や体質はあらわれません。このため患者であったり、特定の体質を示したりするのは主に男性であり、女性は保因者となります。家系図を書いてみると女性の保因者を通じて男性が発症していくことがわかります。X連鎖遺伝の体質や疾患はその体質を持つ男性から男児に伝わることはありません。父親は男児にはY染色体を伝え、X染色体を伝えることはないからです。

「異常」ということ

変異によって遺伝病が起きますが、これは人間の多様性の一断面を見ているものであり、単純に「正常」と「異常」というとらえ方をしないことが重要です。遺伝病であっても、我々が日常接する人間の多様性との間に明確な境界は無く、連続したものである事がわかっています。たとえば日本人男性の約5%、ロシア人男性の約9%は生まれつき緑色と赤色をうまく区別することができません。こうした遺伝的特性は「色盲」「色覚異常」などとよばれ、かつては就学や就職で多くの制約がありました。しかし、全人口の数パーセントの人が該当する体質は「(色覚)異常」ではなく「(色覚)多様性」ととらえるべきものです。もともとこうした特性は生存のためにはなんら支障はなく、むしろ社会生活の中で不便を強いられている部分があり、これらはちょっとした工夫で解消できるものです（地下鉄路線の表記の改善、レーザーポインターは赤よりも緑を使うなど）。

変異と機能障害の関係

疾患の原因となる遺伝子の変異にはさまざまな形があります。変異によってその遺伝子がコードしているタンパク質の量的、質的発現が損なわれたり、発現の場所やタイミングが不適切になることが疾患の発症につながります。一番わかりやすいのは遺伝子の全部あるいは一部が失われる（欠失）ためにコードされたタンパク質が欠損する場合でしょう。逆に遺伝子が重複してコピー数が多くなることで疾患の原因となる場合もあります。疾患の原因になるような遺伝子の変化として知られているものを表1に示します。

表 10-1 種々の遺伝子変異

1. 正常なタンパク質が失われる（あるいはアミノ酸配列の異なるタンパク質が作られる）

a. タンパク質をコードする領域の変異

欠失変異

挿入変異

フレームシフト変異

ナンセンス変異

ミスセンス変異

b. タンパク質をコードしない領域の変異

スプライス部位変異

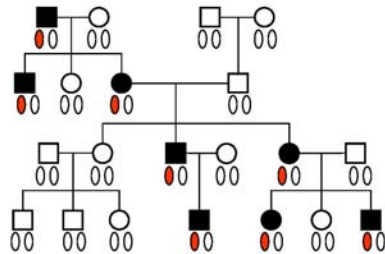
2. タンパク質の量や発現部位、発現のタイミングの異常

プロモーター領域の変異

重複

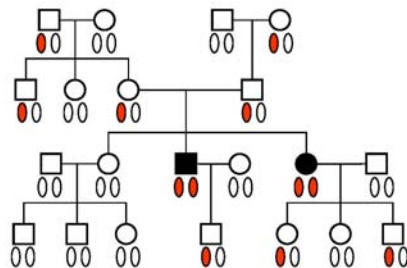
不均等交叉

図10-1 (1) 常染色体優性遺伝



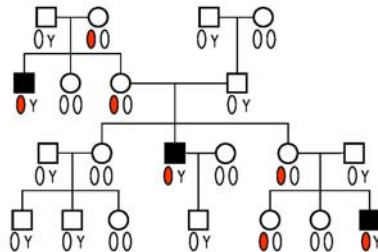
常染色体優性遺伝性疾患では、対立遺伝子の一方に変異があると発症する。
家系内で患者は世代を超えてみられ、男女差はない。

図10-1 (2) 常染色体劣性遺伝



常染色体劣性遺伝性疾患では、対立遺伝子の両方に変異があると発症する。
両親が保因者の場合に子が発症するので、家系内では両親が同じ兄弟姉妹にのみ
患者がみられることが多い。

図10-1 (3) X連鎖遺伝



X連鎖遺伝性疾患では、X染色体を1本しか持たない男性に患者が集積する。
女性の場合は正常なX染色体を持っているために通常は発症せず、保因者となる。

11. 人間集団の多様性

世界の人々は大きく、アフリカ人、ヨーロッパ人、アジア人などに分類され、このような大まかな分類を「人種」といいます（人種や民族の正確な定義については諸説あり、定まっています）。どのような人種であっても、生物学的には人間すべてが1つの種です。最近では複数の人種の遺伝子を受け継いだ人々も増えており、人種による明確な区別ができにくくなってきています。

同じアジア人の中でも、日本人、韓国人、中国人は違います。しかし、この違いは人間の違いに比べると小さいと言えます。アジア人以外でも、ヨーロッパ人の中にも違いがあるし、アフリカ人の中にも違いがあります。

このような人間の集団の間の遺伝的な違いは、顔つき、皮膚の色などによってもある程度わかりますが、遺伝子を調べる事によって更に正しく判定できます。1つの遺伝子の1つの座位（欄外説明参照）だけでは正しく判定できません。しかし、座位の数を増やせば、正確にわかるようになります。最近になって何十万もの座位の遺伝型（欄外説明参照）を調べる方法が普及し、そのような膨大な情報により人間の集団の遺伝的な違いが正確にわかるようになりました。

図1はゲノム上の約14万個もの座位の遺伝型を調べた結果を図にしたものです。日本人、中国人、白人（ヨーロッパ系）、アフリカ人のデータを取り入れた計算では3つの人種が極めてきれいにわかれ、日本人と中国人はすべて同じグループに分類されることがわかります（図1a）。次に、中国人と日本在住の人のデータだけを取り入れると、東洋人との違いもきれいにわかるようになります。まず、中国人と日本人は明確に分かれ（図1b）、日本人

でも明確な二つのグループにわかれます (図 1b)。更に、日本人の中でも東北、関東甲信越、東海北陸、近畿、九州、沖縄と分けると、その点の集まりの場所が違います (図 1c)。沖縄在住の人々の大部分は 1 つの集まりを形成し、それ以外の地方に在住の大部分の人達は別の集まりを形成します。

このように、1 つの種である人間は、アジア系、ヨーロッパ系、アフリカ系などの大きな集団に分類され、アジア系でも日本人、中国人などに分類されます。更には、日本人でも在住地域によりかなり点の集まりの場所が違います。

最近では異なったグループの間の結婚が増えているので、このような明確なグループ化は今後困難になっていく可能性があります。

欄外説明

座位とは、ゲノム配列の中で個人によって (配偶子によって、という方がより正しい) 違いのある場所のことを指します。遺伝型とは、個人の 1 つの座位に存在する父と母由来の 2 つのアレルの組み合わせを言い、アレルとは、1 つの座位の遺伝型を構成する集団内の要素の 1 つを言います。

図 1a 14 万座位の遺伝型からわかる人種差

主成分分析という数学的な方法を用いて、日本在住の 7,048 人、白人 (ヨーロッパ系) 60 人、アフリカ系 60 人、中国系 45 人の、それぞれの約 14 万個の座位の遺伝型から個人の間の関係が計算されます。第 1 成分は 14 万個から人々が一番良く分かれる成分を集めてでき、第 2 成分は、その次に良く分かれる成分を集めてできます。日本人、中国人、白人 (ヨーロッパ系)、アフリカ人のデータを取り入れた計算では 3 つの人種が極めてきれいにわかれ、東洋人はすべて同じグループに分類されることがわかります。図の赤と青は別々に集められた日本人です。

