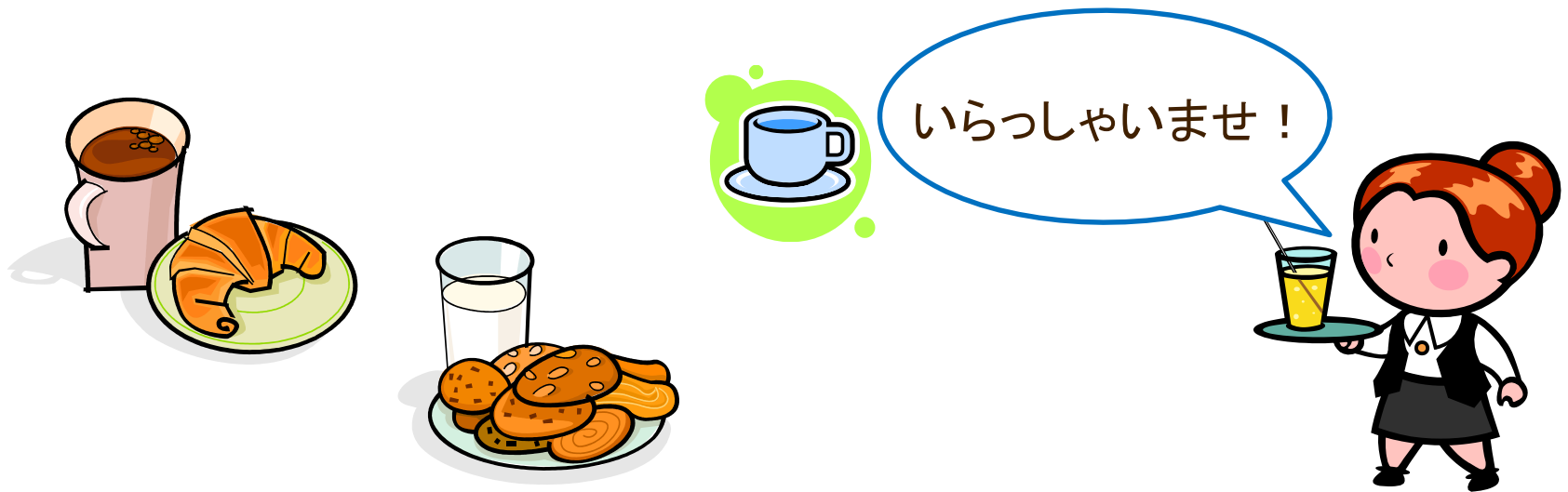


環境が遺伝子の働き方を変える



開店時間:平成30年7月26日 (木) 18:00 -19:30

提供:静岡大学理学部

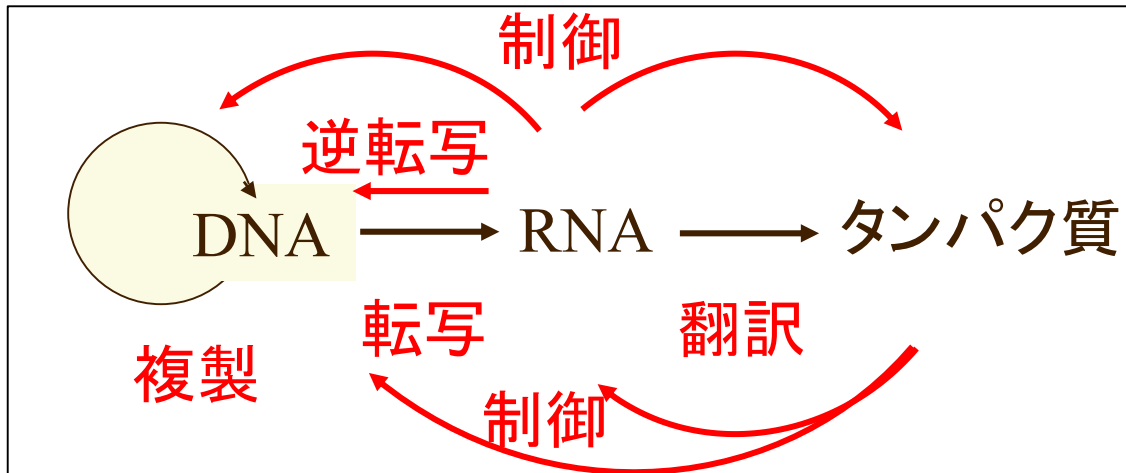
演者:生物科学科 山内清志 (Yamauchi.kiyoshi@shizuoka.ac.jp)

本日の話題

1. ゲノム時代の幕開け
2. ゲノム解析から得られた疑問
3. 遺伝子を取り巻くエピゲノム
4. エピゲノムの実体
5. エピジェネティクスの例
 - ① どうして三毛猫は♀ばかりなの？
 - ② 細胞が分化するって、どういうこと？
 - ③ ヒトはどうして単為生殖できないの？
 - ④ クローン動物って、ほんとに同じ？
 - ⑤ 双子（一卵性双生児）って、同じ？
 - ⑥ 環境に左右される癌って、あるの？
 - ⑦ 栄養って、ほんとに大事ななの？
 - ⑧ ストレスは行動を変える？
 - ⑨ 放射線や化学物質も体を変えてしまう。。。。
6. まとめ・展望

1. ゲノム時代の幕開け

- 20世紀後半：分子生物学の時代
- 21世紀：ゲノムプロジェクトの時代
ポストゲノムの時代



2. ゲノム解析から得られた疑問

生物のゲノムサイズと推定遺伝子数

生物		1倍体ゲノム 塩基数($\times 10^3$)	推定遺伝子数 (蛋白質コード)	遺伝子密度 ($/10^6$ 塩基)
細菌	マイコプラズマ	580	468	807
	大腸菌	4639	4289	925
	放線菌	8667	7825	903
	スピロヘータ	1138	1041	915
古細菌	メタノコックス	1664	1750	1052
	ナノアーキオータ	491	552	1124
真核生物	出芽酵母	12069	6300	522
	シロイヌナズナ	142000	22600	159
	線虫	97000	20000	206
	ショウジョウバエ	137000	14000	102
	ヒト	3200000	24000	8

エピジェネティクス(Epigeneticis)とは？

➤「DNAの配列に変異を起こさせずに、クロマチンなどの
(**遺伝子を取り巻く環境: エピゲノム**)への**後天的**な修飾に
より遺伝子発現が制御され、それが細胞分裂を経ても**継承**
されること

➤Conrad Hal Waddington (1905-1975)

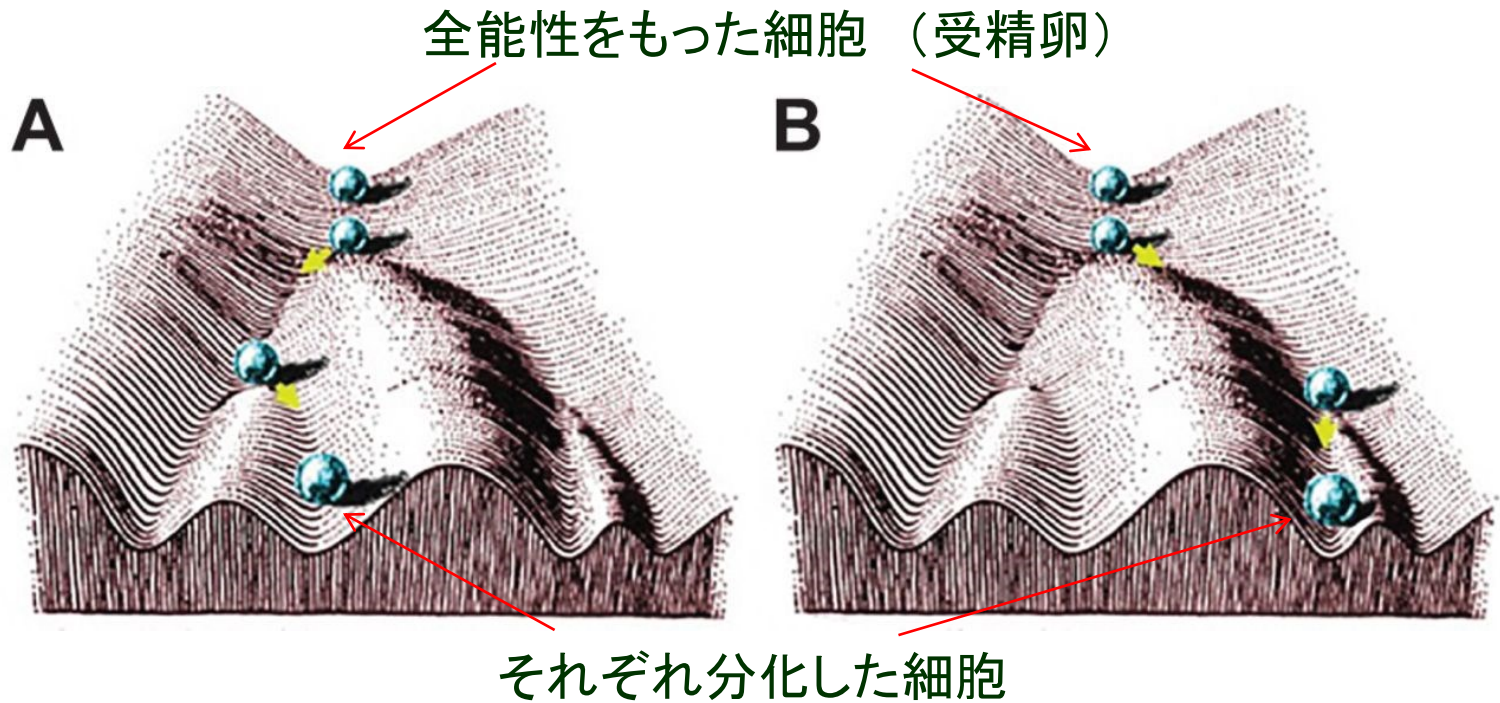
Epigenesis + **Genetics** → Epigenetics

(後生説) (遺伝学)

同じ遺伝物質をもつ細胞が、繰り返し分裂しながら
異なる細胞になっていく理由:

