

Dr. Mary Lyon の死を悼む

(新田由美子, 鈴峯女子短期大学人文社会科学系研究集報第 62 集, 127-150, 2015 を再編集)

目次

- (1) Dr. Mary Lyon の死を悼む
- (2) エピジェネティクス
- (3) ネコの毛色の遺伝学

(1) Dr. Mary Lyon の死を悼む

(1) -1 英国新聞 The Guardian が次の記事を掲載した (21/Jan/2015) [1]。

Mary Lyon 逝く。遺伝学者で、そのマウスにおける研究業績はヒト医学研究へ根源的影響を与えた。

Mary Lyon (享年 89 歳) は 20 世紀を代表する遺伝学者だった。マウスを遺伝学の強力なツールとして用い、哺乳動物遺伝学ならびに遺伝医学の分野へ根本的かつ最も重要な洞察を残した。

Mary 最大の業績は 1961 年に発表した X 染色体不活化理論であったろう。その理論とは、メスの哺乳動物の細胞にある 2 本の X 染色体においては、発生初期には一方の X 染色体がランダムに不活化している、というものである。この過程は「ライオニゼーション」と称され、今日まで哺乳動物遺伝学と遺伝医学に根源的影響を与え続ける。Mary の業績の第二は、X 連鎖遺伝病理解への多大なる貢献である。ヒトのデュシェンヌ型筋ジストロフィー、血友病などの X 連鎖遺伝病キャリアに対し、症状の表現型を遺伝学的に説明した。第三はエピジェネティック現象の説明である。エピジェネティック現象とは、遺伝子発現が変化のうち DNA の構造的変化を伴わない場合の総称である。X 不活化理論は遺伝的制御機構に対して洞察に満ちた理論であったし、いかに遺伝子が制御されて動物が発生・成長するのか、との最先端研究において課題であり続ける。以下の著述は、Prof. Steve Brown (MRC Harwell 所長) と Prof. Bruce Cattanach (MRC Senior Researcher で前 MRC Harwell 所長) によった。

Mary はノーウィックで生まれたが、父の仕事の都合で家族は国内を転居し、ヨークシャー、バーミンガムなどに住んだ。グラマースクールの生徒であったとき、エドワード 6 世エッセイコンテストに優勝し、賞品として野生植物、野鳥、原生林に関する本を獲得したが、これが Mary の生物学の始まりとなった。

第二次世界大戦中の 1943 年、ケンブリッジ大学グリトンカレッジに入学し、動物学、生理学、生化学を学んだ。主専攻の動物学において、ある概念に興味をもった。遺伝子が全ての胎仔発生の根本にあるとの概念で、当時としては極めて新しかった。(英国も 1948 年まで、女性は大学の正式な学生ではなかったが) 1946 年に、Mary は titular の学位を取得した。学部時代はフィッシャー教授 (遺伝学、統計学) に師事したが、博士課程の研究はエジンバラ大学のファルコナー博士の指導を仰ぎ、1950 年に Ph.D. を取得した。その後、エジンバラ大学のカーター博士のもとで職を得、放射線の遺伝的影響研究を開始することとなった。

世界は原子力開発の時代で、放射線傷害の発生機構の研究が盛んであった。1954 年、Mary はカーターグループの一員として、オックスフォード州 Harwell にある MRC (Medical Research Council) へ移った。MRC, Harwell では、カーターが創設した遺伝学ユニットに所属して放射線のもつ遺伝的傷害作用と遺伝的リスクを評価する研究を開始した。Mary らは放射線誘発の突然変異機構に関し膨大な業績を上げたが、中でも変異原による遺伝的変異や奇形に興味をもったことが、その後の放射線誘発マウスミュータントの研究へ繋がった。放射線の生物影響に関する研究は Harwell をミュータントマウス・バンクへと成長させ、Mary をして膨大な業績を生ませ、我々に哺乳動物遺伝の理解を転換させるに至った。

Mary は、マウスミュータントの系統を維持するために受精卵凍結保存の技術発展が必要と考えた。そして、Harwell でマウス受精卵凍結保存技術を確立した。この技術は世界中に拡散し、遺伝医学研究のためのバンクに繋がった。

1962 年、Mary は遺伝学ユニット長となった。1980 年代にその座を去り、1990 年に正式に退職したが、2012 年までは週に数回 Harwell を訪れて研究を続け、セミナーに参加した。この間、Royal Society's fellow (1973 年), Society's Royal medal (1984), the Wolf prize for medicine (1996), the Pearl Meister Green guard prize : 国際的に傑出した業績をあげた女性科学者へ送られる賞(2006), a foreign member of the US National Academy of Sciences (1979)などを、次々と受賞した。そして、2004 年、Harwell に国立マウス機能解析ゲノミクス機関として、Mary・Lyon・センターが設立された。

(1) -2 雑誌 Nature も追悼文を掲載した(5/Feb./2015) [2]。

追悼、Mary F. Lyon 1961 年、Lyon は雑誌 Nature に論文を発表した。哺乳類のメスのあらゆる細胞の X 染色体で、2本のうちの1本は不活化している、というものだった。その理由は、XY 型の性染色体をもつ場合、オスに比較してメスで X 染色体上の遺伝子産物が2倍になることを避けるため、と説明した。

(要約) Lyon の X 不活化仮説は、遺伝医学や発生生物学に深遠なる影響を与えた。例えば、医学分野において、X 連鎖遺伝病の発現機構説明を可能にし、デュシェンヌ型筋ジストロフィーはその例である。また、30 年後の Xist 遺伝子の発見へと繋がった。この発見は、『non-coding RNA』分子にかかわる全学問分野の研究を生じさせた。一方で、極めて日常的な三毛ネコの被毛の遺伝的現象を説明した。