Yamaguchi-Kabata 他 : Japanese population structure, based on SNP genotypes from 7003 individuals compared to other ethnic groups: effects on population-based association studies. Am J Hum Genet. 2008;83:445-456. より。

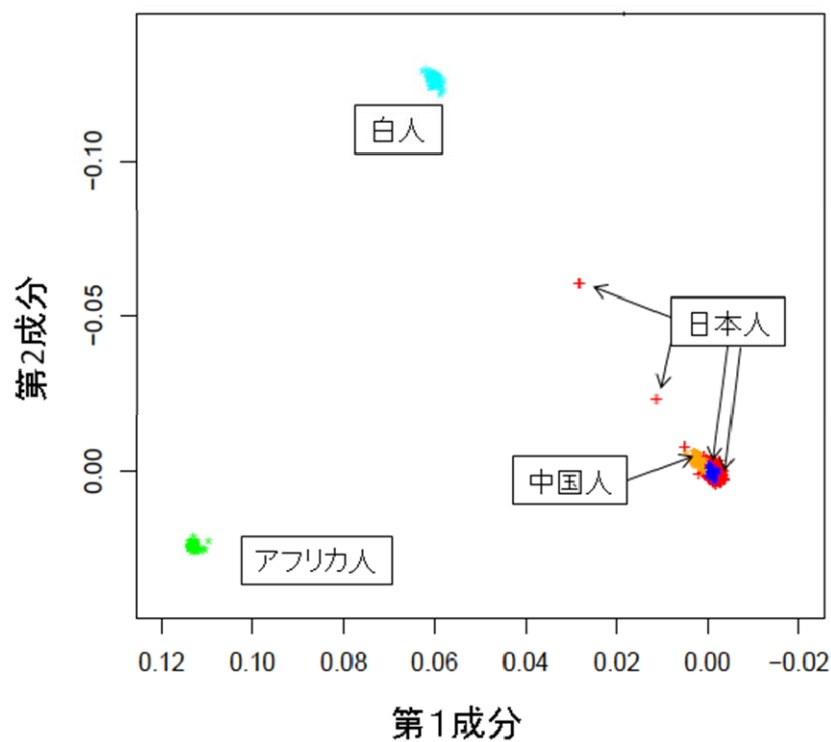


図 1b 14 万座位の遺伝型からわかる同一人種内の差

図 1a と同じ方法で、日本人と中国人のデータだけを取り入れた計算では中国人は日本人集団から分かれ、日本人も二つの集団に分かれます。

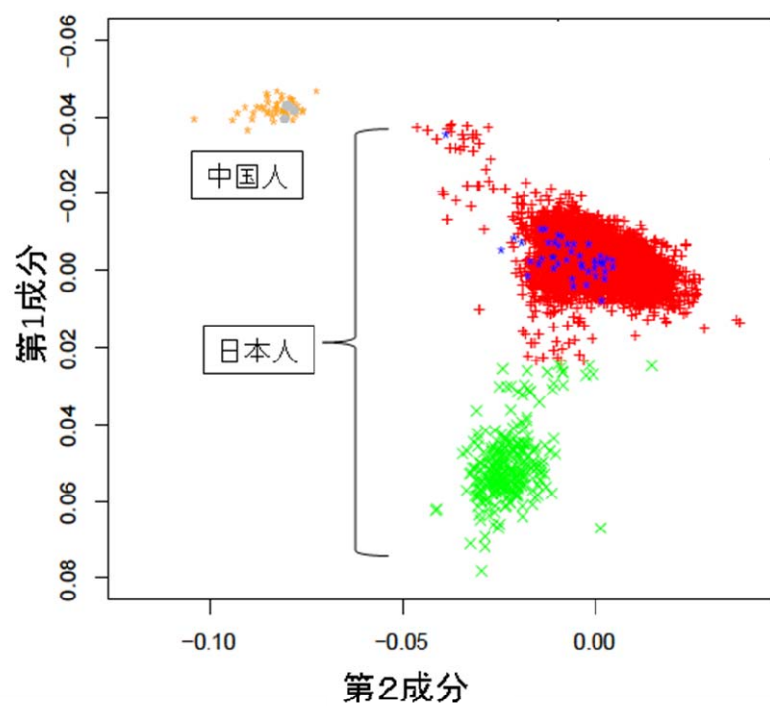
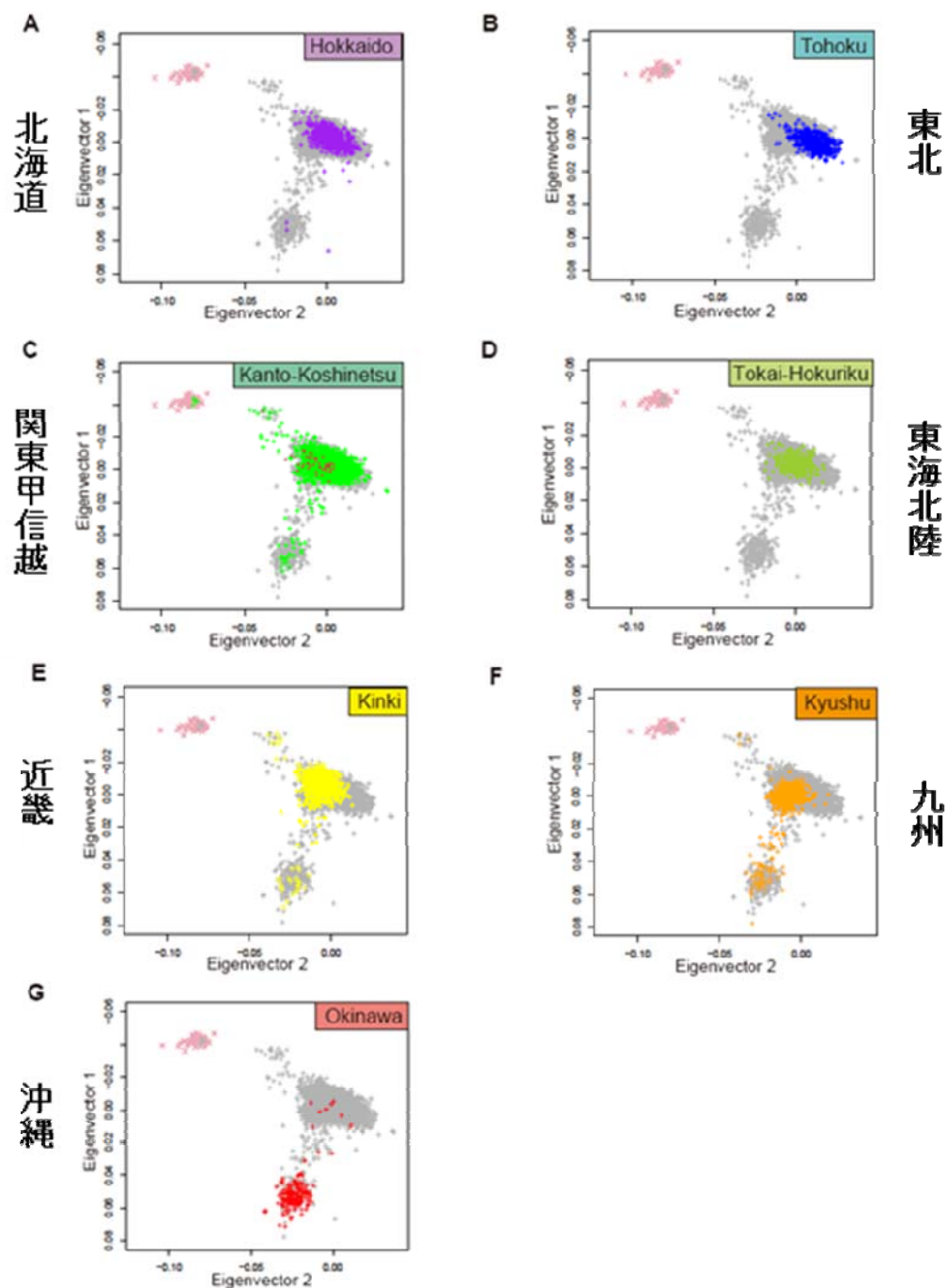