「遺伝子周辺の小さな変化が個体全体の違いをもたらす」

Waddingtonのエピジェネティック・ランドスケープ

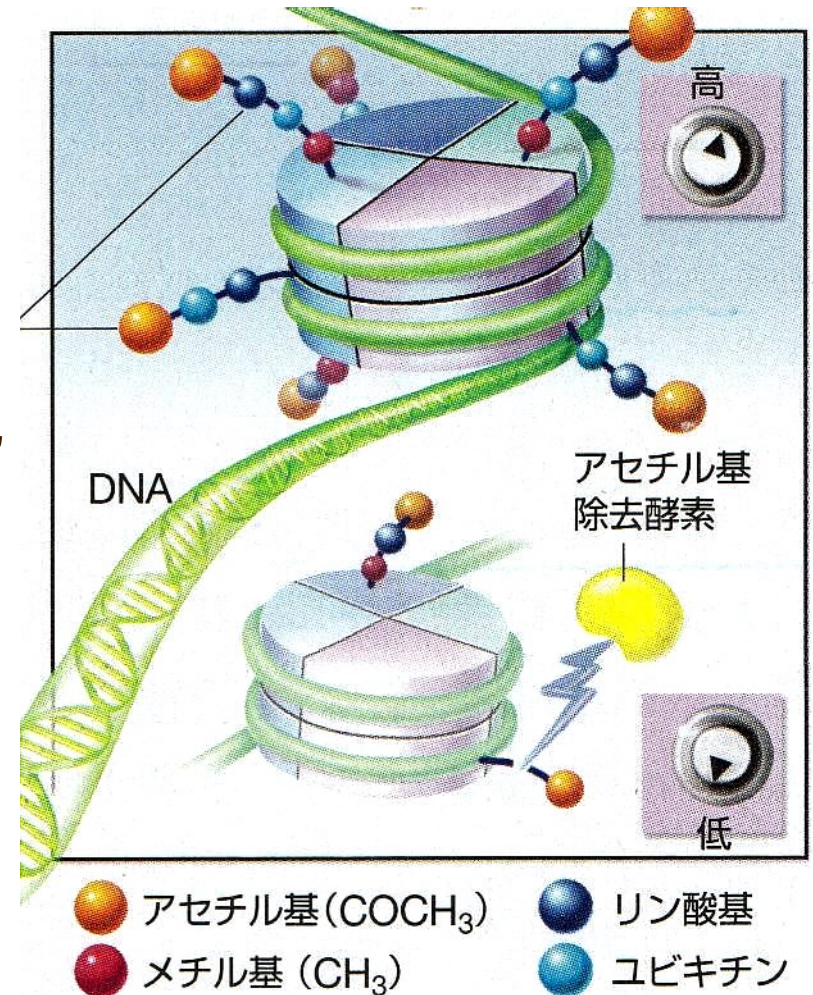


- 遺伝子とその産物と影響しあい，それぞれの表現型が作られる
- 一旦分化した細胞は，通常別の種類の細胞にはなれない。

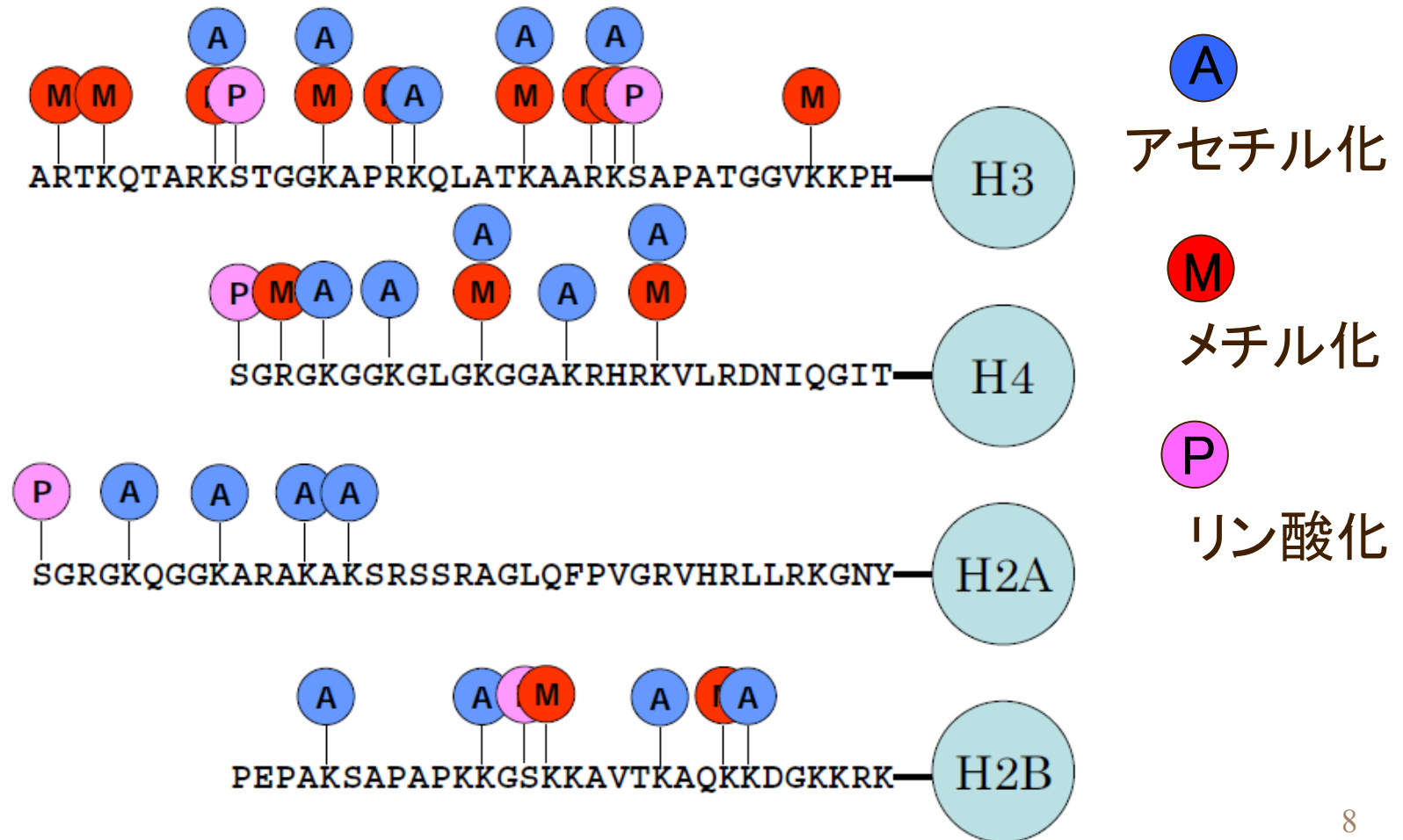
Waddington's developmental landscape diagram. The landscape itself and the ball at the top are from his original diagram. The subsequent positions of the ball have been added to illustrate his point that development can be canalised to follow different routes (A and B). The plasticity to enable this to happen already exists in the wild population of organisms (modified diagram by K. Mitchell).

4. エピゲノムの実体

- DNAのメチル化
- ヒストン修飾
 - アセチル化, メチル化,
 - リン酸化, ユビキチン化,
 - SUMO化, ADPリボース化
- ヒストン・バリエント
- ヒストン・クリッピング
- RNAポリメラーゼの修飾:
 - リン酸化
- 低分子RNA



ヒストン末端部のアミノ酸と修飾



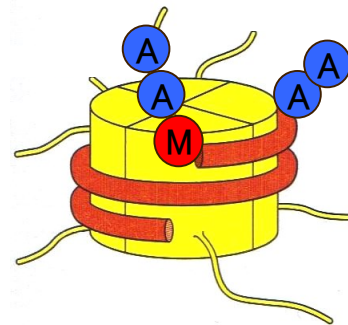
ヒストンコード仮説

Strahl BD, Allis CD (2000) Nature 403, 41-45

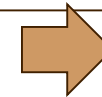
- 特性の修飾の組み合わせが機能を持つ
- アセチル化 → 転写活性化
- メチル化 → 転写活性化・転写抑制
- リン酸化 → 転写調節、DNA 損傷修復、細胞分裂時の染色体凝縮細胞分裂

ライター

エライサー



リーダー

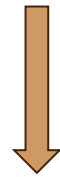


5. エピジェネティクスの例

- ◆ どうして三毛猫は♀ばかりなの？
- ◆ 細胞が分化するって、どういうこと？
- ◆ ヒトはどうして単為生殖できないの？
- ◆ クローン動物って、ほんとに同じ？
- ◆ 双子（一卵性双生児）って、同じ？
- ◆ 環境に左右される癌って、あるの？
- ◆ 栄養って、ほんとに大事ななの？
- ◆ ストレスは行動を変える？
- ◆ 放射線や化学物質も体を変えてしまう。。。。

三毛猫の毛色の遺伝子

- 常染色体にA遺伝子 (A:アグーチ[こげ茶]; aa:黒)
[三毛猫ではAaまたはaa]
S遺伝子 (S:白斑模様を作る)
[三毛猫ではSSまたはSs]
W遺伝子 (W:白;
[三毛猫ではww]
- X染色体にO遺伝子 (O:オレンジ色, A遺伝子を抑制)
[三毛猫ではOo]



AaSswwOo: 黒、白斑、オレンジ？

○遺伝子が表皮細胞でランダムに発現する
(メス個体のみX染色体の一方が不活性化される)

白ブチの命令

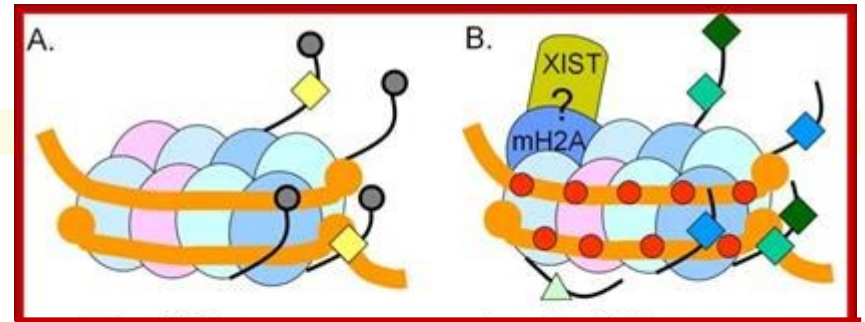
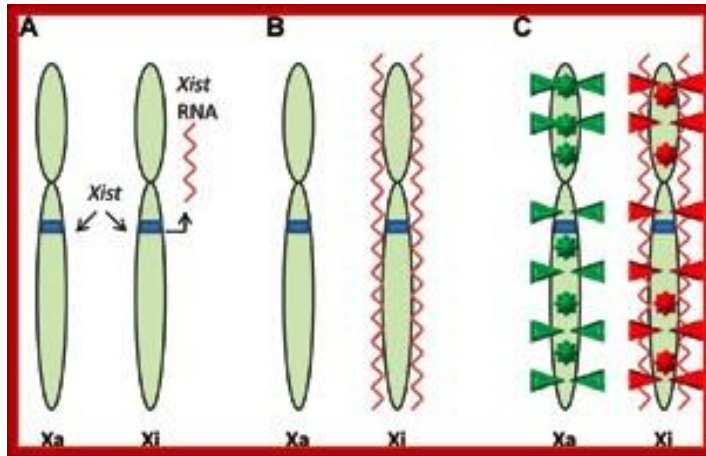
黒(キジ三毛の縞)の命令[オレンジの命令の無効]

オレンジの命令



オス三毛猫: XXYの個体

X染色体の不活性化

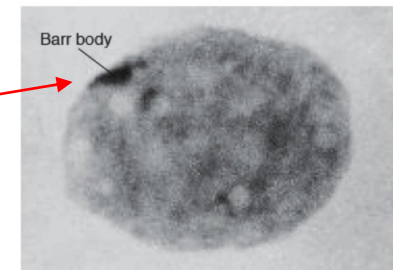


活性型
X染色体

不活性型
X染色体

X染色体を2本持つ♀個体では、遺伝子発現量を調整するために、発生の時期にどちらか**一方のX染色体**を細胞ごとに**ランダムに不活性化**する。

不活性化したX染色体
(バル小体)



細胞の分化(1)

マウスC3H10T1/

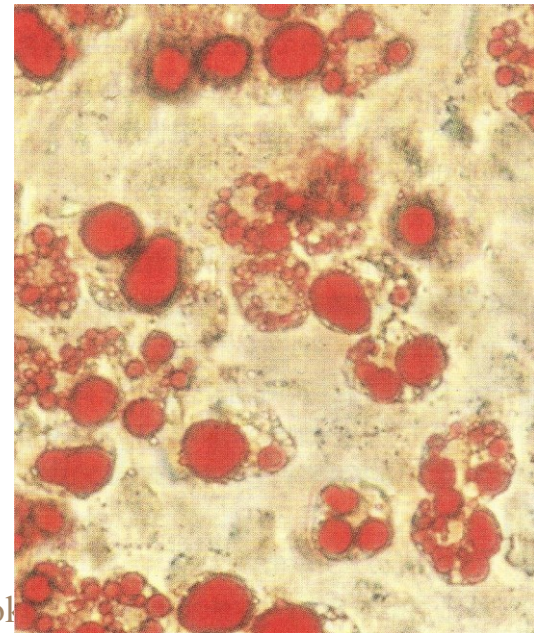
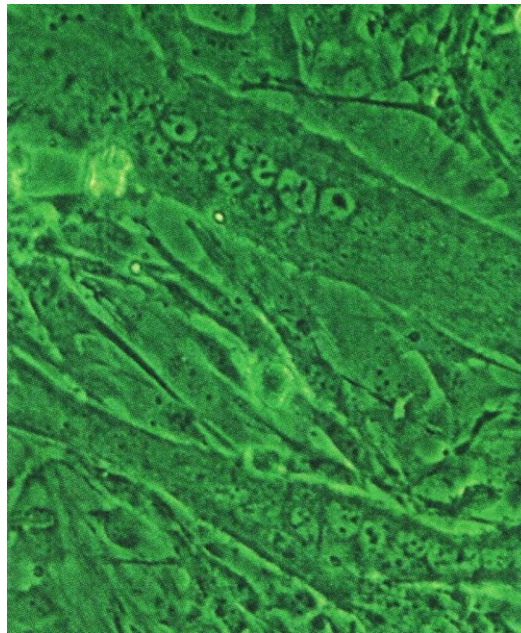
纖維芽細胞

