関連する学科：生物，地学，数学，情報

関連する学問：環境工学，情報工学，数学，統計学，生物学，農学，水産学，動物学，植物学，バイオテクノロジー，環境学，医学，薬学，歯学，栄養学，経済学，教育学，哲学

いま学ぶべきこと「ヒトの遺伝学：ヒトゲノムと遺伝病」

——ヒトの遺伝について何がわかっているか

斎藤 成也 *Naruya Saitou*

国立遺伝学研究所 集団遺伝研究部門 教授

ヒトの遺伝学の中心は，32億個の塩基から構成されるヒトゲノムだ。両親から1ゲノムずつ受け継ぐDNAの塩基配列情報は，4人の祖父母，8人の曾祖父母というように，多数の祖先から受け継がれたものだ。ゲノムが突然変異で変化すると，遺伝病になりえる。遺伝子の機能が失われるタイプの突然変異は，劣性（潜性）遺伝病になり，これが遺伝病のもっとも一般的なタイプである。

1 ゲノムはあなたと祖先をつないでいる

1人の人間が生まれるには，母親と父親が必要だ。両親が生まれるにも，その両親，すなわち祖父母が必要である。世代をさかのぼるごとに，祖先の人数は倍増する。わずか10世代さかのぼるだけで，1024人（2の10乗）の祖先が登場する。もっとも，これらの人々が全部別人だったとは限らない。**図1**で示したように，母方祖父母がいとこ結婚をしていたら，曾祖父母のうちの2人は兄弟であり，4代前の16人の祖先のうち2人が重なっており，実際の祖先数は14人となる。5世

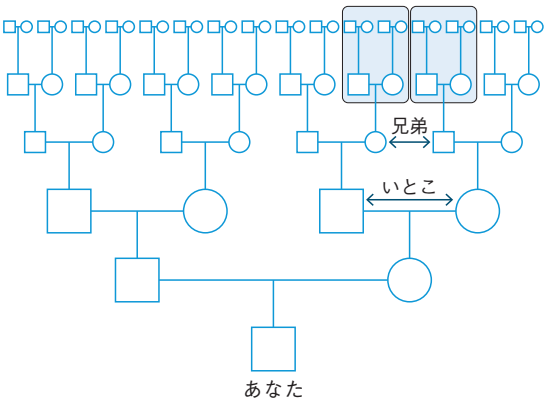

図1 **1人の人間**（あなた）**の祖先を，両親**（1代前）**から5代前まで示したもの**

【関連する領域】

組　織：大学（理学系，医歯薬学系，保健学系，農学系，工学系），生物学関係の研究所，文部科学省，厚生労働省，産業経済省，環境省，地方自治体

業　界：医学，薬学，保健学，農業，バイオテクノロジー

学　科：生物，地学，数学，情報

学　問：環境工学，情報工学，数学，統計学，生物学，農学，水産学，動物学，植物学，バイオテクノロジー，環境学，医学，薬学，歯学，栄養学，経済学，教育学，哲学

情報源：ゲノムデータベース

代前だと，実際の祖先数は32人ではなく，28人になる。とはいえ，一人ひとりの人間がこの世に誕生するには，多数の祖先が貢献していることは明らかだ。

祖先をどんどんさかのぼっていくと，やがては縄文時代人にたどりつく。このあたりはまだ日本列島かその周辺に住んでいたかもしれないが，ネアンデルタール人との共通祖先までさかのぼると，おそらく祖先たちはアフリカに住んでいただろう。さらにどんどんさかのぼると，やがてはチンパンジーとの共通祖先，ニホンザルとの共通祖先，というように，何千万年，何億年と，DNAを通じてずっとつながっているのである。この「つながり思考」は『生物学者と仏教学者―七つの対論』で披瀝している。

2 ヒトゲノムの全体像

ヒト*ゲノム*の大きさはDNA（デオキシリボ核酸）の塩基数にして約32億であり，ほぼ大きさの順に1番から22番まで番号を付けられた常染色体と，XとYの性染色体に分かれて存在する。女性の場合，22対の常染色体と1対のX染色体，男性の場合は常染色体に加えて各1本のX染色体とY染色体を持つ。このため，ヒトゲノムの染色体数は，23本である（**図2**）。1人の人間の細胞には，2セットのゲノムがあるので，染色体の数は23の2倍である46本である。ヒトは，最初にそのゲノムの全構造が決められた最初の脊椎動物だ。西暦2000年のことである。ヒトゲノムに含まれる全遺伝子数は確定されていないが，タンパク質を作る遺伝子数は21,000～23.000個程度と推定されている。これらのうち，細胞のなかで重要な働きをするリボソームRNAやトランスファーRNAなどのRNA（リボ核酸）の遺伝子数は，約6,000個と推測されている。