図 1c 14 万座位の遺伝型からわかる日本人の差

図 1b の図の点を、日本の各地方に住む人々ごとに色を違って表したものです。各地方に

より点の集まりの位置が異なることがわかります。沖縄在住の人達の大部分は、他の地方の大部分の人が属する集まりとは異なる集まりを形成します。



12. がん細胞に見られる生殖細胞系列と体細胞の（突然）変異

1) がんの原因となる遺伝子の（突然）変異は、生殖細胞系列と体細胞のどちらでも起こる

精子や卵、あるいは生殖器官の中でそれらの前駆細胞である精原細胞や卵原細胞、精母細胞や卵母細胞などの生殖細胞系列(germ line)に起きた遺伝子変異は次の世代への伝達が可能になります。このような生殖細胞系列に起きた遺伝子変異が次世代に伝達された場合、その伝達を受けた個体を構成する全ての細胞（体細胞 somatic cell）は同一の遺伝子変異を持つことになります（図 1a,b）。

図1a. 両親の一方が保因者の場合、遺伝子変異は生殖細胞系列を通して子に伝達される

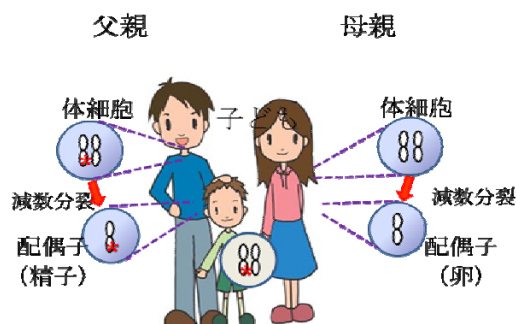
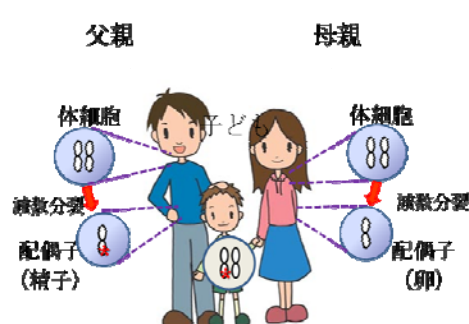


図1b. 父親の生殖細胞系列で *de novo* 変異が起きた場合は子供に伝達される

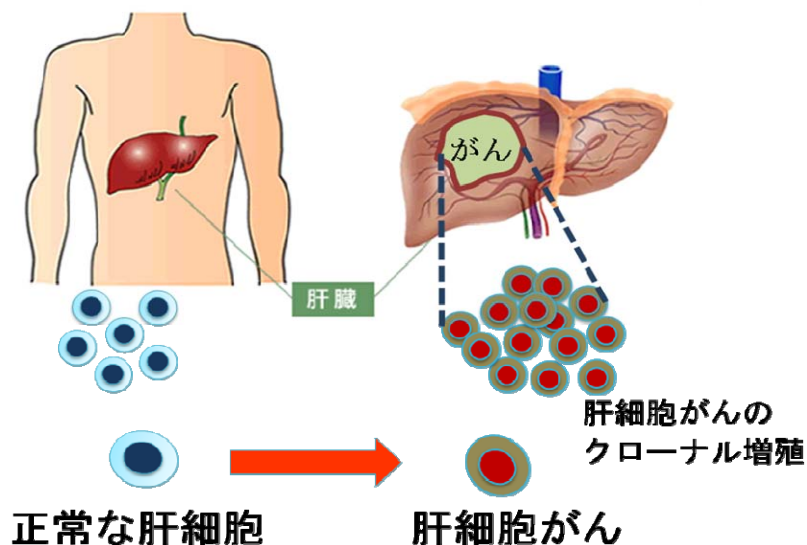


一方、生殖細胞系列以外の個体の臓器や器官、組織を構成している体細胞に起きた（突然）変異が子孫に伝達されることはありません。

がんの原因となる遺伝子の（突然）変異は、生殖細胞系列、体細胞のどちらでも起こり得ます。乳幼児期に起こる網膜芽細胞腫、若年性両側性乳がん、さらに家族性大腸腺腫症をはじめ家族性（あるいは遺伝性）に発症するがんにおいては、原因遺伝子の変異は生殖細胞系列で起きています。一方、おもに成人期以降に発症し家族集積性が比較的乏しい大腸がんや肺がん、乳がんや前立腺がんなどの一般的ながんにおいては、体細胞レベルで遺伝子変異が起こった後に細胞が成長・分裂を繰り返す、さらに、引き続くがん化の過程において、増殖や浸潤、転移などのがんの悪性形質の獲得に関与する複数の遺伝子に変異が起こり蓄積することで、外科手術による摘出や抗がん剤を用いた化学療法による治療が必要とされるがんへと進展します。

がん細胞の初期に起きた体細胞変異(somatic mutation)は、その後、分裂と成長を繰り返して何百万個にも増殖したがん細胞においても、それらの個々に共通する遺伝子変異として受け継がれています。このことは、がん細胞は一つの細胞を起源にクローン (clone) 性増殖を起こしていることを示すものです。（図 2）

図2. がんの体細胞変異とクローナル増殖



一般に、細胞のゲノム DNA は精巧な修復機構によって持続的かつ厳密に監視されており、（突然）変異を受けた場合でも効率的で迅速に除去修復機構が働くことでゲノムの完全性（integrity）が維持されています。しかし、遺伝子変異の中には、このような比較的厳密な修復機構の目をかいくぐり DNA 複製と細胞分裂を繰り返して後代の細胞に受け継がれてしまうものがあります。がん細胞では、この遺伝子変異の監視機構の変調によってゲノムに変異が蓄積していきます。このような変異の蓄積は修復機構の処理能力を超えた大量のゲノム異常が惹起された場合でも起こることになります。