脱メチル化剤

MyoD の発現

筋肉細胞 ~50%

脂肪細胞 数%

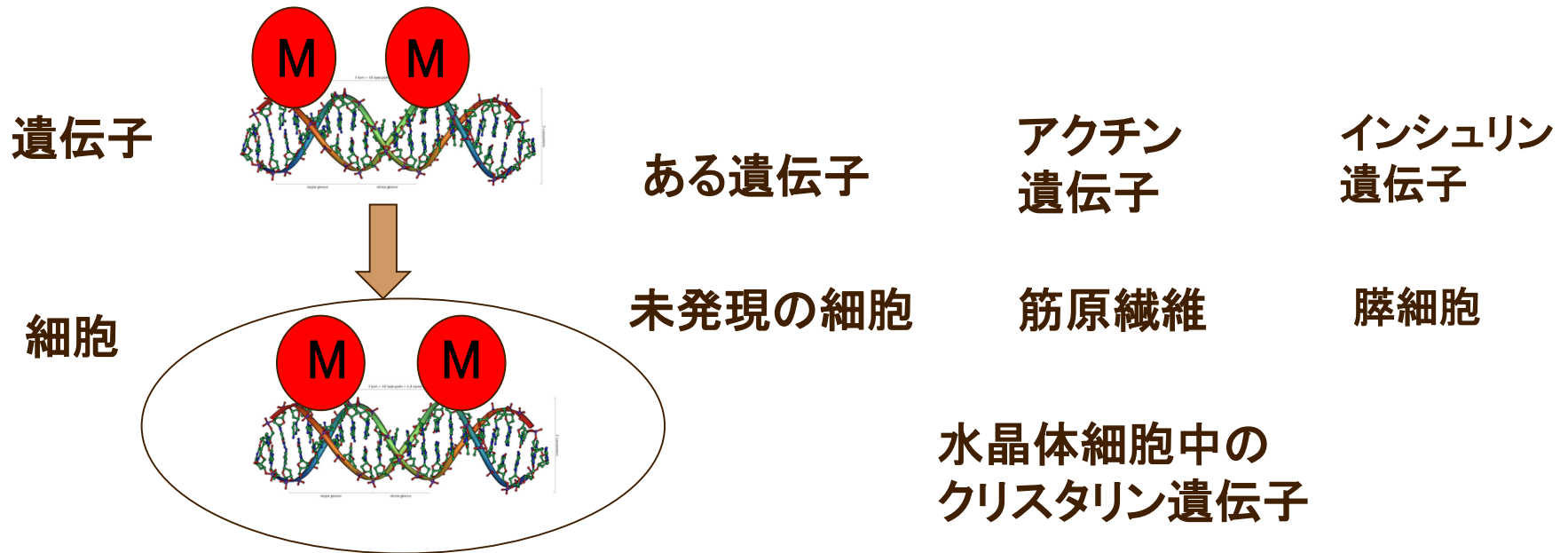


2018/7/26

Shizuoka

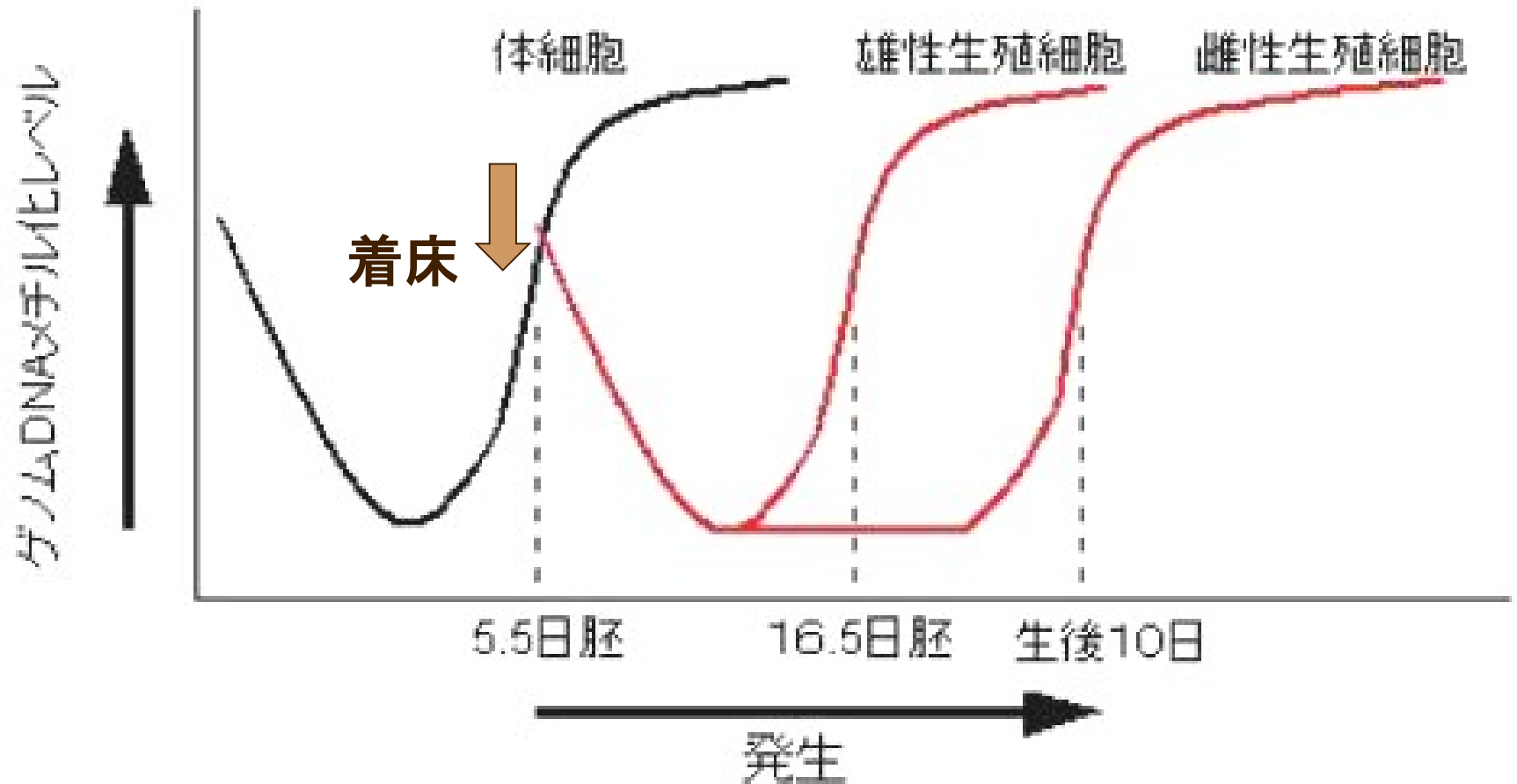
14

組織特異的な遺伝子発現(2)



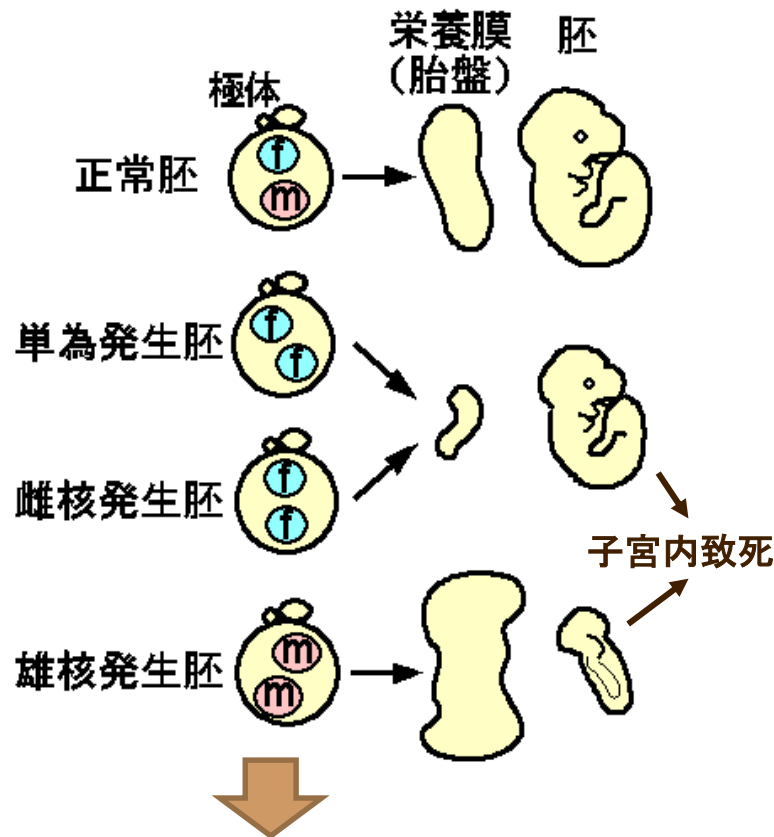
DNAの脱メチル化 = 遺伝子の活性化

動物の発生とDNAメチル化のリセット(3)

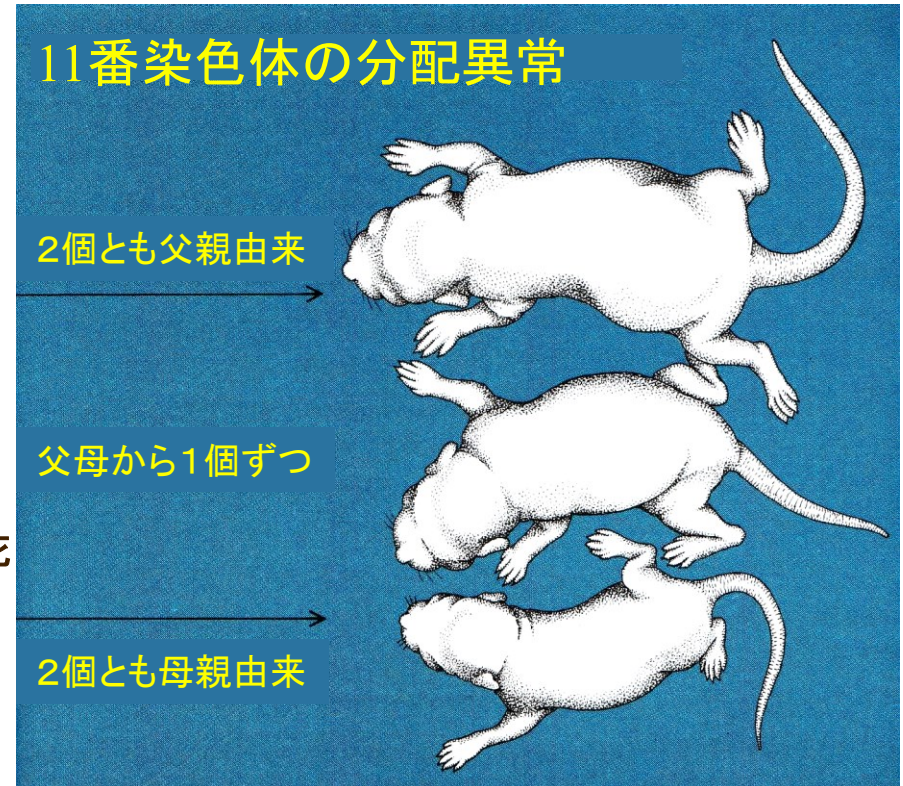


正常な発生には父方・母方の遺伝子セットが必要

アジムスラーニの実験



ブルース・カタナックの実験



父方と母方の染色体は、塩基配列以外の特有の情報がある

2018/7/26

Science Cafe in Shizuoka 第127話

クローン動物

- 体細胞核移植によるクローン動物の作出効率: 数%
多くの胎仔は発生過程または生後すぐに死亡する
- 胎盤の過形成

クローン羊ドリー

- 1996 乳腺細胞(6歳)由来体細胞
の核を

レインボーのクローン猫 Copy Cat (Cc)