これらタンパク質のアミノ酸配列やRNAの塩基配列の情報は，ヒトゲノムのせいぜい2％に満

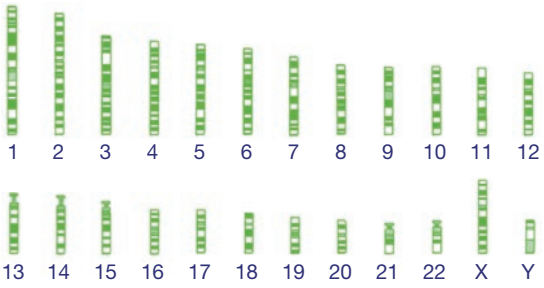

図2　ヒトゲノムを構成する22種類の常染色体（第1番～第22番）**と2種類の性染色体**（X染色体とY染色体）**の模式図。**

たない。では，残りの98％ほどは，どんな「情報」をになっているのだろうか？

まず，遺伝子に関連したものとして，イントロンがある。メッセンジャーRNA（mRNA）となるエクソン部分以外であり，最初はエクソンとイントロンが交互につながった長いRNA分子がDNAから転写されるが，スプライシングによってイントロン部分が取り除かれ，エクソン部分がつぎはぎされてmRNAになる。一般にイントロンのほうが平均するとエクソンの20倍も長い。このほか，遺伝子と遺伝子のあいだには，さまざまな繰り返し配列（リピート配列）が存在する。イントロンはエクソンとエクソンのあいだをつなぐだけであり，遺伝子間領域も，遺伝子と遺伝子を1本のDNAとしてつなぐためだけのものだと

用語解説 *Glossary*

【ヒト】
生物種を記載する学名は人間については*Homo sapiens*である。この学名に対応する日本語を「和名」といい，片仮名で表す。*Homo sapiens*に対応する和名がヒトである。現代人を指すが，ネアンデルタール人をヒトに含めることがある。

【ゲノム】
ある生物の持つすべての遺伝子のまとまりを，一般にゲノムとよぶ。ただし，ゲノムには遺伝子以外のDNAの情報も含まれることが現在ではわかっており，また生物とはいえないミトコンドリアや葉緑体に存在するDNAのことも，ゲノムとよぶ。

考えられてきたが，なかには，短いながら遺伝子の発現を調節する機能を持つDNAも発見されている。それでも，ヒトゲノムの中で現在はっきりと機能を見いだすことができるのは，全体の10％程度（3.2億塩基）だと考えられている。残りの90％は，DNAの塩基配列という意味での「情報」は持っているが，人間を人間たらしめるのには，かならずしも必要ないようだ。

さて，46本の染色体は，23本ずつが母親の卵（卵子とよばれることもある）と父親の精子からこどもに伝えられる。ゲノムを1セットしか持たない卵と精子が合体する「受精」によって，再び2セットのゲノム，46本の染色体からなる二倍体生物としてのヒトの一生がスタートするのである。ヒトは1個の受精卵から始まり，次第に体が作られて，それがうまく維持され，さらに次の世代を作って，最後は死に至る。このすべての過程では，周囲のさまざまな生活環境の影響を受けながら，いくつもの遺伝子がお互いに影響しあって，働いている。ほとんどすべての細胞は，細胞核の中に基本的に同一のゲノムを持っているが，細胞ごと，組織ごとに特徴的な遺伝子が働くことにより，からだ全体としてきわめて複雑な体制と動きをすることができる。

種としてのヒトを構成する各個人間には，外見以上の多くの多様性が存在する。多様性が生じる原因は，個人ごとにゲノムDNAの構造が微妙に異なるためであり，平均すると約0.1％で塩基配列に違いがある。つまり，各個人のゲノムの間には，3,000塩基に1個程度は塩基に違いのある場所が存在する。ヒトに最も近い種であるチンパンジー（およびボノボ）とヒトとの違いは，この10倍以上である。ゲノムDNAの塩基配列の変化が遺伝子の機能に影響をもたらす場合には，表現型の違いとして観察され，遺伝病や体質の違いとなって現れることもある。同一個体中の細胞についてもゲノム構造の変化が起こる場合があり，ほくろのように普通は無害なものから，場合によってはがん細胞に変化する場合もある。