Lyon は、2014 年 12 月 24 日に 89 歳で亡くなった。クリスマスディナーの席に座り、一杯のシェリー酒を手にとろうとしながらの死であった。Lyon は 1925 年にノーウオークに生まれ、弟妹をもつ長女として育った。グラマースクールのある一人の刺激的な先生が、彼女に生物学への興味を持たせた。1943 年、当時の英国ではまだ女性は titular の称号しか得ることの出来ない時代であったが、Lyon はケンブリッジ大学ギルトンカレッジへ進学して動物学を専攻・卒業した。

1946 年、Lyon はケンブリッジ大学博士課程に進学し、フィッシャー教授のもとで新たな学問領域であるマウス遺伝学を手がけた。が、1948 年には組織学研究の環境が整ったエジンバラ大学動物遺伝学ユニットへ移り、そこで、ワディントン博士 (エピジェネティクスを提唱) から多大な影響を受けることになった。

Lyon は博士課程修了後もエジンバラに残り (サバティカル*)、MRC(Medical Research Council)の研究プロジェクトを遂行した。このプロジェクトとは、遺伝学者であるカーター博士が実施したマウス突然変異プロジェクトを指す。1940 年代は、原子爆弾の人体影響を明らかにする実験が多く実施され、放射線の変異原性が主たる研究対象の時代だった。1955 年、カーターは自分の研究チームを MRC, Harwell 放射線ユニットへ移した。マウス飼育のスペースをより広く獲得するのが目的であった。Lyon がメスマウスで白斑を持つ個体を発見したのはこの時期だった。この白斑はメスにだけ認められ、X 染色体にリンクした毛色の突然変異であった。この突然変異白斑の遺伝様式研究と、メスマウスは1本の X 染色体が活性化している (大野乾ら) との知見とから、X 染色体不活化の仮説を提唱した。

ケンブリッジで過ごした短期間のサバティカル*を除き、Lyon は研究歴の全てを Harwell で送った。当時の Harwell の主たるプロジェクトは放射線障害あるいは化学物質の変異原性の研究であった。1962 年からは遺伝学ユニット長となったが (1995 年に哺乳動物遺伝学ユニットとして独立)、発生遺伝学研究は補助的な

プロジェクトであったことから、これに時間と費用を費やす Lyon へ、MRC 内部に批判もあった。しかし、Lyon は両方のプロジェクトをうまく達成した。

*伝統的には大学教員に多く採られている制度で、研究休暇、在外研究などの呼称もある。研究者、カトリックの聖職者やプロテスタント系の牧師、小説家、漫画家、音楽家、スポーツ選手などが、長期研究調査や執筆などの目標達成あるいは休息する充電期間。

60 年にわたる研究の中で、Lyon の最も得意なマウス染色体は X 以外では 17 番であった。17 番染色体は t 複合体をコードするのであるが、その奇形ともいえる染色体の構造を明らかにした。t 複合体は、ある種の野生マウスで最初に認められた。複数のハプロタイプ表現型を示し、ある t ハプロタイプは選択的にオスによって遺伝されるが、同じ t 複合体ハプロタイプを 2 組持つマウスではオスは致死、メスは不妊の表現型を示した。そして、この t 複合体はセグメントとして染色体上で逆位に存在し、染色体再構成において抑制的に働いた（逆位効果）。この複雑で遺伝的奇形ともいえる表現型発現機構を Lyon は、ミュータントマウスの交配方法のみで解明してみせた。この仕事は、非メンデル遺伝**という分野に多大な貢献をした。

**非メンデル遺伝とは、1:1 の比を期待する正常染色体分離でない異常染色体分離をいう。

Lyon は、20 世紀のマウス遺伝学の中心人物であった。マウスを遺伝学研究のツールに昇格させ、遺伝医学や細胞生物学、発生生物学のモデル動物とし、ヒトゲノムの機能解析ツールにせしめた。Lyon は 1956～1970 年に Mouse News Letter の編集委員であったが、この雑誌はインターネットのない時代にマウスに焦点をおく研究組織には欠かせないものだった。Lyon は 1975～1990 年の間、遺伝学における共通言語を構築する委員でもあった。これら一連の遺伝学への貢献は、Mary Lyon センター（マウス遺伝学資源に関する研究を行う目的で 2004 年に Harwell に設立された国際研究機関）の命名からも理解できよう。UK 遺伝学会は、優秀な遺伝学者へ Mary Lyon メダルを授与することも始めた（2014 年）。

Lyon の発する言葉は非常に用心深く、また、熟慮の上に発せられた。電話のとき、それが直ぐ考えればわかる様な事であったならば、（相手にせず）切った。彼女は馬鹿げた話には加わらなかった。一方、優秀な若手の科学者に対しては全面的に支援した。また、若い共同研究者の業績を高める為に共著者となることを避けた。彼女は知性的に厳格であったが、独裁的ではなかった。私（Sohaila Rastin）が 1977 年に博士課程を Lyon のもとで始めたとき、たくさんの論文を渡してくれ、遺伝学に必要なツールを授けてくれた。マウスで様々な突然変異を持つもの、染色体変異を持つものを与えてくれ、こういった。「何か、X 染色体不活化に関係する事をやりなさい。」このアカデミズムの自由はわくわくさせられるものであったし、同時に、堅調な評価に対するセーフティーネットでもあった。

彼女の恋人はマウスだった。ネコ、もちろん三毛猫を飼ってはいたけれど。

(1) -3 ヨーロッパ細胞生物学学会ホームページにある名誉会員 Dr. Mary Lyon の紹介（2010-）[4]

Dr. Mary Lyon がヨーロッパ細胞生物学学会の名誉会員となるにあたり、短いプロフィールを記す名誉に感謝する (B. Cattnach、ヨーロッパ細胞生物学会長)。