- 2001 誕生
- レインボーは三毛猫、Ccはトラネコ(オレンジなし)

双子(一卵性双生児)の研究： 遺伝率

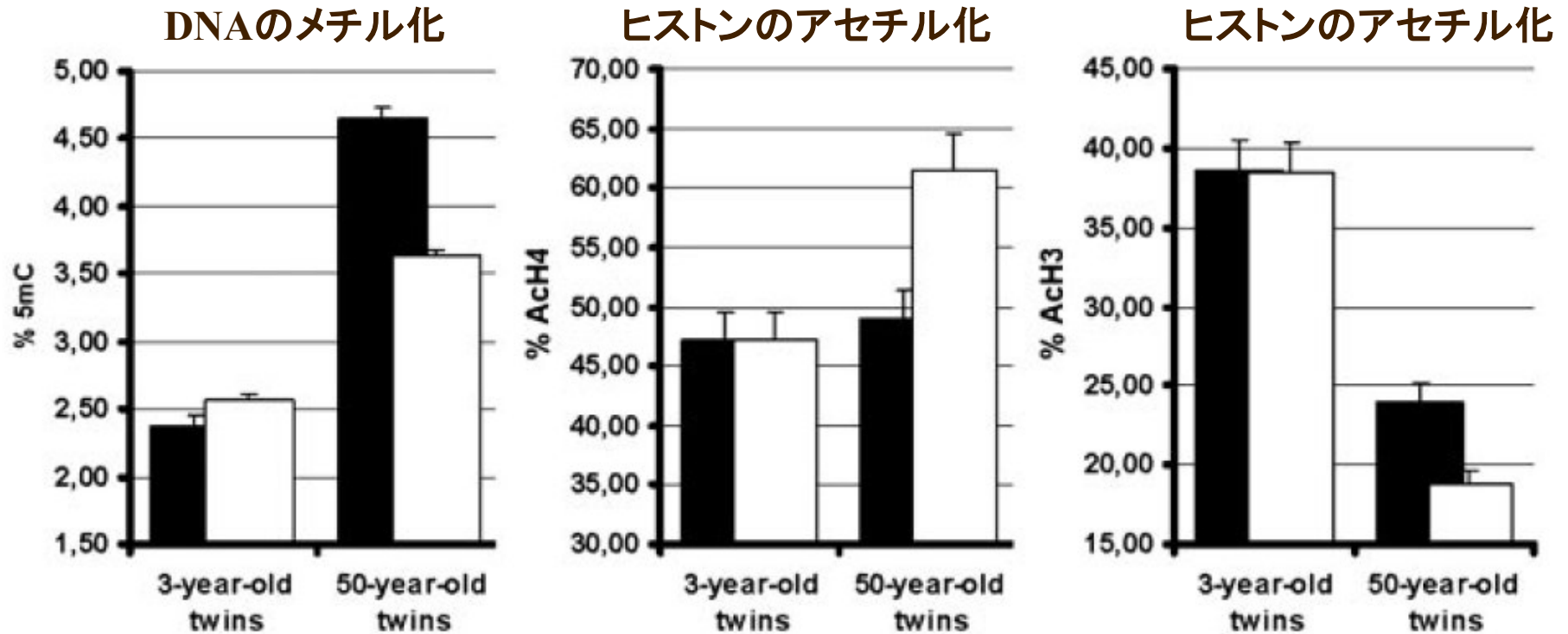
$$\text{遺伝率} = (\text{一卵性双生児相関率} - \text{二卵性双生児相関率}) \times 2$$

形質	遺伝率(%)	関連遺伝子	引用文献
ABO	100	1(複対立遺伝子)	1
身長	80		1
体重	86		1
慢性関節リュウマチ	60-70		2
うつ病	40-50		2
肥満	60-70	>30	2
自閉症	40		2
IQ	60-80		2
ユーモアのセンス(英国)	40		2
信仰	40-50		2
浮気性(貞操さ)	40		2

1) 長谷川 寿一/長谷川 真理子著「進化と人間行動」よりp6 (2000)

2018/7/26 2) Tim Spector 著、野中香方子訳「双子の遺伝子」(2014)

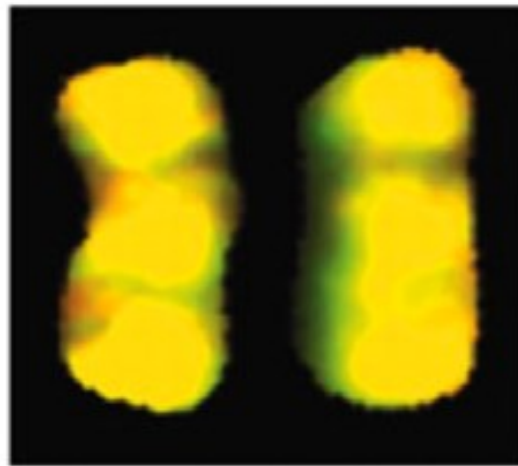
双子でも異なる生活環境で生活すると エピゲノムが変化する



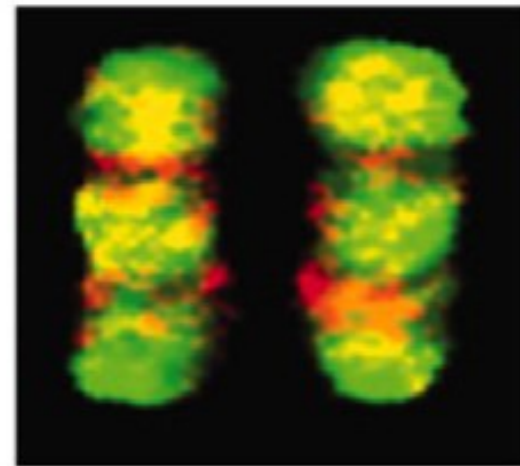
生活習慣： **食事、運動、ストレス、喫煙**などが関与

加齢とともに双子のDNAメチル化状態 の差が大きくなる

17番染色体



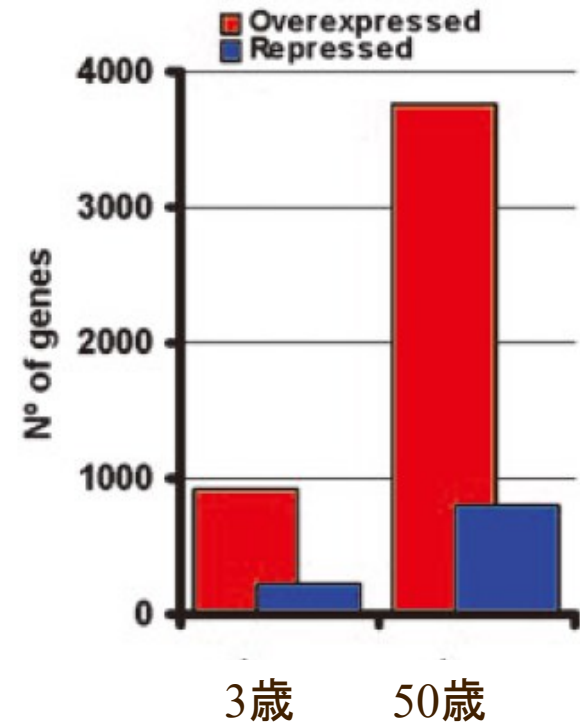
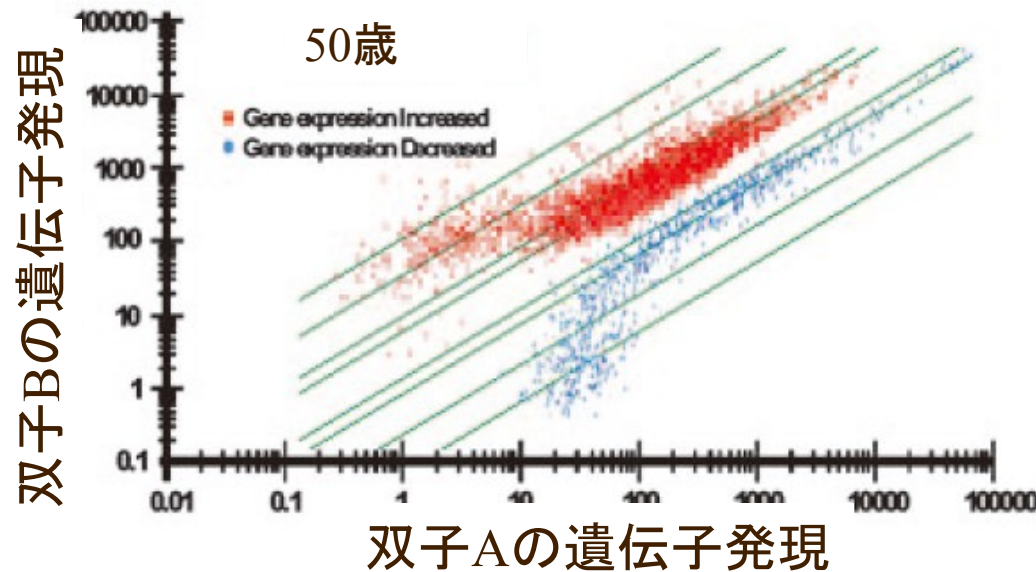
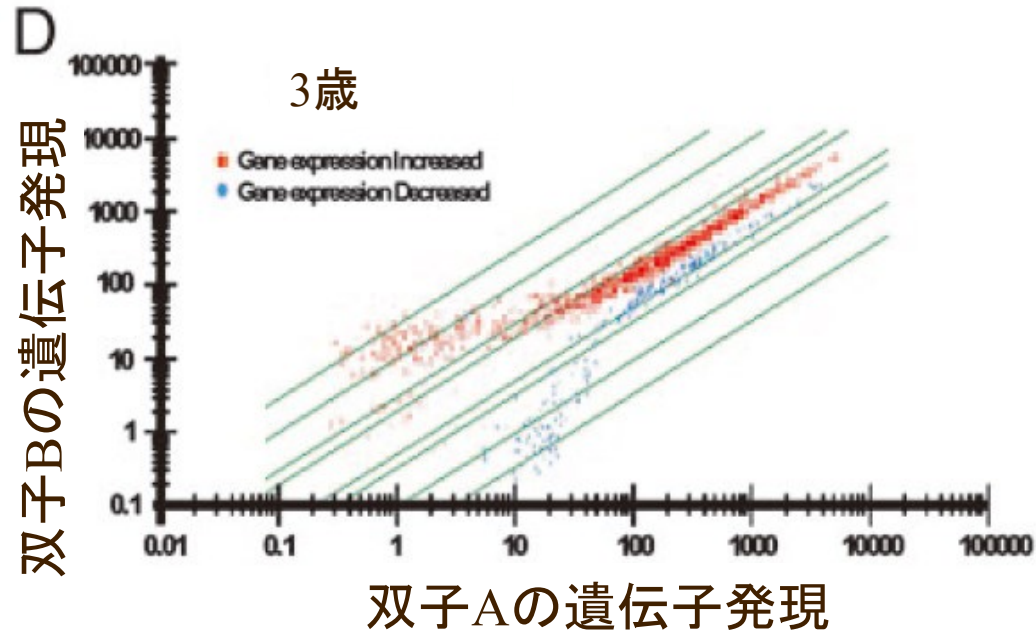
双子(3歳):
DNAのメチル化が
比較的均一