2) がん細胞に起きる遺伝子の変異は塩基配列レベルでも染色体レベルでも生じる。

正常のヒト染色体は第 1 番～22 番染色体の 22 種類の常染色体と、X、Y 染色体の 2 種類の性染色体からなり、総 DNA 量は約 30 億塩基対です。このヒトゲノムには約 2-3 万種類のタンパク質をコードする遺伝子が存在します。最近では、タンパク質をコードしないマイクロ RNA を含む機能性 RNA の存在が注目されています。細胞ががん化して臨床で問題となるレベルに至るまでに、複数の遺伝子に異常が起きます。遺伝子異常には 1 塩基対(bp)レベルの変異から、顕微鏡で観察することができる数 100 万塩基対レベルの染色体異常まであります。

3) がんの遺伝子異常

がん化に関連する遺伝子には、がん細胞の増殖に対してアクセルの働きをする原がん遺伝子（proto-oncogene）とブレーキの働きをするがん抑制遺伝子（tumor suppressor gene）があります。がん抑制遺伝子はさらに細胞増殖に直接影響する TP53 遺伝子や RB 遺伝子などのゲートキーパー（gatekeeper、門番）の役割を演じるものと、ゲノムの完全性（integrity）を維持するためにゲノム

DNA の修復機構に働く BRCA1 遺伝子や ATM 遺伝子などのケアテイカー(caretaker)に分けられています。

がん遺伝子はその機能が活性化されることで、一方、がん抑制遺伝子はその機能が失われることで細胞をがん化へと導きます。このため、がんのゲノム異常は、遺伝子の機能を活性化させる“機能獲得性異常”(gain of function mutation)と“機能喪失性異常”(loss of function mutation)に分かれます。前者は原がん遺伝子に、後者はがん抑制遺伝子に起こるゲノム異常です。いずれの場合も、塩基レベル～染色体レベルのゲノムの構造や機能の異常として検出することができます。原がん遺伝子の主な機能獲得性異常には、遺伝子内変異(intragenic mutation)、遺伝子増幅(gene amplification)、染色体転座(chromosome translocation)の三つのパターンが知られています。(図3)

図3. 慢性骨髄性白血病のPh染色体転座

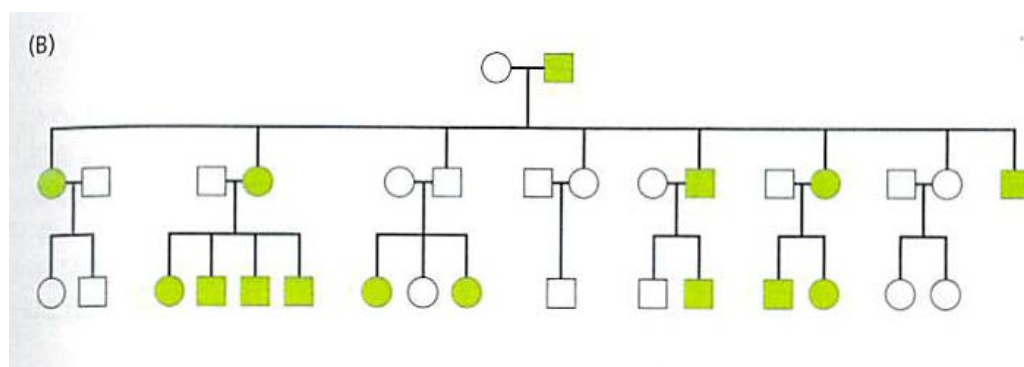


矢印はそれぞれ、t(9:22)(q34;q11.2)の派生染色体の 9q+ と Ph 染色体を指す。

4) 生殖細胞系列に起きるがん関連遺伝子の（突然）変異

家族性腫瘍（あるいは遺伝性腫瘍）では、主にがん抑制遺伝子の（突然）変異が生殖細胞系列に起きています。がん抑制遺伝子の概念の確立と証明は両眼性に発症する家族性網膜芽腫の研究が発端となりました。網膜芽細胞腫のがん抑制遺伝子 Rb の（突然）変異が父親の生殖細胞系列で起こり、変異 Rb 遺伝子をもつ精子による受精卵では、母からの正常 Rb とのヘテロ接合体となります。その後、小児のある時期に至るまでにもう一方のアレルの正常 RB 遺伝子が不活化されるような（突然）変異が起こることで、結果的に RB 遺伝子の両アレルが不活化され網膜芽細胞腫の発症に至るのです。このような、Rb 遺伝子の正常アレルに機能不活性の（突然）変異が起こる機構には、体細胞において、1) 変異型ア

レルを持つ染色体と正常型アレルを持つ染色体間での有糸分裂組換え (mitotic recombination) が起こる場合、2) 染色体不分離 (体細胞分裂の時、娘細胞に染色体が不均等に分配される現象です)、3) 正常アレルに新たな変異が起きる場合、4) DNA 複製時に Rb 相同染色体領域の相補的 DNA を鋳型として DNA 複製が起こり変異 Rb の部分的な遺伝子変換 (gene conversion) が惹起されるといったメカニズムが知られています。Rb の場合は、これら二つのメカニズムによるセカンドヒットで Rb 遺伝子の両アレルが不活化されることで、がん抑制遺伝子の完全な機能喪失が起こり網膜芽細胞腫を発生します。その他の家族性腫瘍のほとんどにおいても、変異型がん抑制遺伝子を親の生殖細胞系列から受け継ぐことにより起きています。また、がん抑制遺伝子は細胞機能においては正常アレルに対して劣性に働き、一方、家族性腫瘍の「がんの発症」という表現型に関しては優性に働いているといえます。(図 4)



図の説明: 家族性網膜芽細胞腫の家系図. 発症者を緑色で示している。

一方、細胞機能に優勢に働く原がん遺伝子の (突然) 変異が生殖細胞系列で起こることは発生過程での個体の維持機構の面から難しいと考えられてきました。ただ、RET 遺伝子や KIT 遺伝子のようなチロシンキナーゼの機能獲得性変異が家族性腫瘍の一部に起こることが知られていましたが、これらはいずれも胎児発生期で限られた組織に発現するのみで胎児の正常発生を妨げないと考えられています。しかし、最近、強力な原がん遺伝子である H-RAS 遺伝子の変異が先天異常症の Costello 症候群で見いだされ注目されています。Costello 症候群の H-RAS 変異は、これまで検索された症例の全てにおいて親の生殖細胞系列で新たに起きた変異であることが明らかにされています。

[高校生には、遺伝の基本である「生殖細胞系列に生じた遺伝子変異」と「体細胞に生じた遺伝子変異」の違い、区別を正しく教えて欲しいと希望します。]

13. 最新のゲノム研究

最近のゲノム研究には目を見張るものがあります。人間の遺伝的な情報は約 30 億個の A、T、G、C の配列により書かれています（ヒトゲノム配列）、この配列全部が世界の研究者の協力により 2003 年にほぼ解明されたのです。現在ではすべての配列が染色体ごとにインターネット上に公開されています。この情報がどれくらいの大きさかという、普通の文字で書くと（1 cm に 3 文字）東京からニューヨークまでの距離になります。このような膨大な情報の解明に寄与したのは機械とコンピュータです。

ヒトゲノム配列がわかったことにより、2 万個・3 万個あると言われる遺伝子の様子が良く分かるようになりました。「遺伝子」とはゲノム配列の中で、特定の機能を果たす単位の配列のことを言います。約 30 億個のゲノム配列の中で、はっきりと遺伝子と呼べる部分は数%であり、それ以外の部分の機能は良く分かっていません。典型的な遺伝子の場合、その塩基配列の情報をもとに mRNA が合成され、蛋白質が合成されます。ゲノム配列が全部わかったことにより、個々の mRNA や蛋白質の情報が、ゲノム配列のどの位置に書かれているかがわかるようになりました。つまり、mRNA や蛋白質がゲノム配列上にマップされるようになったのです。「マップ」とは、それぞれの要素をゲノム上の特定の場所に対応させることを言います。