Mary Lyon は 1946 年にケンブリッジ大学グリトンカレッジを卒業し、1950 年に博士号を取得した。その後、MRC, Edinburgh 哺乳動物ユニットのカーター博士のグループへ仲間入りし、電離放射線の被曝がヒトへ遺伝学的に及ぼす影響について、マウスを用いて評価する研究に携わった。カーターグループが MRC, Harwell の放射線生物学ユニットへ移ると、Mary も同行した。遺伝学ユニット長となり（1962 年）、1990 年に正式に退職するまでの間、Mary はマウス遺伝学研究分野において世界の研究を牽引した。

Mary の生涯にわたる仕事は、マウス遺伝学を最先端の研究分野へと引き上げ、マウス遺伝学分野の知識

を増大し、これを急速に拡大させた。最初の貢献は、1961年の、確かに彼女自身によるX不活化仮説であった。ライオニゼーションはマウスに特異的なだけでなく、哺乳動物全般の現象であった。遺伝医学においても、遺伝子制御のシステムモデルとして今日まで研究が続いている。ライオニゼーションの機構：染色体上のほとんど全ての遺伝子が転写抑制される**され方**は、実験室から世界中へ研究課題を拡散・多様化させた。

もう一つのMaryの偉大な業績は、非常に複雑な遺伝様式を示すt複合体の謎を解き明かしたことだった。興味を引いて止まない染色体17番セグメントの研究が、ゲノム（遺伝情報の全体）の構造と機能の理解に大きな飛躍をもたらした。t複合体は、最も知名度の高い染色体セグメントであり、現在でも分子生物学的研究の標的である。

第三に、Maryの放射線研究への功績は放射線の遺伝的影響リスク・アセスメントで、低線量放射線の影響を比較する研究を発展させ、その後に化学物質によるリスクをも含めて論じることを可能にした。また、メスの胚細胞における変異原性反応を研究し、化学変異原物質のリスク評価法を新たに確立して、突然変異プロジェクトを世界規模で実施した。遺伝的影響評価に関わる鋭い報告を「環境変異原と発がんに対する国際会議」第4委員会座長として成し遂げた逸話は、忘れがたい。

しかし、マウス遺伝学を研究するとの信念は固く、しかもそれを達成した。Maryこそが世界で初めて、ミュータントマウスの重要性を証明し、マウスがヒトの疾患モデルとなることを示し、疾病発生机序解析の意義を提唱した。Harwellでは、全ての新しい突然変異を染色体上にマップし、遺伝子間のリンケージマップを作成した。変異誘発の方法で新たな遺伝資源開発を行い、突然変異を発生机序で分類した。

以上の全てに共通するMaryの哲学は、不斷の努力とその情報発信であろう。Mouse News Letterを発刊し、その後にMouse Genomeと改名して1956～1970年まで編集委員を務めた。Maryの貢献はChromosome Atlas of the Mouseに集約されたが、これはヒトとマウスの染色体のホモロジーを示し、非常に価値が高い。また、Genetic Strains and Variations of the Laboratory Mouseはマウス遺伝学のバイブルであり続け、マウス遺伝学者の指標となっている。更に、the Committee for Standardized Nomenclature for Miceにおいて力を発揮し、マウス遺伝言語を統一することで、科学を一層発展させた。

マウスミュータントの作製は、胎仔凍結技術の開発と相まって、Harwellにおいてその方法論が確立された。ヨーロッパマウス遺伝的資源保存事業化へと展開し、現在ではMary Lyonセンターを中枢機関としている（2004年～）。

Maryは1990年に正式退職したがその後もHarwellで研究を続け、①眼球に関する優れた遺伝学研究を発表し続けた。②X不活化を起こすゲノム・インプリンティング・エレメントを予測した。さらに、③反復配列であるLINEについて仮説を立てた***。すなわち、X染色体に豊富なLINEがXist mRNAによる不活化の波及に対して何らかの機能をもつ、というものである。X染色体不活化仮説は、最初、多様な表現型を説明するための仮説であった。マウスにおいて、X染色体上の被毛遺伝子がヘテロの場合を、あるいはX染色体の常染色体転座の場合で被毛遺伝子をコードする常染色体の場合をうまく説明した。X染色体にある常染色体様部分転座が示す表現型を用いて、X染色体不活化中心の存在を予測した。X染色体上の転座があると、常染色体相同部分では不活化が不十分となる。これはX染色体に豊富な構造体が不活化に寄与していることを意味し、LINEsがX染色体不活化に寄与している。

*** LINE: long interspersed nuclear elements とは、哺乳動物ゲノムに非常に多く存在するレトロトランスポゾン。非常に多くのコピー数をもつ反復配列で、遺伝子のエクソン部分以外の場所に挿入された構成になっている [5]。

(1) -4 PROS genetics 出版がインタビューを掲載した (22/Jan/2010) [6]。

The gift of observation: An interview with Mary Lyon

女性にも高等教育を受ける機会があった訳ですね？

はい。第二次世界大戦中であり、男性の大学進学は政府により制限されていました。医学部学生は大学進学できました。物理、化学の専攻学生も大学進学でき、戦争（原子爆弾開発）に必要な人材でした。しかし、動物学を専攻する男性はほとんどいませんでした。政府は少数の非常に優秀な男子学生にだけ動物学と植物学の専攻を許可し、戦争へ何らかの貢献をする研究をさせました。いずれにしろ、女性に比較して男性の学生数が非常に少なかった時代でした。

1946年に卒業し、フィッシャーとの共同研究を終えましたが、フィッシャーはどんな人でしたか？

優秀で、やや奇異な感じのする方でした。一緒に仕事をするのが難しい方でした。論理的数学のセンスに長けていたので、遺伝的影響を示す仔マウスと正常仔マウスとの比を学びました。