双子(50歳)
DNAのメチル化に
ばらつき

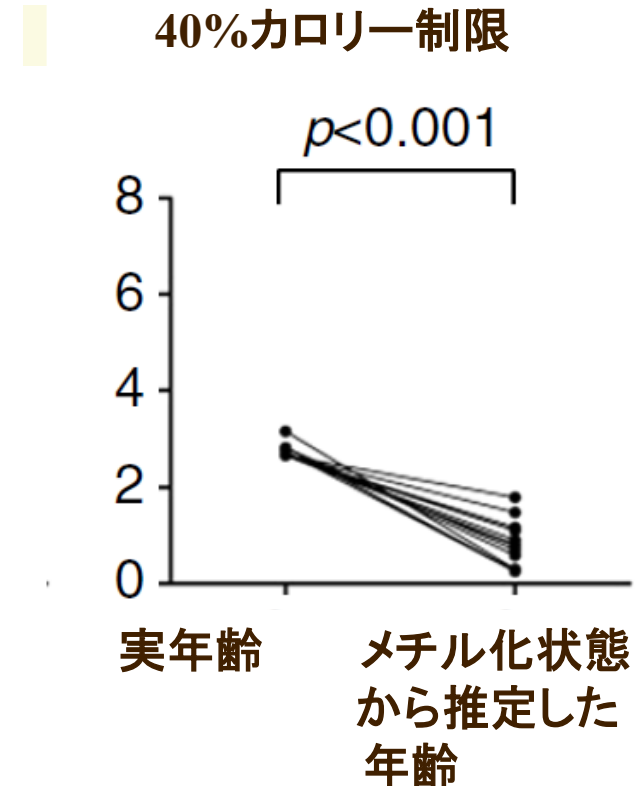
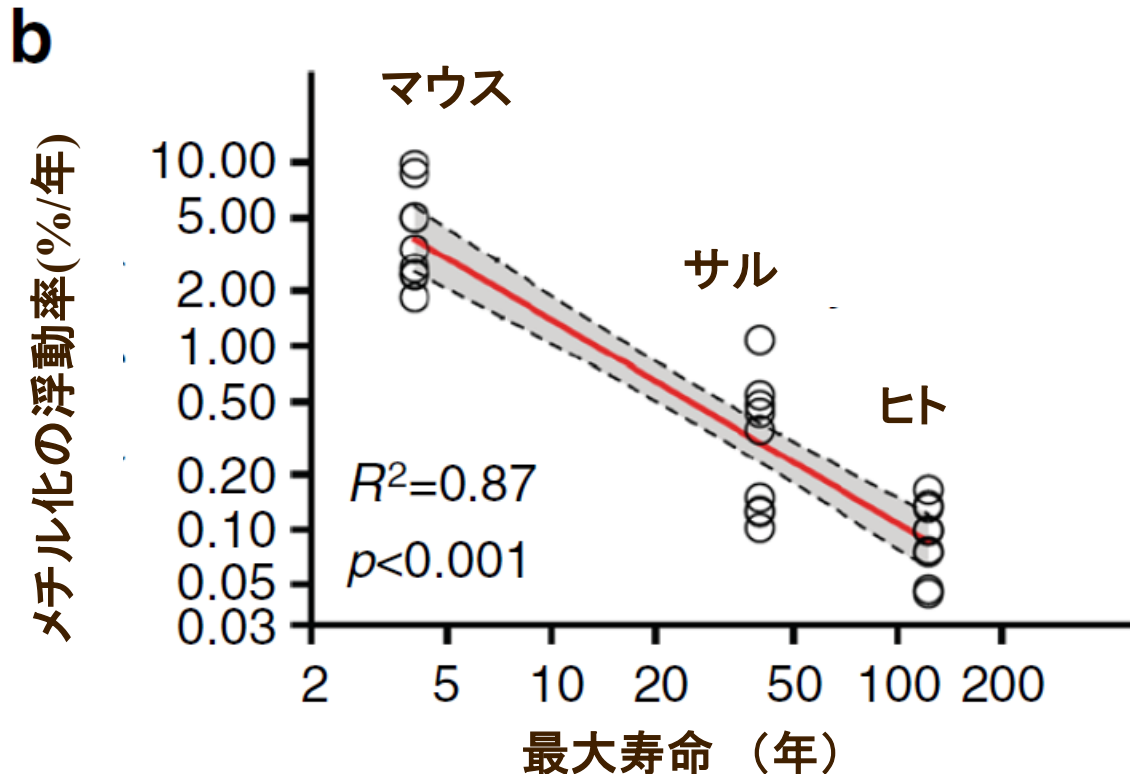
緑: 高メチル化状態; 赤: 低メチル化状態

加齢とともに遺伝子発現レベルの違いが大きくなる



DNAメチル化の浮動率は動物の寿命に関連する

カロリー制限は老化を遅らせる



癌とは？

➤ 癌：細胞増殖に関する遺伝子の異常の蓄積

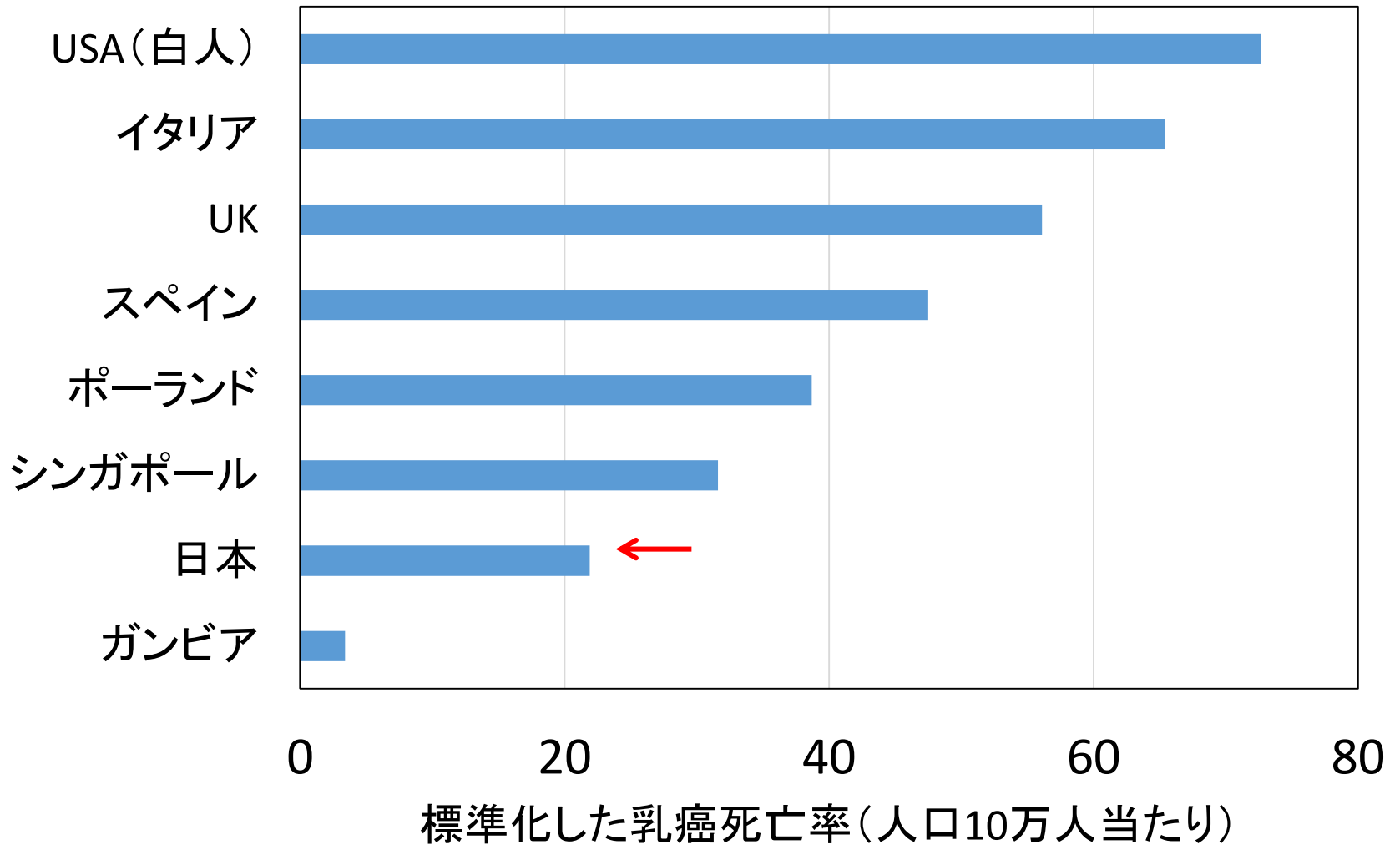
- ① 成長因子：癌遺伝子 (優性)
- ② 増殖抑制：癌抑制遺伝子 (劣性)
- ③ 細胞死
- ④ 細胞複製能 (テロメア)
- ⑤ 血管新生
- ⑥ 組織浸潤・転移

➤ 癌は5-6種の異常が必要

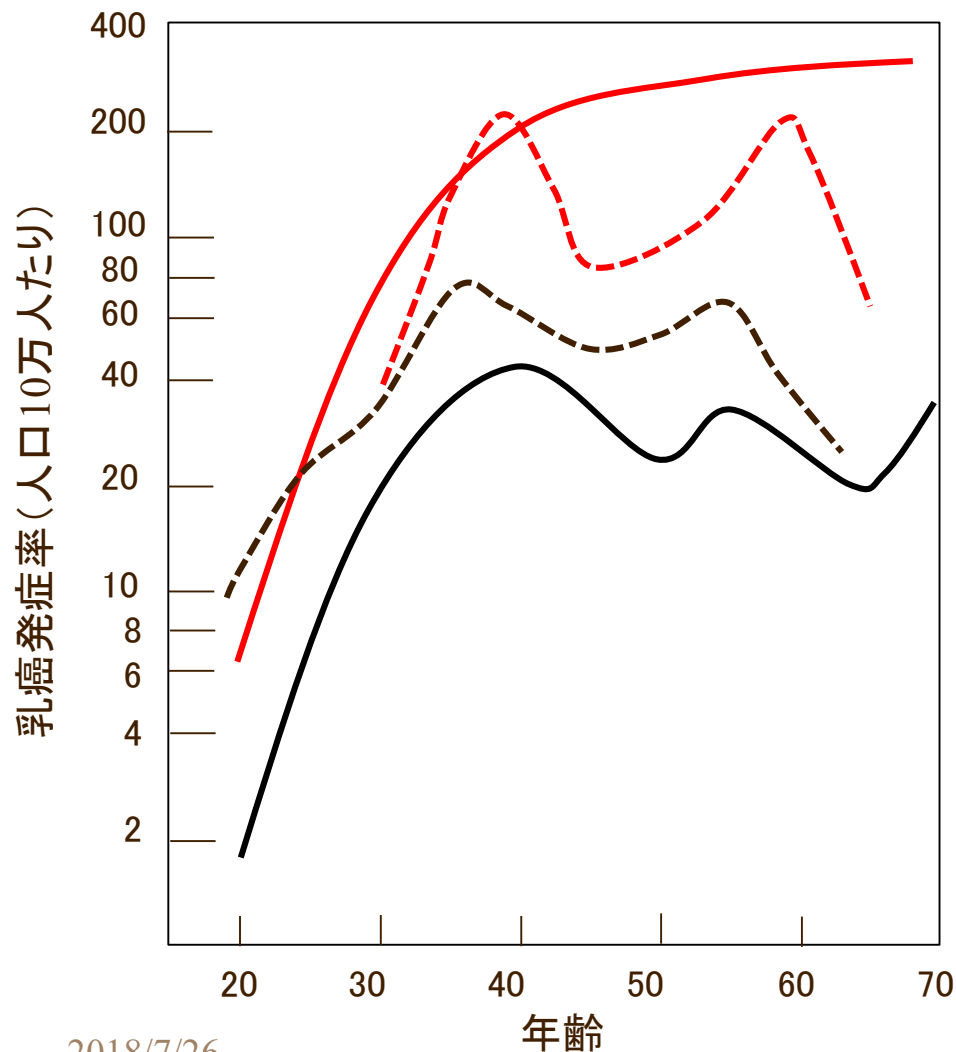
質的な変化 (突然変異),

量的な変化 (突然変異 + エピゲノム変化)