人間の約 30 億個のゲノム配列がわかった後で研究の中心になったのが、個人の間のゲノム配列の違いです。一人の人間は父親と母親、それぞれから約 30 億個の配列を受け取るので、約 60 億個の配列情報を持っています。父親から受け取った情報と、母親から受け取った情報はほとんどが同じですが、わずかに違いがあります。この違いは、二つの配偶子の保有するゲノム配列の違いということになります。このわずかの違いは、約 1000-2000 文字に 1 つで、二つの配偶子のゲノム配列、30 億個と 30 億個を比較すると約 150-300 万個の違いがあります。個人の情報は二つの配偶子の情報を合わせたものなので、二人の個人の間には更に大きな違いがあります。

二つの配偶子の間、ひいては二人の個人の間にはこれほどのゲノム配列の違いがあることは研究者にとっても驚きで、これは個人の上に著しい「遺伝的多様性」があることを示しています。これは、「優れた遺伝子が劣った遺伝子を淘汰する」というような単純な考えが通用しないことを意味します。

この膨大な違いのうち、わずか一つの塩基の違いが、例えば乾いた耳垢と、湿った耳垢の違いを生んだり、アルコールに強い人、弱い人の違いの原因になったりするのは、耳垢の違いは *ABCC11* という遺伝子、アルコールに対する強さは *ALDH2* という遺伝子の 1 つの塩基の違いによるのです。東京からニューヨークまで書かれた文字のわずか 1 つの違いで、このような大きな個人差が起きるとは本当に驚きです。1 つの座位の、低いアレルの頻度が集団で 1%以上ある場合、「多型」と呼びます。1%以上あるかどうか分からない場合は、「多様性」ということばを使えば良いでしょう。

個人の間の違いは耳垢やアルコールに対する強さのように、1つの遺伝子の配列の違いで起きる場合もありますが、糖尿病や関節リウマチのように多くの遺伝子が関係している場合もあります。耳垢が乾いている、湿っている、あるいは、アルコールに強い、弱い、というような個人個人の性質を「形質」と言います。そして、耳垢やアルコールの場合は、1つの形質が1つの遺伝子に対応します。このように、1つの遺伝子と対応する形質を「単一遺伝子形質」と呼びます。これと反対に、糖尿病や関節リウマチのように多くの遺伝子が関係している場合を「多因子形質」と呼びます。形質が病気の場合は、「多因子病」と呼びます。多因子の場合は、遺伝だけではなく、環境も関連していることがほとんどです。

単一遺伝子形質の中で、形質が病気の場合は「単一遺伝子病」または、「遺伝病」と言います。遺伝病は、その遺伝の形式がメンデルの法則の「優性」「劣性」という性質に合う場合、「優性遺伝病」、「劣性遺伝病」などと呼ばれます。ただし、この「優性」「劣性」という名前は、それぞれ優れている、劣っているという意味では全くないので誤解しないように注意が必要です。遺伝病の原因については、ゲノム配列がわかる前にも、酵素の反応が無いとか、蛋白質が無いなどの情報から原因の遺伝子が見つかった例がありました。また、染色体の一部の変化が顕微鏡で見えるため、原因の場所がわかった疾患もあります。しかし、最近では遺伝子の位置の情報から遺伝病の原因遺伝子が見つかる例が増えています。

特に、連鎖解析と呼ばれる手法は強力で、数多くの遺伝病の原因を明らかにしました。連鎖解析とは、30億個のゲノム上に300個以上の座位をマーカーとして置き、遺伝病の家系図の情報と、その座位の遺伝型データを元に、数学的に遺伝病の原因遺伝子の位置を解明する手法です。病気という形質の世代を超えた伝わり方が、特定のマーカーのアレルの伝わり方と合致するかどうかを数学的に分析するのです。この方法により、以前は不明であった遺伝病の原因遺伝子の多くが見つかりました。図1に連鎖解析で成熟して発現する若年性糖尿病の原因遺伝子が見つかった例を示します（図1）。

多因子病の場合は唯一の原因遺伝子はありません。唯一の原因遺伝子が存在すれば、メンデル型の遺伝形式を取るからです。従って、「原因遺伝子」と呼ぶのは問題があり、「関連遺伝子」と呼ばれます。多因子病では多数の関連遺伝子と、関連する環境要因があります。そして、関連遺伝子の特定の座位に特定の遺伝型が存在すると、何倍か病気になりやすい場合が多いと言えます。そのような関連遺伝子の、病気になりやすい遺伝型と、関連する環境要因を多く持てば持つほど個人は病気になりやすくなります。

最近はこのような多因子病の関連遺伝子に関係する研究も進んでいます。特に、個人の全ゲノム上の数十万個から100万個の座位の遺伝型を決定する手法が開発されました。その中から疾患に関連する座位を探す「ゲノムワイド関連解析（GWAS）」という手法が用いられます。この手法は、患者群と対照群の間で、各座位の遺伝型やアレルの頻度を比較し、疾患に関連する座位を探す方法です。これにより極めて多くの多因子病の関連遺伝子が見つかりました。図2に糖尿病の関連遺伝子が見つかった例を示します（図2）。

最近では個人のゲノム研究は更に進み、多くの個人の約30億の全ゲノム配列（両親由来

を考えれば約 60 億) が決定されています。これからは、希望すれば誰でも自分の全ゲノム配列が手に入る時代になりそうです。

以上のような個人のゲノム情報は、個人の他の情報(身長、体重や血液の糖の濃度など)と比較して特別の性質があります。1つは一生変わらないということであり、もう1つは親族のゲノム情報と深い関係があることです。従って、個人のゲノム情報の取り扱いには注意が必要で、「倫理問題」を考慮したガイドラインが存在します。

図 1a 成熟して発現する若年性糖尿病の連鎖解析

成熟して発現する若年性糖尿病の二家系。黒で塗った個人は病気をもち、白い個人は病気を持っていないことを示します。

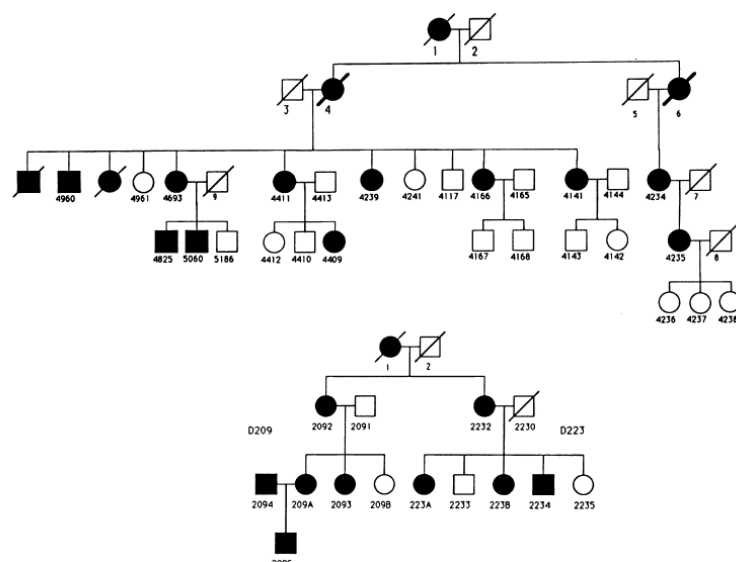


図 1b 20 番染色体上の座位の遺伝型より、原因遺伝子が存在する可能性の高さを示すロッド値を計算した。20 番染色体上のロッド値を表すグラフから、この二家系での糖尿病の原因の領域がわかった。その後の研究から、この場所に、原因である遺伝子が Hepatocyte nuclear factor 4, alpha (*HNF4A*) であることがわかった。