そのときフィッシャーは何歳ぐらいでしたか？

50歳代でした。

フィッシャーはマウスを長く扱っていたのですか？

そうでしょう。当時フィッシャーはケンブリッジ大学の遺伝学特任教授でしたが、それ以前にはロザムステッド植物研究所に所属していました。ケンブリッジではマウスと植物の研究をしました。ファルコナー、カーターといった優れた研究者がいましたが、うまくやっていけないフィッシャーは、彼らを放出しました。

でも貴方を放り出さなかったのですか？

そうですね。でも Ph.D.課程の研究を遂行するには十分な機器がない、と感じました。マウスの繁殖、解剖および組織学的検索を行う施設を必要と思い、エジンバラへ移ったのです。そこにはワディントンがいました。ファルコナーが指導教官でした。

かわいそうなフィッシャー。。

彼には彼の仲間がいました。マーガレット・オーレン、ジョージ・オーエンらです。フィッシャーは定年までケンブリッジにいました。

フィッシャーとは、Pallid マウスを研究したのですよね？

はい。

1950年に博士号を取得し、何が起きましたか？

ワディントンは若手研究者のための研究費を稼ぎ、私に対してはMRC(Medical Research Council)のプロジェクトへ応募してくれました。ワディントンは私がARC(Agricultural Research Council)で働くことなど考えていませんでした。なぜなら、ARCが男女平等賃金を払わないことを知っていましたから。こうして、私はMRC, Edinburgh で働くことになりました。

どんな研究をしたのですか？

Pallid を研究しました。そして、ワディントンの研究：「マウスによる放射線突然変異プロジェクト」を実施しました。当時は第二次世界大戦直後で、原子爆弾から大気中へ放出された放射性物質のフォールアウトが人体へ及ぼす影響について関心が高かったです。ですから、この研究に参画しました。ミュータントマウスの研究も行いました。

どんなミュータントマウスでしたか？

そうですねえ、ataxia, short-eared, vitamin D resistant などです。

広範囲に研究されていたのですか？

突然変異プロジェクトは非常に大規模なものでした。カーターがプロジェクト責任者で、「もっとマウスのケージがなければ突然変異の研究は実施できない」と言いました。エジンバラでそのスペースを確保することは不可能でしたから、ロウティッド（当時の Harwell のユニットリーダー）と相談していました。その頃 Harwell では放射線のヒトへの危害について研究するプロジェクトが進行していました。

それはエジンバラでのプロジェクトと似ていたのですか？

はい。でも、遺伝学研究ではなく、癌研究をマウスで行うものでした。

Harwell に移ってもポスドクでしたか？

いいえ、当時、ポスドクという立場は存在しませんでした。短期契約か終身雇用か、でした。

ということは、契約更新可能な短期契約科学者だったのですね？

そうです。最初は3年契約、次いで5年契約、その後に終身契約となりました。

X 染色体ミュータントについてうかがいます。Tabby, Mottled が責任遺伝子決定の始まりだったのですね？どこで見つけたのですか？

エジンバラで、ファルコナーとともに働いていた時でした。とてもわくわくした日々でした。マウスの研究領域では、まだ誰も性染色体ミュータントを発見していませんでしたから。

それらのミュータントを Harwell へ連れて行ったのですね？

はい。たくさんの Mottled を連れて行きましたが、全て研究した訳ではありませんでした。一方、Tabby はそれほど種類があった訳ではなかったのも、まず、Tabby を研究しました。

いつから、X 不活化のアイデアを抱き始めたのですか？

ミュータントマウスの研究をしていて、その間にとてもたくさんの Mottled 変異を得たのです。しかも同じミュータントは二つとなし。あるミュータントはオスが胎仔死亡し、別のミュータントでは生まれて白色被毛を呈する。メスはもっと多彩でした。その中で、1匹のオスの Mottled に気がしました(F0)。そもそもオスは1本のX染色体しか持ちません。なのに、なぜMottledなのか。そこで、このF0を交配して、表現型の遺伝性を調べました。遺伝しました。そのF0にF1メスを交配させると、戻し交配になっていました。すなわち、F1メスはMottledの仔(F2)を生み、自分と全く同一なのです。一方、F2オスは致死でした。ですから、F2メスは通常のMottledとX染色体上のミュータント遺伝子とをもっていた訳です。

しかし、そのF0にはまだ疑問がありました。どうやってF0はMottledになったのか。そこで、その変異はその個体に偶然起きた、と考えました。F0がまだ数個の細胞塊であったとき、その突然変異が1つの細胞のX染色体上に起きたら、その子孫は2種類のX染色体（変異X細胞と正常X細胞）で個体が形成されます。つまり、モザイクだったのではないかと。もしそうなら、F0は2種類の細胞でMottledを構成しているだろう。このモザイクはF1メスにも当てはまるのだろうか。F1メスが2種類の細胞を持ち、変異X細胞も正常X細胞も活性型となるのではないかと。

そこで、X染色体に関する最新知見について考えてみました。重要なのは、マウスではXO（Y染色体を欠失）は正常妊娠可能メスであるということでした****。つまり、一匹のメスマウスには1本のX染色体があれば十分、なのです。さらに、ほ乳類のメスは核内に性クロマチンを持ち、ちょうど1960年に大野乾が発見した『X染色体の1本は性クロマチンとして高度に凝縮している』事実と矛盾しません。ですから、メスマウスは1本のX染色体しか必要とせず、よって、メスマウスではX染色体が奇妙な振る舞い（バール小体化）をするのです。これらを総合して、X染色体不活化という仮説に辿り着いたのです。