国別乳癌死亡率



乳がん発症率は環境・年齢で変わる



白人, SF, USA

日本人, SF, USA

日本人, ハワイ, USA

日本人, 日本

乳がん発症のリスク因子

因子	相対的リスク	高リスクのグループ
年齢	>10	高齢者
初潮年齢	5	11歳前
閉経年齢	2	54歳以降
最初の妊娠年齢	3	40代での第一子
良性腫瘍の経歴	4~5	過形成
もう一方の乳癌経歴	>4	
閉経後の体重	2	BMI>35
食事	1.5	高脂肪食

朝・昼・夕と食事ができるのは人間さまでだけ

iel—often
rent type
e accus-
l of food
lips of a
r months,
ems kick
greet the

t accom-
s without
lying or
whelmed
nutrients?
that have
t of food



studies t
cal char
series o
and his
snakes.
rates ro
grew, &
intestir
flow w
the inte
accord
scopic
from th
cells l
accoun
increas
Sec
that ce
divide
has



Fast response. In snakes that eat irregularly, the intestines (*lower left*) and their fingerlike projections (black and white, *left*) shrink between meals but quickly expand (*right*) after eating.



体内で最も可塑性に富む器官： 腸

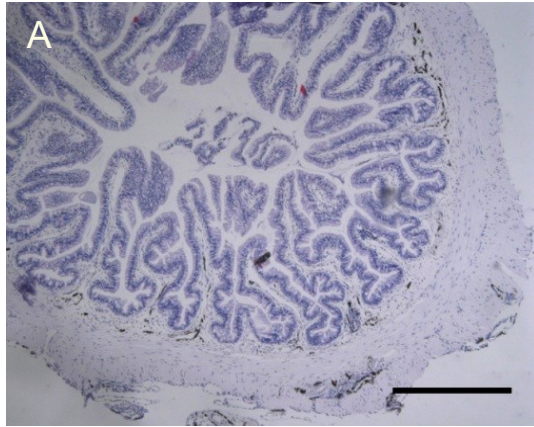
	日数	体重減少(%)
ラット	4	18
	10	34
ブタ	4	24
ヒト	40	25
ニワトリ	6	31-35
ペンギン(冬)	120	57
(夏)	25	49
ワニ	58	23
ニシキヘビ	168	18
カエル	540	30
サンショウウオ	240	13
コイ	56	24
ウナギ	90	37
サケ	42	2

2018/7/26
McCue, MD (2010) CBP A 156, 1-18.

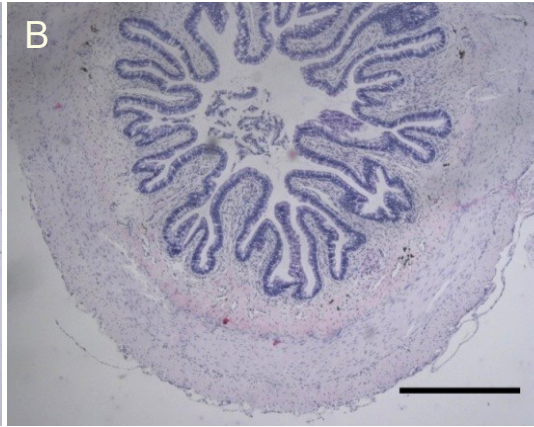
外温動物は環境変化に適応している

腸管断面

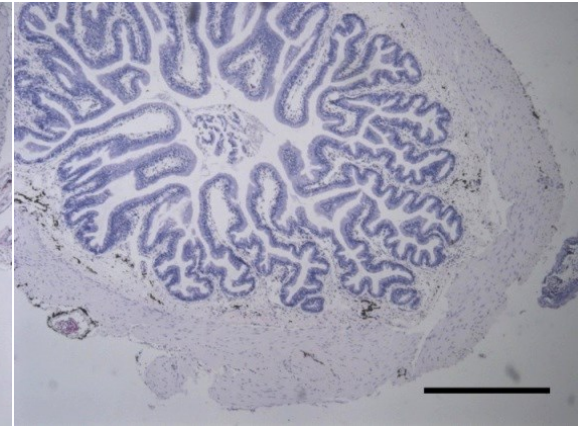
摂食群



絶食群

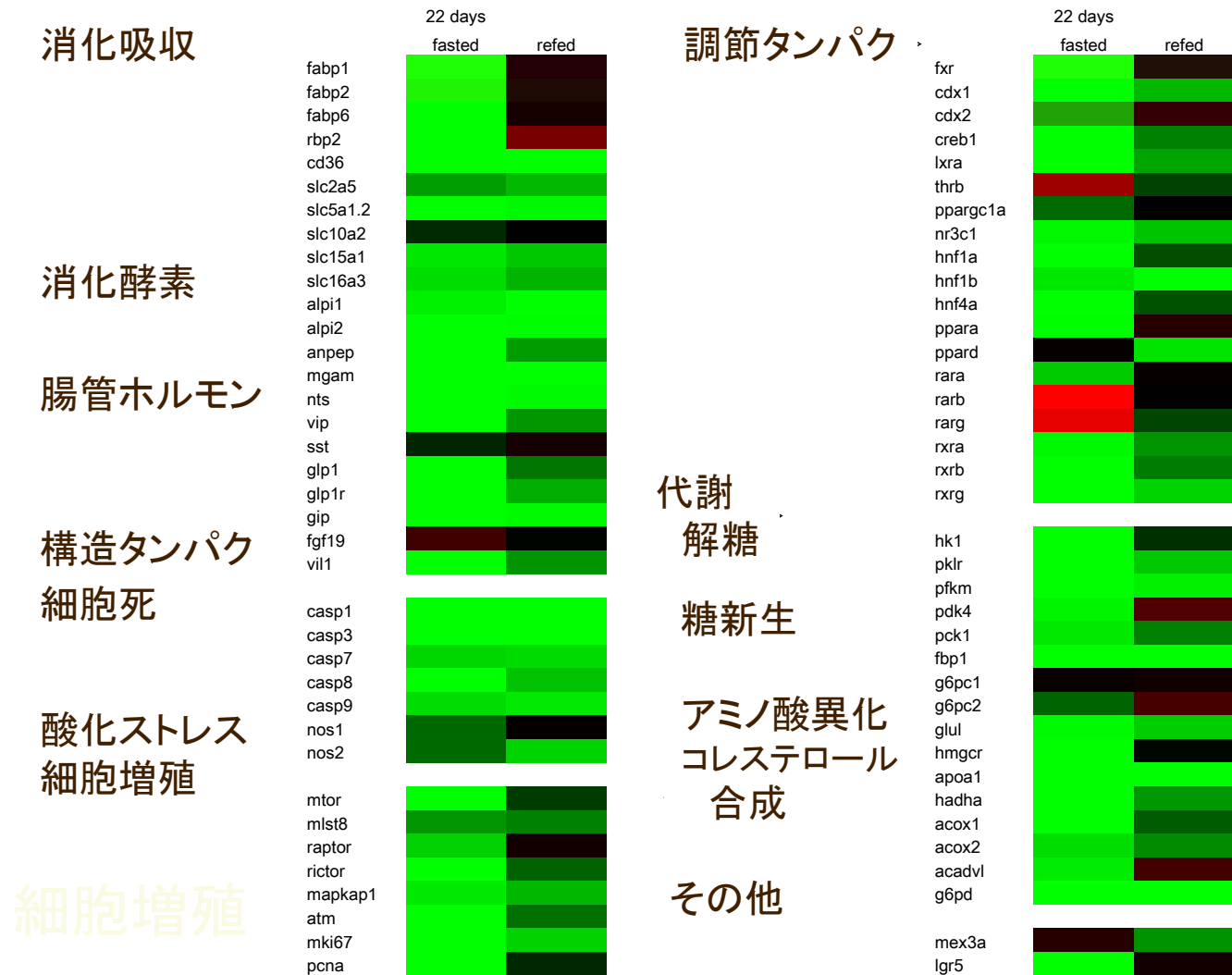


1日再摂食群

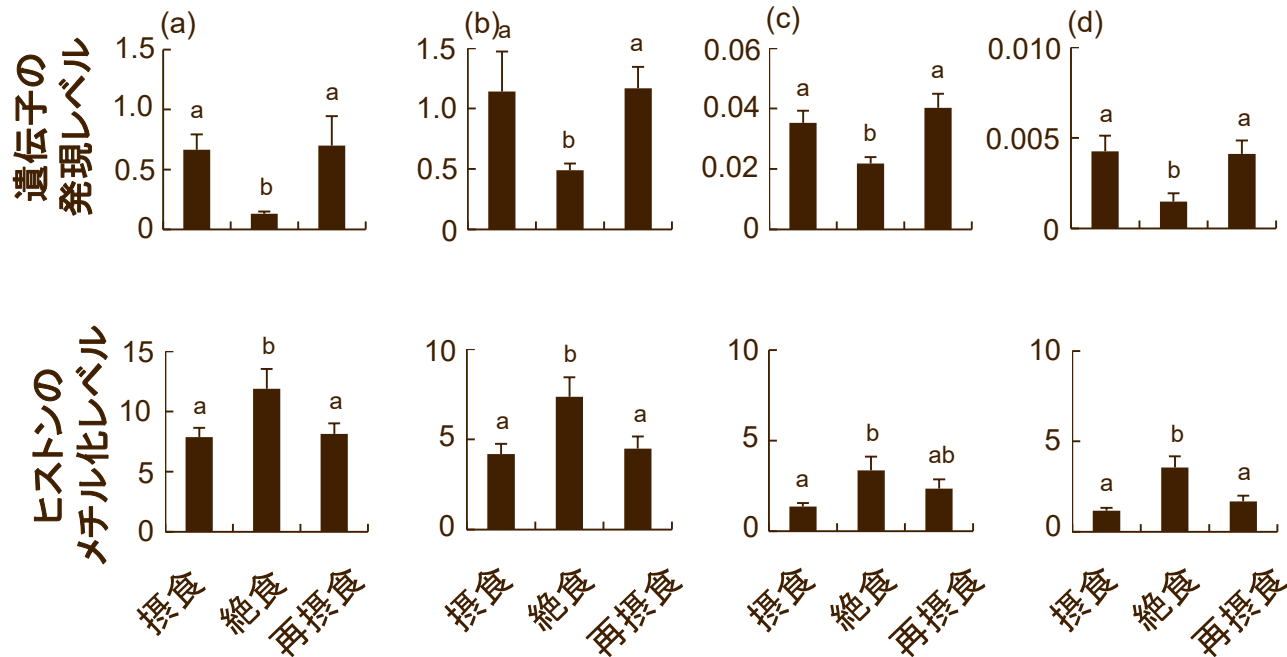


	標準代謝率	標準代謝率の比	
		絶食/摂食	低温/常温
外温動物	0.2-0.1	$\sim 10^{-2}$ (代謝抑制)	$\sim 10^{-2}$ (代謝抑制)
内温動物	1(相対値)	~ 0.7 倍	数倍