Bowden DW 他: Identification and characterization of 23 RFLP loci by screening random cosmid genomic clones. Am J Hum Genet. 1989;44:671-678.より。

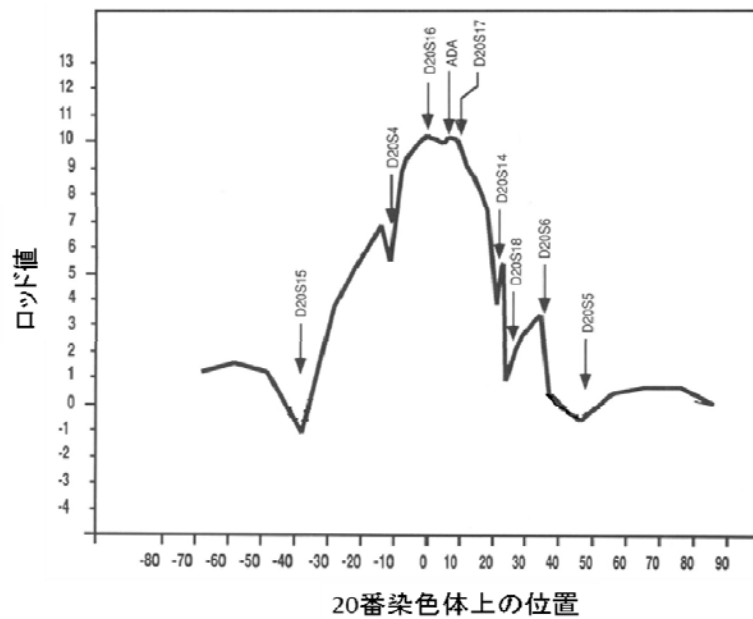
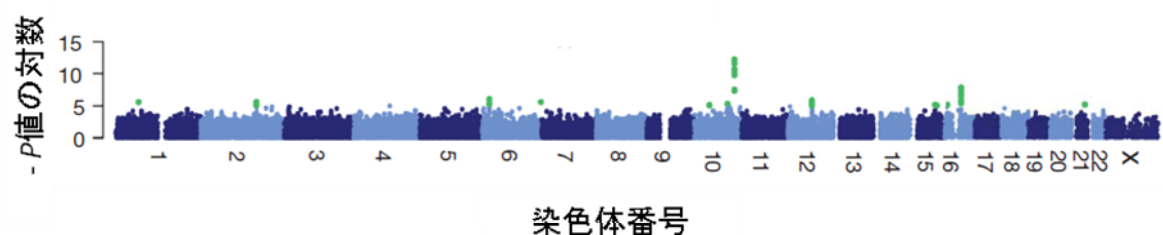


図2 全ゲノム関連解析（GWAS）による糖尿病の関連遺伝子の探索

約 2000 人の糖尿病と約 3000 人の対照者の間で、約 50 万個の座位について比較を行った結果、互いに異なる頻度の座位が複数見られた。縦軸は、関連遺伝子が存在する可能性の高さを示す、 $-P$ 値の対数である。 P 値が 5×10^{-7} 以下（縦軸が 6.3 以上）だと、そこに関連遺伝子が存在する可能性が高い。

Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Nature. 2007;447:661-678. より。



14. 薬と遺伝学

薬は現代社会では欠かせない道具になっています。かぜを引いたとき、乗り物に酔った時、下痢をしたときなど、薬を服用したことがある人も多いでしょう。薬は重い病気を使う人たちには更に重要です。病気の人達は薬を服用することで症状が軽くなったり、寿命が延びたり、治ったりするのです。

現代の薬のほとんどは化学物質か蛋白質です。そして、投与された薬の多くは人間自身

の体の中の蛋白質に結合することで作用を発揮します。例えば、酵素に結合して、その働きを抑えたり、受容体に結合して受容体の作用を抑えたり促進したりします。従って、その標的の蛋白質の情報が良く分かれば薬の開発には好都合ということになります。蛋白質の情報はすべてゲノム配列に書かれているので、全ゲノム配列の決定により新薬の開発が進むと考えられているのです。このようにゲノム情報を利用して新しい薬を創ることを「ゲノム創薬」といいます。

個人のゲノムの多様性は、薬の効き方や副作用にも影響することがわかっています。例えばイリノテカンという、がんの治療薬は *UGT1A1* という遺伝子によりコードされた酵素により分解されますが、*UGT1A1* 遺伝子のゲノム配列の違いにより、この分解速度が違い、個人ごとの血液中の薬物濃度に違いが出ます。そのため、同じ量のイリノテカンを投与しても副作用が出やすい人、出にくい人がいるのです。これは、あらかじめ個人のゲノムを調べる事によって予測できます。このように、個人のゲノム配列の違いにより、薬の効果や副作用に違いが出る場合、それを研究する分野を「ゲノム薬理学」または「薬理遺伝学」と言います。更に、そのような個人の薬物反応性の違いの情報を取り入れて行う医療を「個別化医療」と言います。最近では新薬の開発段階から、このゲノム薬理学、または薬理遺伝学が取り入れられることが多くなっています。

15. 遺伝学と社会

まず、学校に「異質に」見える生徒がいる場合を考えてみましょう。その際、ほかの子どもや大人達はどう感じ、どう思うでしょうか。

おそらく、次のような、さまざまな感覚・感情や思考(認知)が湧き起こってくるでしょう。

(新しい関係で)面白そう、(不思議で)ワクワクするなど …… 肯定的感情

不安になる、恐い、嫌だ、気持悪い、かわいそうなど …… 否定的感情

どんな子が知りたい、新しい関係が築けそう、もっと知りたい、つきあったら面白そう、声をかけてみたい、何か手伝いたいなど …… 肯定的思考

どうつきあったらいいかわからない、声をかける勇気がない、つきあいたくない、いじめて反応をみたい、排除したくなる、あななりたくないなど …… 否定的思考

おそらく異質な人や物に遭遇したときに最も多いのは否定的な反応でしょう。それは生物としての人間にとっての自己防衛反応です。これは、食べ物における食わず嫌いにも似ています。このような自己防衛は、他の動物であれば安全を求めて生きていくために重要ですが、人間は本能を超えた生活範囲と関係性を基盤として生きていくべき存在なので、異質な人や物について学ばず排除することは、生活に支障をきたしてしまうことでもあります。その最たるものが悲惨な戦争でしょう。上記にあげた感情面を見ても、否定的感情はごく単純ですが、肯定的感情は単純な本能を超えていることがわかるでしょう。