もともと、X染色体の1本は活性型である、というアイデアを持っていたのですね？

はい。****ヒトでは、X0は不妊。

ところで、これらのミュータントマウスは放射線誘発のものばかりだったのですか？

いいえ、自然発生のものもありました。この場合も自然発生ミュータント・オスでした。

いつそのオスが得られたか、覚えていますか？

1959 年か 1960 年です。

あなたは 1961 年に仮説を発表しましたから、なぞは直ぐに解けた訳ですね！！

Tabby ミュータント（マウス）についても、ご教示願えますか？

Tabby メスの縞パターンは、X 不活化の為せる技です。縞は皮膚の色素沈着によるのではなく、被毛のテクスチャーの違いです。Tabby オスは明らかに異常な皮膚をし、滑らかに見えます。一方、メスはこの滑らかな皮膚が斑状に存在し、そこに正常な毛が生えているのです。人はそれを縞と見ます。斑の大きさと形、ストライプは、異なる X 連鎖遺伝子のヘテロ接合によるもので、発生過程における色素細胞の移動等により決定されます。

これまでの人生のなかで、いつが最も楽しんだ時ですか？

エジンバラで過ごした時間です。生き活きてアカデミックな環境でした。そこを離れて Harwell へ向かうことを、当時は良いとは思いませんでした。何故なら、とても大きな研究所であらゆる遺伝学の仕事が可能で環境を去る訳でしたから。Harwell には他に遺伝学者はいなかったし、研究者の意識も当時は低いものでした。けれども、状況は次第に良くなりました。

何か話しておきたい事はありますか？

tortoiseshell cat（三毛ネコ）です。毛色パターンは黒または黄色色素によってもたらされます（黒または黄色色素の遺伝子は X 染色体上に存在）。もしそのネコが常染色体上に白斑遺伝子をもっているなら、黒と黄色の斑は大きくなります。これは、斑遺伝子が色素細胞数を減少させるためです。各色素細胞の前駆細胞が広い範囲をカバーしなければならず、大きな斑ができるのです（斑の大きさはエピジェネティック制御）。

<参考文献>

1. The Guardian by Steve Brown and B Cattanch (21/Jan/2015)。
2. Nature Obituary by Sohaila Rastan (5/Feb./2015)。
3. South Wales Univ. Blog : Genomic view by *mkirk* (5/Jan/2015)。
4. <http://www.e-c-a.eu/en/HONORARY-MEMBERS.html>
5. The Lyon and the LINE hypothesis Mary F Lyon, Semin. Cell Dev. Biol., 14(6), 313-318, 2003.
6. PROS genetics, The gift of observation: An interview with Mary Lyon (22/Jan./2010)（再掲）。

(2) エピジェネティクス [1]

(2)-1 エピジェネティクス現象発見の歴史

エピジェネティクスは、受精卵から成熟した個体に至る全ての発生過程上のできごと、すなわち、遺伝物質から始まり最終的な生物を形づくる全ての制御された過程を解釈するための言葉、として定義された。エピジェネティクスの歴史は進化論と深く関わり、19 世紀後半にはじまった細胞生物学と発生学の曙に起源する。エピジェネティクスの概念はワディントン（(2)-5 参照）により最初に提唱された（表 2）。その後、エピジェネティクスを、DNA の塩基配列変化に起因しない遺伝的な変化、とする概念が拡散した（表 3）。エピジェネティクス現象のモデルが次々と発見されていった（表 4）。

表 2 エピジェネティクスの発見-1（染色体の構造と役割）

西暦 (年)	事象
1897	染色体を発見。
1911	発生は染色体にプログラムされている、を実験的に示した (ショウジョウバエの遺伝子が X 染色体と遺伝的連鎖を示す)。
1913	ショウジョウバエの染色体地図の作成が進んだ。「遺伝情報を担っている染色体中の分子は何か? 染色体には、核酸とタンパク質が存在する。しかし、ショウジョウバエの遺伝学は、遺伝的な表現型の変化が遺伝子内の変化を伴わずに起こる場合もあることを示している。」「それらの分子は発生プログラムをどのように導くか?」「情報は、細胞分裂を経てどのように次の細胞へ伝達されるか?」等の疑問が生まれた。
1952	タンパク質を結合していない DNA 分子が遺伝情報の基本的な担い手であると判明した。一つの生命体の DNA は全ての体細胞で同じである事がわかった。

表3 エピジェネティクスの発見-2 (表現型と染色体異常)

西暦 (年)	事象
1930	ショウジョウバエの表現型：斑目が、染色体の転座と結びつくことを発表した。
1960	ゾウリムシには個体固有の性質があり、そのエピジェネティック継承機構が明らかになった。
1965	トランスポゾンを発見 (体細胞 DNA が生殖細胞 DNA と異なってしまう、細胞形質が変化)。トランスポゾンは、体細胞における遺伝子発現パターンを変化させる。

表4 エピジェネティクスの発見-3 (マウスを対象として)

西暦 (年)	事象
1950	ヒストンは遺伝子発現の一般的なリプレッサーである。ヒストンのアミノ酸末端側の尾部が遺伝子の発現制御と転写に関して不活性なクロマチンドメインの確立に不可欠である。
1961	Mary Lyon が X 不活化仮説を提唱。
1975	DNA のメチル化が、エピジェネティックマークとして働く。
1975	複製時に、親鎖のメチル化部位の一つは娘鎖に受け継がれ、メチル化状態も次世代へ受け継がれる。 脊椎動物の多くの DNA メチル化は、繰り返し配列やレトロウイルス塩基配列に認められ、それらの塩基配列の恒久的サイレンシング能を発揮する。
1985	マウス染色体上に、インプリンティング遺伝子クラスターを発見 ((3) -3 参照)。
1987	抗体の多様性にはある体細胞系列の DNA 再編成が関わり (利根川進、ノーベル医学生理学賞)、この再編成はエピジェネティック現象である。 DNA 塩基の修飾、核内 DNA と複合体を形成するタンパク質の修飾は、エピジェネティック現象である。