腸管の遺伝子群の発現は絶食低下・再摂食で復活

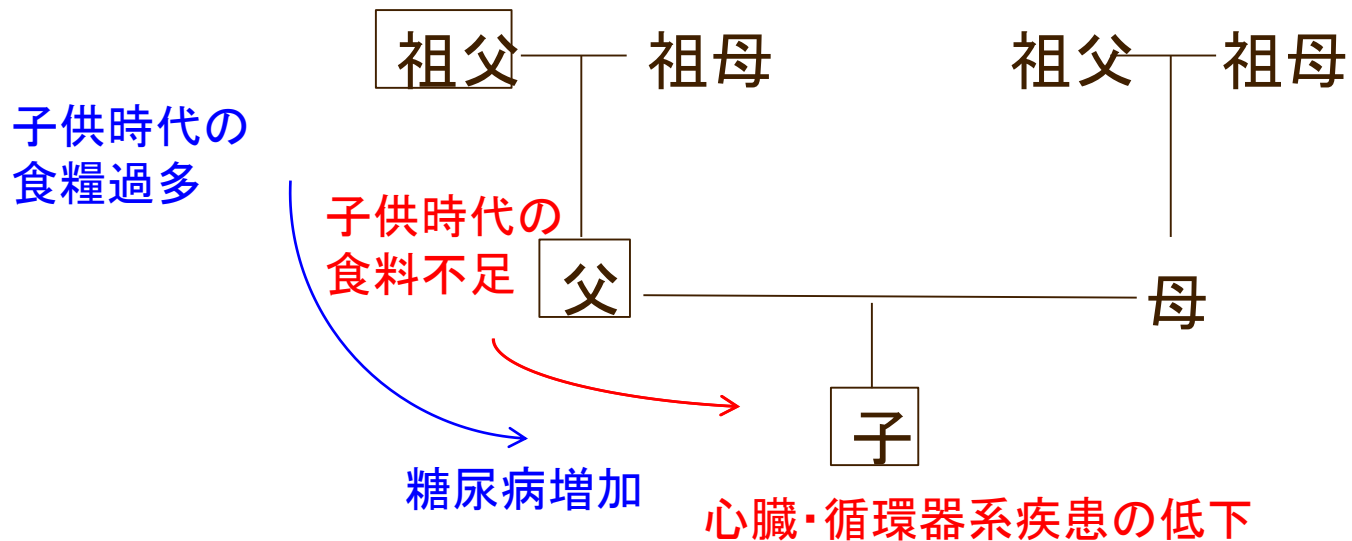


遺伝子の発現レベルはヒストン修飾レベルとよく対応する

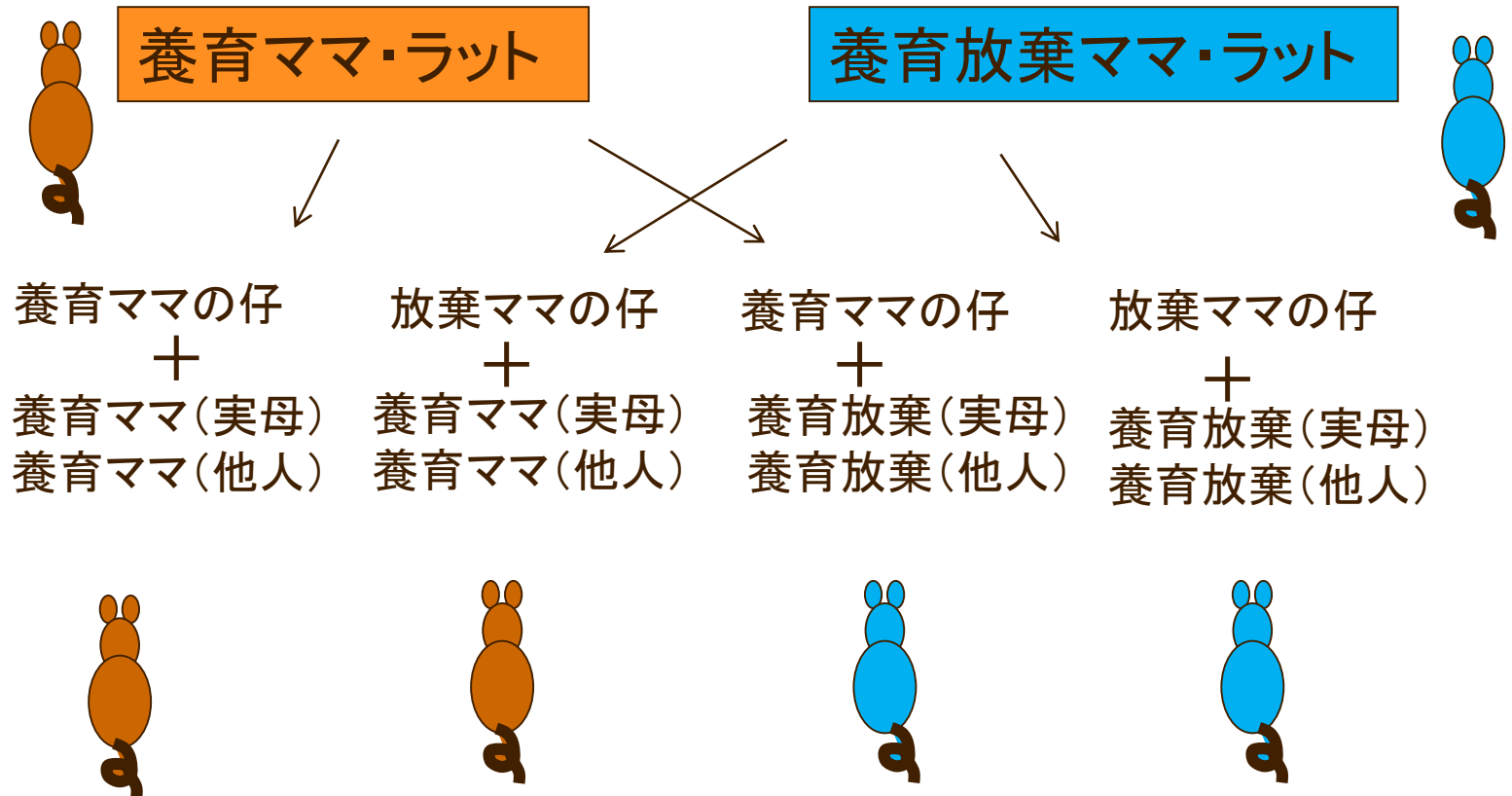


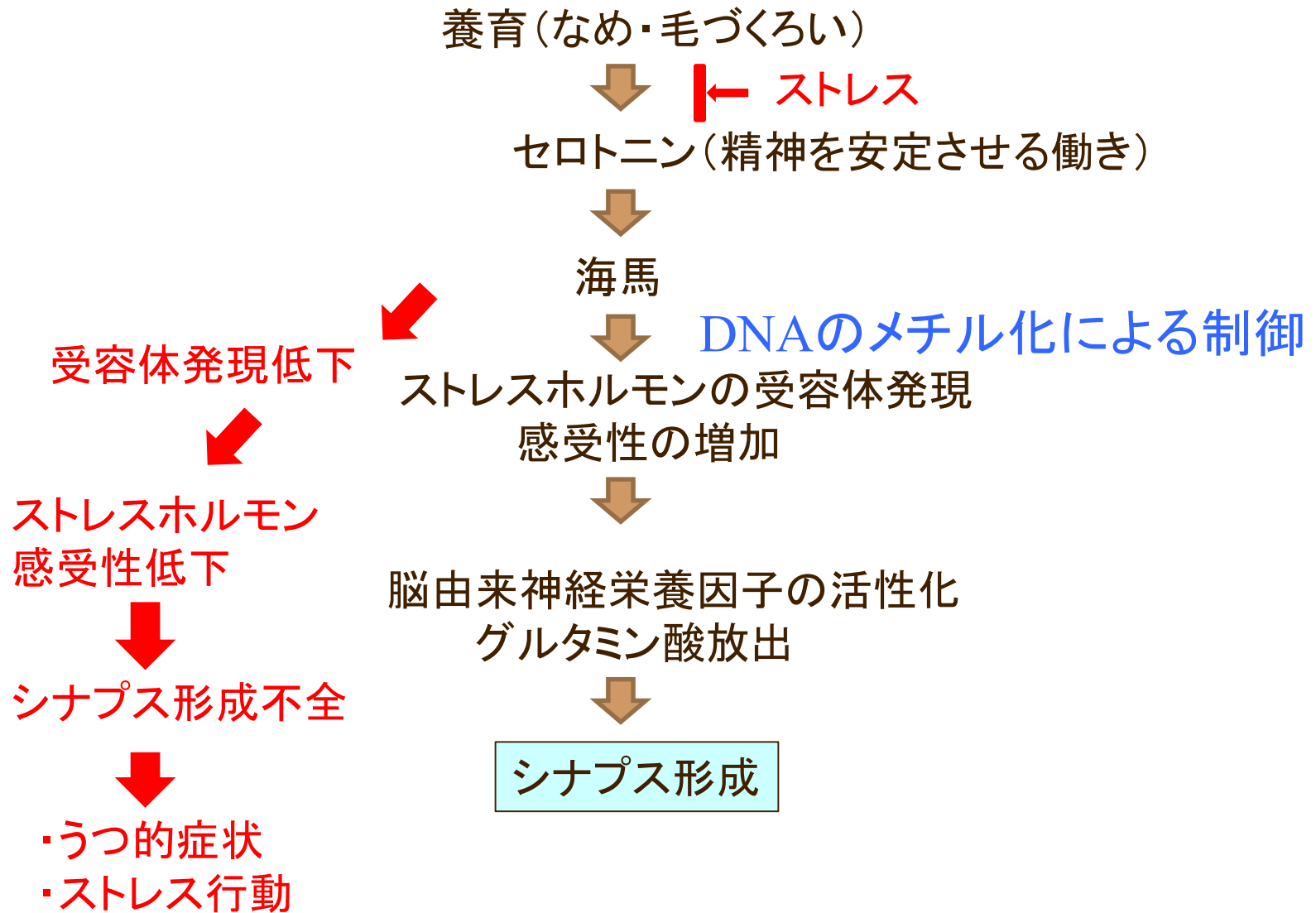
親・祖父母の成長期の栄養状態は子の 心臓血管疾患・糖尿病に影響する

- 父親が成長期に**栄養が不十分**→子の**心臓血管疾患**リスク↓
- 祖父が成長期に**大食漢**→孫の**糖尿病**リスク↑



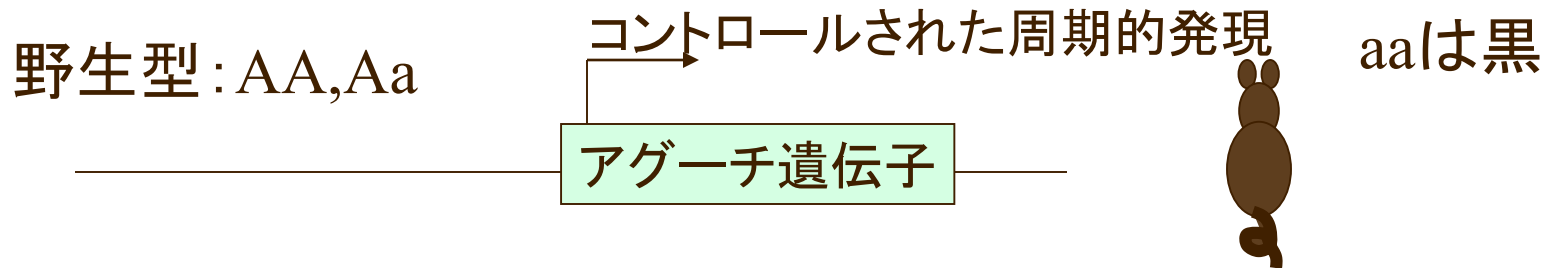
養育に熱心な母親に育てられた仔は 成長して養育熱心になる



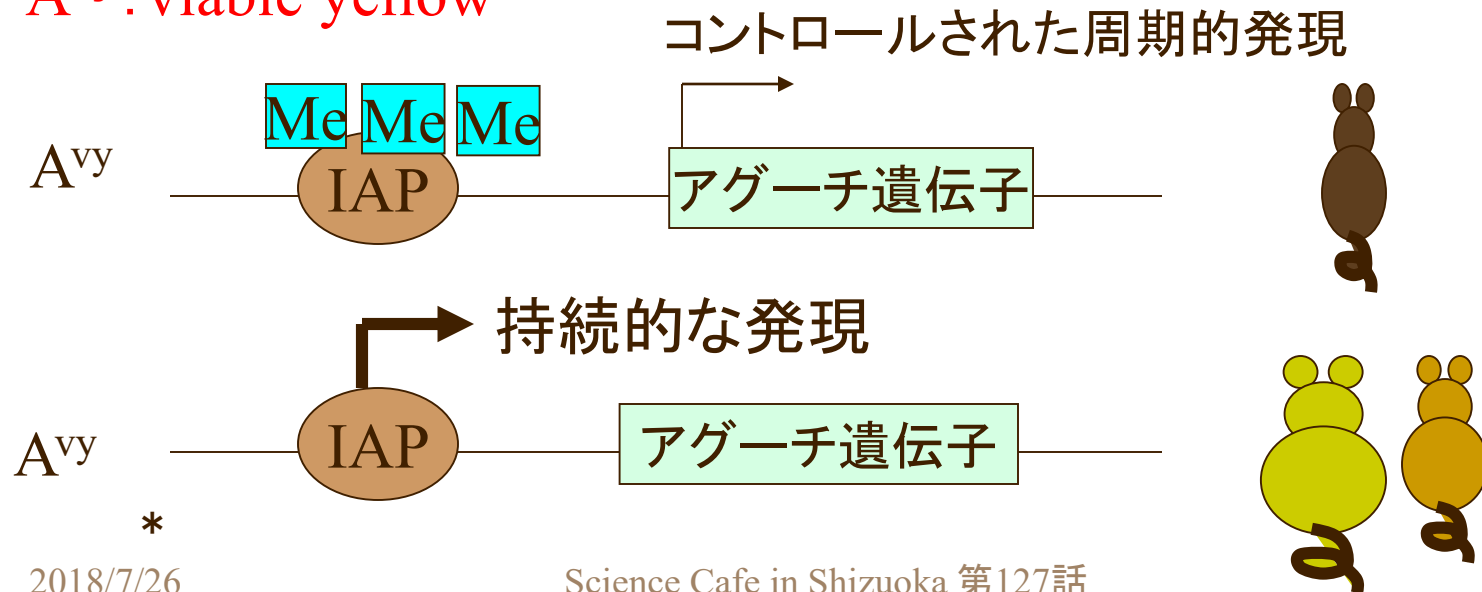


アグーチマウス: エピゲノム解析に活用

<https://www.youtube.com/watch?v=OOiCu5kzGxg>



A^{vy} : viable yellow

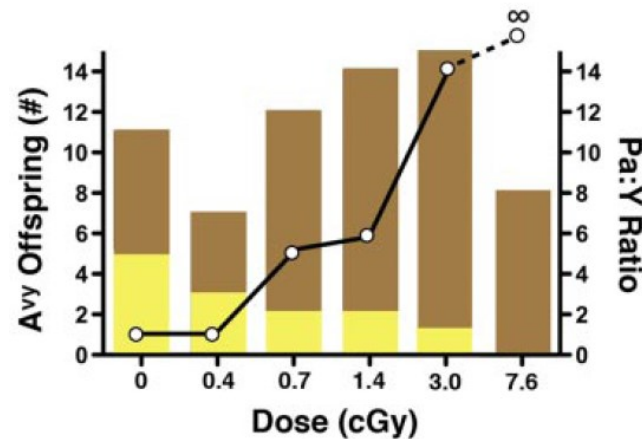


放射線照射はAvy遺伝子を高メチル化させる



Yellow Slightly Mottled Mottled Heavily Mottled Pseudo Agouti

← 低メチル化 高メチル化 →



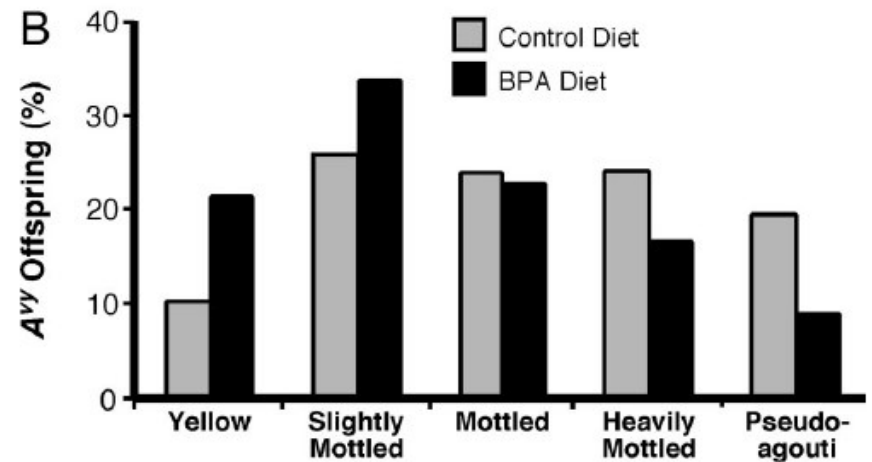
ビスフェノールAの 胎児期の暴露:

- ①成長後の体重過多
- ②乳癌・前立腺癌の増加
- ③生殖機能の変化
- ④グーチマウスの毛色
褐色→黄色
(アグーチ遺伝子の
DNAメチル化レベル低下)

A

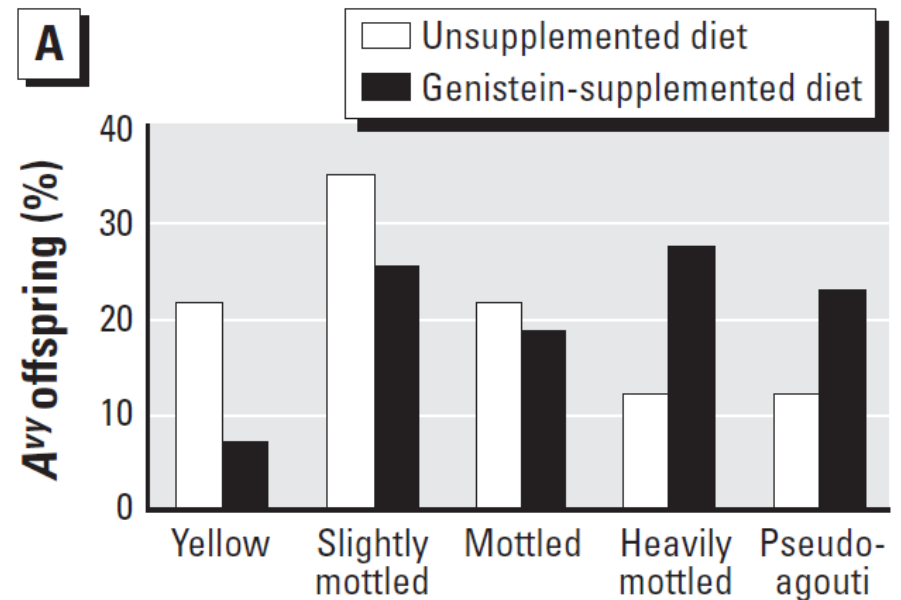


B



(低) DNAのメチル化レベル (高)

植物ステロイド(ゲニステイン)は DNAメチル化レベルを上げる



(低) DNAのメチル化レベル (高)

腸内細菌とエピジェネティクス

- 腸内細菌から放出されるβヒドロキシ酪酸：
 - ・ヒストン脱アセチル化酵素を阻害
 - ・酸化ストレス耐性遺伝子の発現を亢進
 - 酸化ストレスを抑制
- 大腸の制御性T細胞を増やす→大腸炎を抑制
 - ・炎症やアレルギーなどを抑える免疫細胞
 - ・無菌動物ではリンパ組織やT細胞・B細胞の異常が起こる
- 酪酸により、発がん物質で発症する結腸腫瘍が減少
- 乳酸菌は、脳のGABA受容体の発現を制御