人間は社会が複雑で、生活範囲も流動的であり、本来、人は誰も互いに異質なものを持って生きているのです。人間は他の動物以上に多様な存在であり、相互理解は生きていく上で必須なことです。

遺伝性疾患をもっている人々に対する否定的感情を超えて共存するためには、「自分とは異なった存在」について理解することが必要となります。このことは、全人類の重大な問題を解決する方法と同様であり、大きな意義があります。さらにそれは、結果として、最大の自己防衛にもなるのです。

遺伝子の変化は絶えず起こっており、それは私にも貴方にも誰にも生じうることです。「(突然)変異と遺伝病」の項で書かれているように、遺伝性疾患と遺伝的多様性の間に境界はなく、病気や障害というのも、遺伝子の変化の表現が生命や生活に何らかの支障をきたした、またはきたす可能性が大きいという連続性のなかにあることがわかります。障害も、一般の人よりも苦手が多いだけという言い方をしたほうが適切かもしれません。この関係性を知らなければ当然偏見や差別につながるでしょう。

このように、遺伝子の変化がさまざまな病気や障害を引き起こし、それが誰にでも起こる可能性があることから、病気や障害によって受ける負担は、個人や家庭の問題ではなく、社会を構成する全ての人が担うべきことだと考えられます。さまざまな援助・支援、公的補助や保険なども、特別な気の毒な人に施すためのものではなく、万人の可能性を保障するということが目的のはずです。(施しは人間の対等性や尊厳を損なうおそれがあります)。

遺伝子や染色体異常も、遺伝子や染色体が多数の人とは異っていたとしても、それ自体は病気でも障害でもなく、病気や障害を引き起こしうる遺伝子や染色体の状態をさしていると考えられます。

先天異常学で異常と言うときは、5%未満の少数で病気や障害をきたしやすい場合に使われる用語で、情緒的な意味や価値観は含まれていません。

染色体異常も人類の少数バリエーションにすぎません。染色体異常というと、誰もがすぐダウン症(ダウン症候群)を思い浮かべますが、ダウン症は、染色体異常のなかでは多いほうであっても、染色体異常の一部にすぎず、人類のバリエーションに過ぎません。ただし病気や障害になりやすい特性があるため、定期検診と適切な治療が必要ではあります。

染色体に異常があっても普通に暮らしていて、調べなければ全く気づいていない人も多数います。

遺伝学は、「はじめに」の項に書かれているように、遺伝と多様性を研究する学問です。そのため、

人の品質改良を目的とする優生学とは大きく異なります。優生学は、優良で役に立つ人により良く生きる権利があるという優生思想を基としています。優生思想は第二次大戦前に西欧諸国で全盛となり、ナチの悪行と一緒にされることを恐れ一時衰退しましたが、消滅せずに潜伏し、遺伝医学の発展と共に回復傾向をみせています(「優生学と人間社会」講談社現代新書より)。それは、優生思想が遺伝決定論(遺伝子至上主義)という単純な思想に結びつきやすいからでしょう。遺伝決定論とは、人間の知能や社会的行動などが遺伝子と直結するという考えです。しかしそれは誤りです。人間は単一の遺伝子に大きく影響されることがあるとはいえ、それだけで成っているわけではありません。また、同じ遺伝子でも人により表現型は多かれ少なかれ異なっています。遺伝子が全く同じ一卵性双子であっても全く同じではなく人生も異なります。さらに、同じ遺伝病でも生育・生活環境により人生は大きく異なるのです。遺伝決定論は、遺伝病への偏見、遺伝病だから手のほどこしようがないという悲観的で一面的な思考にもつながり得ます。

優良で役に立つ人がより良く生きる権利があるという思想そのものに対しても、優か劣か、役に立つか立たないかを、誰がいつどこで判断するのでしょうか。人間は超複雑系の存在だというのに、単純に判断する人がどうして優良と言えるのかということを考えれば、優生思想の問題点が理解できるでしょう。

優生思想が消えない理由は、人類の本質的な欲求から発しているからと考えられています。これを「内なる優生思想」と名付けている人もいます(森岡正博 1998)。優生思想は誰にでもあるので、それを否認すると、かえって歪んで現れて来ます。むしろ表面に出して熟考することが必要でしょう。特に、障害をもつ人と接する職業の人で、もともと強い偏見があった場合に、レッテルを貼り、我が子にみられた時には回避行動に出るということは少なくありません。

内なる優生思想がどこまで許され、どこをコントロールすべきかという課題に対しては、理性やバランス感覚が問われると思われます。

遺伝性疾患や先天異常に対する偏見は根深いものがありますが、基本的には他のさまざまな偏見(エイズなど他の疾患、人種差別、性差別、職業による差別など)と同様の一面的な思考(ステレオタイプ思考)に基づいています。それは、実情や対処法を知らないための不安や恐怖、優劣の固定的な価値観、強力な「内なる優生思想」などが根底にあると考えられます。このような差別意識は、結婚や就職・仕事、保険加入、妊娠継続の中断、出産に対する責めや存在否定などにつながりうるし、当事者や家族の生活や生命をも、直接的・間接的におびやかしていくおそれがあります。

不安の方程式: 不安 = リスク / 資源 という考えがあります。つまり、リスクがいかにも大きくとも資源がそれを超すならば不安は減ると考えられます。不安は曖昧なものから生じます。その対策には、まず問題を明確にすることが必要です。そのためにはまず多面的な観察を行い、当事者と充分話し合い、問題を整理し、原因を考察した上で、資源についての十分な情報を得て、それを基盤として

具体的な対策を当事者と考えていくことです。これは全ての問題解決の基本でもあります。

障害者という言葉がありますが、障害者と健常者の間にも境界はありません。どんな障害をもっている人も基本は「普通の人間」のはずです。さらに、人は誰も、常に100%健常であるとは言えません。時と場合により障害と同じ状態になり得ます。例えば、体験していない環境に置かれたとき（例えば外国に行ったとき）、高齢になったときや事故にあったときなどを考えてみましょう。

最近、軽度の発達障害にも様々な遺伝子が関与していることが判ってきました。例えば、関心あること以外はひとの話が入らない、他人の気持ちが汲めない、社会適応が困難、予測ができない、頑固で一徹、うっかりミスが多いなども、おそらく遺伝子による特性と考えられますが、状況や程度によっては障害となり得ます。これは知能と全く無関係なため、良きにつけ悪しきにつけ、社会に大きな影響を及ぼし得ます。

特性と障害の違いは、おそらく、生活や仕事などに支障をきたした場合は障害、長所として生かされ支障にならなければ特性と言えるのではないのでしょうか。

障害者というレッテル貼りの背景は様々でしょうが、障害は自分と無関係という思考からも生じます。そのような思考があると、その人が発達障害や精神障害と他からは思えても否認するでしょう。精神障害などは、そのために治療が遅れ、回復が遅れ、さらに悪循環にもなりやすいのです。

環境要因が主となって遺伝性疾患に先天異常、特に奇形を引き起こすこともあります。もちろん、遺伝性疾患であっても、遺伝子の関与が大きいというだけで、環境要因も多かれ少なかれ影響しています。環境要因の悪影響が胎児期早期に及ぶと流産になることもあります。奇形とは先天的な（生まれる前に原因があった）形の異常を言います。人的に作られた異常と自然に生じた異常は意味が全く異なり、分けて考える必要があります。