現在では、エピジェネティクスを『DNA 塩基配列の変化では説明できない細胞分裂あるいは減数分裂に伴う遺伝子機能の遺伝的な変化』と定義する。「われわれは、われわれの持っている遺伝子をたしあわせたもの以上の存在である」「あなたは DNA 塩基配列以上の何かをも一緒に受け継いでいる」などは、エピジェネティクスを指す。

今日、エピジェネティクスはあらゆる生物の遺伝子調節の仕組みを研究する学問領域である。ゲノム塩基配列に新たな情報を加え、①細胞の変化と個性を作り出す仕組み、②メンデルの法則に従わないように見える生命現象の仕組み、③偶然や環境を取り込んで遺伝子の働きを変える仕組みである。また、発生学が

微小環境の影響を受けて次々と新しい構造を作り出すエピジェネティクスの仕組みを研究する学問と換言できる。エピジェネティクス研究は今後、クローン技術、再生医療、癌の診断・治療の突破口となる（表5）。このような研究へは、優れた実験モデルの開発が必須である。

表5 エピジェネティック事象とこれからの課題

	エピジェネティクス
事象	1. 無作為なX染色体不活化（ライオニゼーション）。 2. アレル特異的不活化。①免疫グロブリン遺伝子の再構成は一方のアレルでは阻害される、という抗体遺伝子の発現。②嗅覚神経の嗅覚受容体は一方のアレルだけを発現させる、という選択。 3. インプリンティング遺伝子。 4. 染色体中心体に特徴的なクロマチンの凝縮構造（DNA 塩基配列でなく中心体結合タンパクにより受け継がれる）。 5. プリオンタンパクの形質伝播パターン。
課題	1. 単一核内の一方のアレルを選択的に調節する機構はどのようなか？ 2. エピジェネティック情報が通常の個体の発生にどれだけ重要な貢献をしているか？

（2）-2 ほ乳類における遺伝子補償

進化の過程で有性生殖の仕組みが残った理由は、有性生殖で遺伝的多様性が生まれ、さらにそこへ自然淘汰圧が加わって種の変化が促されたからである。有性生殖には、X不活化機構が根源的に関与する（表6）。

表6 哺乳類メスにおける不活化X染色体の同定の歴史

西暦（年）	人物	事象
1890	Herman Henking (独)	細胞分裂 の中期に 相同染色体 と対合しない特殊な染色体を、 ホシカメムシ の 精巣 細胞で見つけ、X染色体と命名した。
1949	Murray Barr (加)	細胞分裂中期以外の 核 内に濃く染まる構造物を、 ネコ の神経細胞で見つけた。さまざまな哺乳類細胞の核内にも、光学顕微鏡でも確認できるメス特異的な構造物で、細胞当たり各1個含まれ、性染色質と命名した（後のバール小体）。
1959	大野乾	哺乳類のメスの2本のX染色体のうち一方は 常染色体 のように見え、他方は凝集してヘテロクロマチン状に見えることを示した。
1960	大野乾	バール小体がメスの2本のX染色体のうちの片方であることを示した。
1961	Mary Lyon (英)	X染色体がバール小体に構造変化する仮説を提唱した。①胚発生の初期に2本のX染色体の片方が無作為にバール小体化され、②その後その胚はX染色体に関してモザイク状のまま発育すること、③メスの細胞のX染色体の1本が非常に凝集しているという発見と、④X染色体を1本しか持たない マウス が 生殖 能力を持つメスへと成長することから、X不活化仮説を提唱した。
1962	Bruce Beutler (米)	メスのX不活化は、細胞分裂を経ても安定に伝えられることを示した。
1967	大野乾	①「n-1の法則」を提唱。②余分なX染色体をもつヒト細胞で、全X染色体は1本を残して不活化される。③X染色体の異数性が関与する疾患例では、表現型は軽微である。

X不活化は発生段階に応じて制御され、以下の機構が明らかになっている。

- 胚発生初期には2本のX染色体が活性を持つ。その後、細胞分化に伴い一方の不活化が起こる。不活化されるX染色体はXm, Xpにかかわらず同等の確率で選ばれる（ライオニゼーション）。
- 例外は、有袋類とマウス着床前胚でみられるX不活化で、Xpが常に不活化される（表7）。マウス着床前胚のXp不活化は、最初に分化する栄養外胚葉と原始内胚葉に由来する組織では維持されるが、内部細胞塊の細胞では再活性化される。同様の再活性化は原始生殖細胞でも起こり、配偶子は全て活性X染色体を持つよう保障される。
- X不活化は細胞分裂が繰り返されても、ヒストン尾部の修飾、CpGアイランドのメチル化などにより、安定に維持される。
- X不活化を回避する遺伝子もある（偽常染色体（XY対合）領域に存在する遺伝子）。この領域の遺伝子は雌雄2コピーずつ存在するので、遺伝子量補償を必要としない。ヒトでは、不活化X上の遺伝子の約15%が不活化を免れる。これらの遺伝子は進化的に最近になりX染色体上に取り込まれ、短腕に存在する。有袋類では不活化XのCpGアイランドがメチル化されていないので、遺伝子の個体発生過程を通じた安定的不活化が困難になっている。
- X不活化はXic領域のシス制御を受ける。Xic領域に存在するXistはncRNA(non-coding RNA)を産生し、X染色体全域を覆うことで不活化する。
- X不活化にはインプリント型、ランダム型がある（表7）。インプリント型ではXpが不活化され、ランダム型ではXm, Xpが同じ確率で不活化される。XO胚の細胞ではX染色体は1本であり、Xm, Xpに関わらず活性化している。Xmは抑制的なインプリントをもつ。Xistが抑制されるので、Xmは活性となる。
- ランダム型では「n-1の法則」が成り立つ（表6）。そのために、カウンティング機構*が必要。
- インプリントは卵母細胞の成長に伴って確立され、DNAのメチル化に依存しない。