ストレスで誘導されるコルチコステロンレベルを低下
不安・うつに関連する行動を低下させる

植物成分のエピジェネティックな標的

パセリ(アピゲニン)、ニンニク(アリルメルカプタン)、
ウコン(クルクミン)、茶(カテキン)、ダイズ(ゲニステイン)、
トマト(リコピン)、ブドウ(レスベラトロール)、
マリアアザミ(シリマリン)、カリフラワー(サルファラパン)



DNAメチルトランスフェラーゼの阻害
ヒストン脱アセチル化酵素の阻害
脱アセチル化酵素活性化

まとめ

- ◆ 真核生物のDNA(遺伝情報分子)核内にある。
- ◆ 核は単なるDNAの収納場所ではない。
- ◆ 染色体を形作るクロマチン構造は、遺伝子の使い方を緩やかに制御する。
- ◆ 環境がエピゲノムを介して遺伝子の使い方を決める。
(例)細胞分化、発生、クローン、双子、癌、
環境要因(食事・栄養、ストレス、化学物質)
- ◆ エピゲノムを介した病気は治せる可能性がある。
- ◆ 栄養・ストレスなどの環境要因は胎児期に強く作用し、
成長後の個体に影響を与える

展望

- 後天的なものにエピゲノムはどう関与しているか？
 - **習慣**： 規則的な生活スタイル、睡眠、学習、スポーツ、習い事(ピアノ)、滋養強壮
 - **嗜好**： アルコール、薬物中毒
食事→腸内細菌→脳の嗜好中枢
 - **高齢化**社会を意識：
老化とコミュニケーション、ペット、孤独
- 地球**温暖化**と生物の適応
 - 極端な天候： 冬眠、仮眠
- **地球外**環境への適応： 重力、放射線

参考図書

1. 佐々木裕之 (2005) エピジェネティクス入門
岩波科学ライブラリー101 岩波書店
2. RC. Francis著 野中香方角子訳 (2011)
エピジェネティクス 操られる遺伝子 ダイヤモンド社
3. 武村政春 (2012) DNAを操る分子たち 技術評論社
4. 大田邦史 エピゲノムと生命 (2013) ブルーバックス 講談社
5. Tim Spector 著 野中香方子訳 (2014) Identically different
双子の遺伝子 ダイヤモンド社
6. 仲野徹 (2014) エピジェネティクスー新しい生命像をえがく
岩波新書1484
7. Nessa Carey著 中山潤一 (2015) エピジェネティクス革命ー
世代を超える遺伝子の記憶 丸善
8. 大山隆・東中川徹 (2016) 新・生物科学シリーズ
エピジェネティクス 裳華房
9. シャロン・モアレム (著), 中里 京子 (翻訳) (2017)
遺伝子は、変えられる。ダイヤモンド社