環境要因による奇形はサリドマイドという薬でクローズアップされました（問題点を表にあげました）。サリドマイド剤は胎児期の手足や耳などの形成を阻害します。その理由から一時製造発売停止になりましたが、今また、悪性リンパ腫などの症状に効くことから製造発売が再開されているため、要注意です。

妊娠中に使うと先天異常をきたす薬は他にもありますが、逆に、持病がある場合に薬を使わず症状が悪化すると、子どもが薬によるよりも重い奇形や発達障害をもつことがあります。風邪で高熱が出た時でも、解熱剤を恐れて高熱のまま過ごすと胎児の脳に重度の障害がおこることがあります。治療は勝手に判断して中断せず、医師によく相談することが必要です。

先天異常の身近な環境要因として有名なのは、酒やタバコです。妊娠中の飲酒は先天性アルコール

ル症候群という奇形と発達障害の原因になり得ます。タバコは子宮内胎児発育不良の原因にもなり、先天性心疾患などをきたしやすくなるとも言われています。妊娠中でなくても、酒やタバコの直接の悪影響は女性のほうが大きいと言われています。これは内分泌の差かもしれませんが、このような性差を作るのに遺伝子の関与も考えられています(そのほか、行動面、社会的認知、空間認知、コミュニケーション力、システム力などで性染色体上の遺伝子の関与による性差が考えられています)。自分を知ることは他人を知り尊重することでもあるのです。

環境汚染による先天異常は水俣病でクローズアップされました。しかしあのように因果関係が明白なものは少なく、多くは灰色か白です。現在は化学物質や電磁波などが蔓延していることから環境汚染による先天異常を危惧する声が多いのは当然ですが、関連性や影響については単純でなく、地道な検証が必要となります。今までも劣性遺伝を環境汚染の影響と信じ込まれたり、その化学物質などがなかった時代との比較がなされていなかったり、確率の概念を欠いていたため、環境汚染が原因と決めつけられている例がみられます。これは専門家でも陥りやすい誤りのようです。センセーショナルな話は広がりやすいものです。注意が必要です。

産まれた子どもが先天性の障害をもっていたとき、親の心情は、最初はショックをおぼえ、それから、まさか信じられないという否認の時期、悲しみと怒りの時期を経て再構築期(受容期)に至るものです(1975年に米国のドローターらの調査研究:これは、難病やがんの罹患や大地震に遭遇した場合にも見られる、つまり、急激な挫折を覚えた人に共通の反応でもあります)

親たちの大半は、わが子や人間について考えることで成長し、視野が広がったと語っています。たとえば、ある母親は、産まれた子どもがダウン症とわかったとき、とてもつらく、心が灰色になったが、その理由を幾晩も考え続け、この子は世の中の役に立たないと思うからだということに気づいたということです。ひるがえって、自分は世の中の役に立っているかと考えてみたら、大した役に立っているとは思えない、だから「役に立つかどうかは生きる価値と関係ないのだ」そう考えついたら、とても楽になって心に青空が広がったといいます。しかしこれには後日談があります。1年後、この母親は「この子は自分達に大いに役立つ子だ」ということに気づいたのです。それは「大人の価値観を変える子である」ことからと思うと語っていました。

最初にショックを受ける理由は、望んでいた子どものイメージが壊されるからと考えられていますが、それは自らの障害者観が基となるのです(要田洋江、1989)。つまり、自分達が不幸な人生を送るのではないか、この子を育てられるだろうか、社会から排除されるのではないか、今まで避けていた社会に入れられるのではないかといった根拠のない不安であり、親の障害に対する偏見が強いほどショックは大きく、立ち直りも遅いものです。偏見の度合いは、親の体験や考え方の癖によって異なるものと思われます。社会の偏見は小さくないとはいえ、親達が最初に心配した「社会の偏見にさらされるのではないか」という懸念は、育ててみればさほどでないことがわかってくるようです。

受容とは、ありのままの自分や他者を受け容れることをいいます。子どもに対する親の受容とは、わが子を愛しありのまま理解し受け容れることにあり、それは現実と離れた理想の子どもを求めないことでもあります。おそらくこれは人間として高度の思考や感情であるため、そこに至ることが人間としての成長を意味し、そのことを親たちは子どもに成長させてもらったと言うのでしょうか。受容に至る期間は、通常2年とされています。

わが子の受容には2つの過程があるといえます(要田洋江)。第1の受容は「わが子という存在を受け容れ、愛情をいただくようになる」ことで、支援があれば大半の親はここには達するでしょう。第2の受容は「障害に対する価値観の変革」であり、偏見からの脱却がわが子はもとより障害をもつ人すべてに及ぶことであって、それに達するには意識改革が必要となります。しかしこの第2の受容こそ「真の受容」であり、それを個人で行うことは容易でないので、自助・支援団体の活動が必要となるのです。

最近インターネットから情報が得られるから直接の交流は不要と考える傾向もあります。しかし、インターネットの情報洪水のなかから確かなものを得たり、我が子に合うものを得るのは容易ではなく、誤った情報や都合の良い話に振り回されやすいものです。病気の子をもつ親を狙った巧妙な詐欺的行為も少なくないので、メディアリテラシーはここにも必要になります。

本人や子どもに遺伝性疾患や先天異常があった場合、遺伝カウンセリング(genetic counseling)が受けられる場も増えています。ただし日本ではまだ過疎状態であるため、受けることができた人は幸運という状況であり、今後の普及が望まれます。

前述した、不安を解消または緩和するため必要な資源のなかには、当事者や家族の適正な情報選択による正しい知識と十分な理解、治療とケア、人々の支え、自助・支援団体、社会の理解、各種社会資源などがあります。自助団体(本人・親の会)・支援団体はさまざまな疾患や障害に対して自然発生的に作られており、地域の会、全国の会、さらに国際的な規模をもった支援団体など千差万別です。自助・支援団体の共通の目的は、当事者どうしの支援(ピアサポート)を行うことによって互いの孤立感をなくし、その疾患や障害を理解すると共に社会理解を促し、当事者の生活の質(QOL)を高め豊かな人生に向けて活動をしていくことです。

日本では社会資源や支援体制が悪いと思う人は多いものですが、海外と比べてけっして悪くはありません。ただ、せっかくの工夫と活動が個人レベルに留まり、システムやネットワークとして広がりにくいこと、行政依存傾向が強く自立性が低いという問題が長所を隠し、効果を抑えてしまっているように思われます。

表 サリドマイドを巡る諸問題

重篤な胎芽病の原因となった催奇形薬剤
ずさんな創薬と製薬会社からの圧力
臨床医学と基礎医学により原因究明
人工的な先天異常として最初の大問題
親の強い罪悪感、育児への影響、育児放棄の例も
日本では死産や人工妊娠中絶も多く実態すら不明
1961 年のレントツ警告後も日本では販売続行
旧厚生省の科学的事実軽視による判断の誤り
行政から発する情報の欠如
裁判にからむ諸問題、外国人の寄与で好結果
その後も、環境要因による疾患への正しい知識の欠如
その後も、医師への教育の欠如、出生時モニタリングの不備