表7 真獣類のX不活化

	有袋類	哺乳類
X不活化	インプリント型（1971年、Sharmanが発見）。	1. マウスでは、胚体外組織でインプリント型、胚体組織でランダム型（1975年、高木**が発見）。 2. ヒトでは、ランダム型のみ（おそらく）。

*カウンティング機構: X不活化ブロッキング因子による。全ての細胞でブロッキング因子は1個あり、1個のXicと結合するため、活性Xは1本となる。複数のXicsが存在する場合、不活化ブロッキング因子がないため、Xistが発現されてX不活化される（1983）。

**高木信夫: マウス胎仔付属組織である胎盤などでは、父親由来のX染色体が選択的に不活化されることを発見した（1975）。インプリンティング型のX不活化という。この発見は、有袋類で胎仔そのものの細胞でも父親由来のX染色体が不活化されることの発見につながった。つまり、X不活化へは、動物種や組織特異的にインプリンティングが多様に影響する。

不活化Xは再活性化する、との知見は、iPS細胞の技術開発と応用に不可欠であることがわかった。

- マウス（オス）の減数分裂のパキテン期（太糸期）に、X, Y染色体とも不活化される。受精後、接合子ゲノムの活性化（2～4細胞期）とともにXp染色体Xistアレルの発現が始まる。XpからのみXistが発現されるよう、あらかじめ決められていて、Xpが不活化する。
- マウス（オス）の体細胞ではXistが常に抑制され、生殖細胞ではXist遺伝子座のクロマチン構造が再構築されていると思われる。例えば、精子形成過程で、Xistプロモーター領域のCpGアイランド部位で脱メチル化が起こる。

- ES 細胞（胚盤胞期の胚の内部細胞塊に由来）を LIF（Leukemia Inhibitory Factor）存在下で培養すると、未分化状態を維持できる。
- XX の培養細胞株は、5-アザシチジンで処理（1981）、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤で処理（2001）すると、不活化 X を活性化できる。
- マウスの X 染色体連鎖遺伝子の再活性化は、5-アザシチジン、ヒストン脱アセチル化阻害剤で処理すると高頻度に観察されるが、染色体全体の再活性化まではできない。
- マウスでは、X 染色体連鎖遺伝子の再活性化が加齢の過程で観察される。有袋類では、X 染色体連鎖遺伝子の再活性化が加齢の過程でより頻繁に観察される。
- 原始生殖細胞は後腸にそって胚の中を移動し、生殖隆起に到着する。この時期、不活化 X が再活性化される（1981）。ゲノムインプリンティングの消去、ゲノム全体の脱メチル化、エピジェネティック制御全般の再プログラミングが起こる時期と一致する。
- 未受精卵への体細胞核移植では、体細胞由来の不活化 X が再活性化される（2000）。体細胞と多能性細胞（ES 細胞、胚性生殖細胞、胚性腫瘍細胞など）を融合させると、体細胞由来の不活化 X を再活性化できる（2000）。
- Xm, Xp のいずれが不活化されていたか、記憶される。核移植胚の胎盤の栄養外胚葉由来細胞では、ドナー核で不活化であった X 染色体が選択的に不活化される。一方、胎児細胞ではランダムに X 不活化が起こる。従って、核移植胚発生中の内部細胞塊でおこる不活化 X の再活性化と再プログラミングが、ドナー核由来のエピジェネティック情報をリセットする機会をもたらす。

（2）-3 哺乳動物におけるゲノムインプリンティング

哺乳動物にはゲノムインプリンティングが存在する（表8）。ゲノムインプリンティングの進化的意義は、母親と子の間の栄養の移動を制御するため、と理解されている。哺乳動物の遺伝子導入操作において、一般にトランスジーンは母親から伝わる際に DNA メチル化を受け、父親から伝わる際には DNA メチル化を受けない。今日、遺伝医学に関係するあらゆる問題を扱うとき、対象とする遺伝子が両親由来で発現するのか、由来親で決まる発現をする遺伝子なのかを、必ず考慮する。ゲノムインプリンティング機構の解明は、遺伝子治療技術の開発に不可欠である。

表8 インプリンティングに関わる重要な発見

西暦（年）	動物種等	事象
1930	節足動物	染色体が親由来で決まる、性決定現象の発見。
1971	節足動物	性決定に役割を果たす「父親由来の染色体の排除」をインプリンティング（狭義）と呼んだ。
1971	哺乳類	X 染色体の「染色体インプリンティング」現象の発見。
1971	有袋類メスの体細胞、 マウスオスの胚体外細胞	● 2本の X 染色体のうち Xp が不活化することを示した。 ● 遺伝子発現が親由来で決まる例を哺乳類で発見。
1978	マウス	ある特定の遺伝子が母親または父親由来の片親発現をすることが、正常な個体発生にとって重要である。
1984	マウス 17 番染色体	母親由来と父親由来の遺伝子が、胎仔発生に異なる機能を果たす。
1984	マウス	個体発生には両親由来のゲノムの寄与が必要。
1995	マウス	● インプリンティング効果発現には、外来 DNA（プロウイルスなど）

		の塩基配列が存在することを必要とする。 ● インプリント遺伝子は染色体上でクラスターとして存在する。
1995～	マウス	● ゲノムインプリンティングが遺伝的に同一の近交系マウスにおいても観察される。→ インプリンティング過程に、DNA の塩基配列に保持されている情報を修飾して両親由来の遺伝子間での遺伝子発現の違いを生み出すため、エピジェネティクスが使われる。 ● インプリントは、①両親由来の染色体が分かれて存在している間に起きる（受精後 12 時間以内）。一旦成立したら②2n になっても維持される。③細胞分裂を繰り返しても維持される。が、④消去される性質のものである。 ● 哺乳類ではメチル化（のみ）が DNA の修飾として知られる。メチル化に関わる酵素は 2 つの配偶子の一方のみで発現し、細胞分裂の際に片親由来の染色体に結合してメチル化を複製する。 ● インプリントは概して広範囲に作用するシス作用性リプレッサー。同一染色体に存在する複数のインプリント遺伝子の発現に影響。 ● 生物が単為発生可 = その生物にゲノムインプリンティング無。 ● ゲノムインプリンティングは、母子間の栄養の移動を制御するために進化した。
2005～		● インプリント遺伝子領域には ncRNA をコードする DNA が存在。 ● インプリンティングは各領域の ncRNA 遺伝子制御の為に進化した。