用語解説 *Glossary*

【優性（顕性）と劣性（潜性）】
母親と父親からそれぞれゲノムを受け継ぐヒトのような二倍体生物の場合，普通はどの遺伝子でも母由来，父由来のDNAがある。まれにどちらかの遺伝子の働きが失われていることがあり，その遺伝子を劣性（潜性），働きの失われていない遺伝子を優性（顕性）とよぶ。

3 常染色体と性染色体の遺伝子の特徴

母親由来のゲノムを持つ卵は，受精の時に精子から父親由来のゲノムを受け取り，受精後は44本の常染色体を持つ細胞として分裂を続ける。からだを作る細胞には，母親のゲノムと父親のゲノムの常染色体のそれぞれに2万個ほどの遺伝子があるため，細胞全体では同じ遺伝子を2個ずつ持つことになる。からだの中では，ほとんどすべての細胞が，同じゲノム2セットを持っているにもかかわらず，からだの場所ごとに別々の遺伝子が働いている。人間のからだの脳，筋肉，肝臓，腎臓，骨などには，さまざまな種類の細胞がある。たくさんの遺伝子が周囲の影響を受けながら相互に作用しあって体全体の調和を保っている。このとき，同じ遺伝子でも父親から伝えられたものと母親からのものの組み合わせが少し違うことがある。同じ両親から生まれた兄弟姉妹が，おたがいによく似ているけれども，少しずつ違うのはこのためである。遺伝子は，働かなくても働きすぎてもからだに悪影響をおよぼすが，なんらかの原因で一方の遺伝子の調子が悪くなっていても，もう一方の遺伝子が働くため，普通はその影響が小さくなる。ゲノムを二組持つ生物（二倍体生物）の利点である。このために，遺伝子に**優性（顕性）と劣性（潜性）***の違いが生じる。

性染色体に乗っている遺伝子では，状況が男女で異なる。女性は性染色体の一つであるX染色体を2本持つため，それらのふるまいは，常染色体

とよく似ている。一方，男性はXとYという2種類の性染色体を1本ずつ持つため，どちらも遺伝子は1セットしか持っていない。ある女性がX染色体に乗っている，血友病の原因遺伝子の一つである第VIII因子に**突然変異***を持つ遺伝子を持っていても，もう片方の遺伝子が正常に働くタイプであれば，この女性自身は血友病を発病しない。しかし，彼女が息子を産んだ場合，1/2の確率で第VIII因子としてうまく働かないタンパク質の遺伝子が伝わり，息子はX染色体が1本だけなので，その遺伝子しか持たず，血友病になってしまう。一方，Y染色体には，Sryという男性を決定する遺伝子があるので，このY染色体を持つ人間は男性になり，X染色体が2本あり，Y染色体を持たない人間は女性となる。

4 遺伝病とは

遺伝病とは，遺伝子の異常により発症する疾患（病気）であり，「遺伝する病気」ではない。異常を持った遺伝子は，親から子へ伝わる可能性があるが，病気が遺伝するとは必ずしもいえない。遺伝病はその原因遺伝子と遺伝様式から，メンデル遺伝病（単一遺伝子病），多因子遺伝病，ミトコンドリア遺伝病（細胞質遺伝病）や体細胞遺伝病に分類される。メンデル遺伝病は「メンデルの法則」に従う疾患であり，遺伝病全体の約20％を占める。その遺伝様式から，常染色体優性遺伝子，常染色体劣性遺伝子，X連鎖優性遺伝病，X連鎖劣性遺伝病，Y連鎖遺伝病に分けられる。

病気の原因となる遺伝子の異常はさまざまだが，突然変異の生じるメカニズムも，減数分裂時の染色体不分離による染色体異常，遺伝子の一部または全部の小規模または大規模な欠損，挿入，遺伝子のコピー数変異，遺伝子の組換え，塩基置換，翻訳領域内の一塩基置換，反復配列の増幅，転写やスプライシング異常となる変異など，多岐にわたる。これらの突然変異により，遺伝子の発現量や機能的な性質に変化が生じて，特定の病気という表現型が出現する。