<参考図書>

1. エピジェネティクス D. Alice, T. Jenuine, D. Lineberg 堀越正美訳 培風館 2010

(3) 極めて日常的な三毛ネコの被毛の遺伝的現象、あるいはネコ毛色の遺伝学

X 不活化は身近な生命現象である。『三毛ネコはメス』を遺伝学的に説明したのは Mary Lyon である。

(3) -1 三毛ネコはなぜ三毛か [1]

三毛ネコは白斑遺伝子を常染色体上にもつ。白斑以外の部分で黄または黒を発現する遺伝子を性染色体 X 上にもつ。オスは X 染色体を 1 本しかもたないので、黄か黒かどちらか一方の遺伝子しかもたない。ゆえに、オスは二毛ネコとなる。X 染色体を 2 本もつ (XX, XXY などモザイクを含む) と三毛になる。

メスの X 染色体は一方が不活化されている。X 染色体上には個体生存に必要な遺伝子が多数存在し、これらの遺伝子の働き過ぎは生命維持に不都合（同一細胞内で 2 コピー働くこと致死）なのである。

X 不活化は、発生初期に、細胞毎に 1 本の X 染色体がランダムに選択されて起こる。黄の遺伝子型をもつ X 染色体が不活化されたら表現型は黒に、黒の遺伝子型をもつ X 染色体が不活化されたら表現型は黄になる。不活化は偶然に決まるものの、各事象 (X 染色体、各遺伝子など) に特有の確率があり、これに従う。

(3) -2 ネコの毛 一毛色多型と分布

Tabby は、Mary Lyon のマウス遺伝学研究の原点ともいえる ((2) -5 参照)。最近になって、ネコの Tabby

遺伝子と毛色の遺伝子型と表現型との対応が報告された[1-3]。日本には Classic Tabby の表現型をもつネコは非常に少なく、著者も飼いネコ以外では一匹に遭遇したのみである（図2）。このネコは X 染色体上に Tabby 遺伝子（Classic 型変異）を、常染色体上に白斑遺伝子をもち、発現している。



図 ネコ（Classic Tabby + 白斑，広島市西区井口台2丁目辺りなるも住所不定、推定9歳、オス、2014年12月以後姿を見せず。）

飼いネコの祖先は中東の砂漠地帯に生息するリビアネコ（African wild cat）であることがわかった[4, 5]。ある地域で突然変異により生じた遺伝子が消滅するか、存続するか、存続するとすれば世代を重ねるにつれて周囲にどう広がるか、などを研究する学問を集団遺伝学という[6]。集団遺伝学では、対象生物の繁殖集団中の遺伝子分布・伝播を、統計学の手法で究明する。図2のネコのClassic Tabby遺伝子はどこからきたのだろうか。

<参考図書、文献>

1. Genetics, 2010, January; 184: 267–275, January 2010, Defining and Mapping Mammalian Coat Pattern Genes: Multiple Genomic Regions Implicated in Domestic Cat Stripes and Spots Eduardo Eizirik, Victor A. David, Valerie Buckley-Beason, Melody E. Roelke, Alejandro A. Schaffer, Steven S. Hannah, Kristina Narfstrom, Stephen J. O'Brien and Marilyn Menotti-Raymond.
2. Science. 2012 September 21; 337(6101): 1536–1541. **Specifying and Sustaining Pigmentation Patterns in Domestic and Wild Cats**, Christopher B. Kaelin, Xiao Xu, Lewis Z. Hong, Victor A. David, Kelly A. McGowan, Anne Schmidt-Küntzel, Melody E. Roelke, Javier Pino, Joan Pontius, Gregory M. Cooper¹, Hermogenes Manuel, William F. Swanson, Laurie Marker, Cindy K. Harper, Ann van Dyk, Bisong Yue, James C. Mullikin, Wesley C. Warren, Eduardo Eizirik, Lidia Kos, Stephen J. O'Brien, Gregory S. Barsh, and Marilyn Menotti-Raymond.
3. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Dec 2;111(48):17230-5. doi: 10.1073/pnas.1410083111. Epub 2014 Nov 10. **Comparative analysis of the domestic cat genome reveals genetic signatures underlying feline biology and domestication.** Montague MJ, Li G, Gandolfi B, Khan R, Aken BL, Searle SM, Minx P, Hillier LW, Koboldt DC, Davis BW, Driscoll CA, Barr CS, Blackstone K, Quilez J, Lorente-Galdos B, Marques-Bonet T, Alkan C, Thomas GW, Hahn MW, Menotti-Raymond M, O'Brien SJ, Wilson RK, Lyons LA, Murphy WJ, Warren WC
4. Cats are not peas A Caliko history of genetics, Laura Gould, AK Peters Ltd., Welleslet, Massachusetts, 2007.
5. Science. 2007 Jul 27;317(5837):519-23. Epub 2007 Jun 28. **The Near Eastern origin of cat domestication.** Driscoll CA¹, Menotti-Raymond M, Roca AL, Hupe K, Johnson WE, Geffen E, Harley EH, Delibes M, Pontier D, Kitchener AC, Yamaguchi N, O'Brien SJ, Macdonald DW.
6. ネコの毛並みー毛色多型と分布ー 野澤謙 裳華房 ポピュラーサイエンス 1996