頻度の高い遺伝病は，多因子遺伝によるものが多い。複数の遺伝子の相加的な効果と環境要因の影響により決定される病気であり，血縁関係のある人間同士から生まれた個体によくみられる。ミトコンドリア遺伝病はメンデル遺伝形式を示さず，細胞核外に存在するミトコンドリアのなかのDNAの異常を原因とする。少数のミトコンドリアDNA変異では発病しないが，発生初期に変異ミトコンドリアDNAが組織や器官に蓄積すると，病気になることがある。

5 遺伝病の遺伝子変異

多数個体の個人ゲノムを調べる研究の進展により，ヒトゲノムにおいて病気の原因となりうる遺伝的変異が，個人個人の中にかなり多くヘテロ接合体として存在していることがわかってきている。ヒトゲノム中には，機能的に大きい効果を持つ可能性のある小さなDNA変異が多く存在する。1人の人間が持つゲノム2セット中には，タンパク質の1個のアミノ酸に対応する3塩基（トリプレット・コドン）の読み枠をずらすフレームシフト突然変異とは異なる挿入欠失が200カ所前後，タンパク質のアミノ酸配列を終わらせる終止コドンにおける変異が10カ所前後，アミノ酸を変化させる変異が100カ所前後，エクソンとイントロンの境界であるスプライスサイトの変異が40カ所ほど，フレームシフトを伴う挿入欠失が200カ所あまりという一連の変異が平均して存在すると

用語解説 *Glossary*

【突然変異】
遺伝子の物質的本体であるDNAに生じる変化をまとめて突然変異とよぶ。精子や卵のゲノムに生じた突然変異は次世代に伝わる可能性があるが，体細胞に生じた突然変異は，がんなどを生じることがある。

されている。タンパク質の機能を失うと予測される変異は，一人あたり300個近い遺伝子に存在すると推定されている。これらのうち，1人あたり数十カ所もの変異が遺伝病に関連するらしい。こうなると，ヒトゲノムには，私たちが考えている以上に，遺伝病となりうる変異が存在しており，ほとんどの人は病気の原因となる遺伝子変異がホモ接合体となっていないだけである。もしくはホモ接合体になっていても発症または症状を抑制する遺伝子を持っているため，発症に至っていない可能性もある。

親から子にDNAがつたわることが「遺伝」の基本である。かつての遺伝学では，ある機能に対応したタンパク質をつくりだす情報を担うDNAに着目していた。しかしゲノムの全体像があきらかになると、機能を持つ・持たないにかかわらず，DNAは親から子に伝わることが明確になってきた。現代生物学では，遺伝子の機能（はたらき）も重要だが，機能を生じるもとになる構造も重視されている。

［文 献］

国立遺伝学研究所. 遺伝子図鑑. 編集委員会編（悠書館, 2013）.

Saitou Naruya Chapter 10. Human Genome. Introduction to Evolutionary Genomics. (Springer, 2013).

斎藤成也, 佐々木閑. 生物学者と仏教学者―七つの対論.（ウェッジ, 2009）.

斎藤成也. 歴誌主義宣言.（ウェッジ, 2016）.

藤山秋佐夫. ヒトゲノムの全体像. 遺伝子図鑑, pp170–171.（悠書館, 2013）.

藤山秋佐夫. 常染色体の遺伝子. 遺伝子図鑑, pp176–177.（悠書館, 2013）.

細道一善, 井ノ上逸朗. 遺伝病の遺伝子. 遺伝子図鑑, pp180–181.（悠書館, 2013）.

斎藤 成也 *Naruya Saitou*

国立遺伝学研究所 集団遺伝研究部門 教授

1979年，東京大学理学部生物学科卒業。1981年，東京大学大学院人類学専攻修士課程修了。1986年，テキサス大学ヒューストン校生物学医学大学院修了（Ph.D.）。東京大学理学部助手，国立遺伝学研究所進化遺伝研究部門助教授を経て，2001年より国立遺伝学研究所集団遺伝研究部門教授。専門は人類進化学，ゲノム進化学。日本進化学会学会賞，木村賞などを受賞。単著に，ゲノムと進化（新曜社，2004），DNAから見た日本人（ちくま新書，新書，2005），ゲノム進化学入門（共立出版，2007），自然淘汰論から中立進化論へ（NTT出版，2009），日本列島人の歴史（岩波書店，2015），歴誌主義宣言（ウェッジ，2016）など。