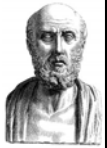


家畜におけるメンデル遺伝



遺伝学の歴史

遺伝現象の認識 メンデル以前



医学の祖 ヒッポクラテス (Hippocrates; 400B.C.頃)

親の身体の各部分は、遺伝をつかさどるある種のものを作り、それが精液の中に集められ、子供に伝えられることにより形質を決定する。

獲得形質の遺伝を認めるもの

生物学の祖 アリストテレス (Aristotle 384B.C. - 322B.C.)

子供に遺伝されるのは、形質そのものではなく、形質を作り出す能力である。

ラバが雑種であることから、他の多くの動物も雑種起源と考えた。

混合遺伝をみとめるもの



受精に関する認識

レーウェンフック (Leeuwenhoek 1677)

自ら発明した顕微鏡を用いて、動物の精液中に精子が存在することを明らかにした。

動物における受精現象

ヘルトウィヒ (Hertwig) } 1870年代後半
フォール (Fol)

精子が卵の中に侵入し、卵核との融合が起こる。



植物における受精現象

アミチ (Amici 1823, 1830, 1846)

花粉管の伸長を追跡し、これが卵細胞にまで達する。

植物の雑種に関する研究

ドイツのケールロイター (Koelreuter 1761~1766)

初めて人為交雑実験を系統的に行なった

- ◎ 雑種は両親の中間の性質を示すが、ときには一方の親に酷似すること
- ◎ 雑種が不妊になるケースがあること
- ◎ 雑種強勢がみられること

問題点

- ✓ 種間雑種が多かった
- ✓ 定量的な扱いをしなかった

遺伝の法則性を明らかにできなかった

ドイツの植物学者のゲルトナー (Gaertner 1839~1849)

80属700種に及ぶ多数の植物を用い、1万以上の交雑実験を行った

- ✓ 個々の形質を区別して扱わなかった
- ✓ 雑種第2代を調べなかった

メンデルは知っていた

メンデル (Mendel, Gregor Johann 1822-1884)

当時オーストリアの属領であったモラヴィア (Moravia) 地方北部の Heinzendorf 村 (現チエコ) の貧しい農家に生まれた。

1843年 ブルノ (Brünn) の アウグスチヌス (Augustinus) 修道院の見習い僧

1847年 司祭

1850年 自然科学の教職の試験を受けるが失敗

1851~1853年 ウィーン大学留学、物理学、化学、数学、動物学、昆虫学、植物学、古生物学
再度教職試験を受けるがまたしても失敗

1854年~1855年 34品種のエンドウを修道院で栽培

1856年から交配実験を始めた

1865年 ブルノ自然科学研究会の例会において報告

1868年 修道院長

1884年 死去 (1月6日)



I. Versuche über Pflanzenhybriden.

Von Gregor Mendel.

(Vorgelegt in den Sitzungen vom 8. Februar und 8. März 1865.)

Gedruckt in den Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn. IV. Band. Abhandlungen [3] 1865. Brünn, 1866. Im Verlage des Vereines. S. 3-47.

Einleitende Bemerkungen.

Künstliche Befruchtungen, welche an Zierpflanzen deshalb vorgenommen wurden, um neue Farbvarianten zu erzielen, waren die Veranlassung zu den Versuchen, die hier besprochen werden sollen. Die auffallende Regelmäßigkeit, mit welcher dieselben Hybridformen immer wiederkehrten, so oft die

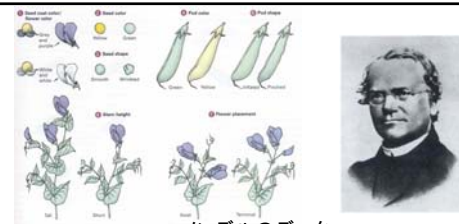
ダーウィンの遺伝に関する認識

ダーウィン (Darwin, C. 1809-1882)

「種の起源」の初版出版時(1859年)、メンデルがまさに交配実験を行っていた。

遺伝法則の一般化をめざしたが成功しなかった。

- ◎ 形質には連続的なものと不連続的なものがある
- ◎ ときには、ある形質が優性の性質を示す
- ◎ 形質が変化せずに子孫に伝えられる
- ✓ 自然選択を主張していたために、連続的な形質が生物の進化にとってはより重要であると考えた。
- ✓ 自然選択の対象となる変異の起源については、遺伝的なものと環境の影響によるものを区別しては扱わなかった。



メンデルのデータ

親世代の特徴	F ₁	F ₂	F ₂ 比
丸豆 × しわ豆	すべて丸豆	5474丸豆:1850しわ豆	2.96:1
黄豆 × 緑豆	すべて黄色	6022黄豆:2001緑豆	3.01:1
灰色 × 白色の種皮	すべて灰色	705灰色:224白色	3.15:1
ふくらみ × くびれサヤ	すべてふくらみ	882ふくらみ:299くびれ	2.95:1
緑色 × 黄色サヤ	すべて緑色	428緑色:152黄色	2.82:1
えき生 × 頂生の花付	すべてえき性	651えき生:207頂生	3.14:1
高性 × 低性の茎長	すべて高茎	787高茎:277低茎	2.84:1

再発見(The Rediscovery) – 1900年

ド・フリース (Hugo de Vries 1848-1935)

オオマツヨイグサなどで得られた結果を3編の論文

1. パリアカデミー紀要(4月号)(3月26日)
2. ドイツ植物学会雑誌(4月25日)
3. Rev. Gener. Botan(7月号)

コレンス (Carl Correns 1864-1933)

エンドウやトウモロコシで交配実験(5月23日)

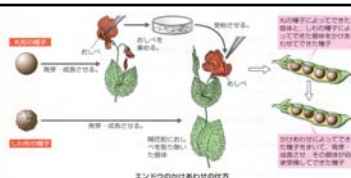
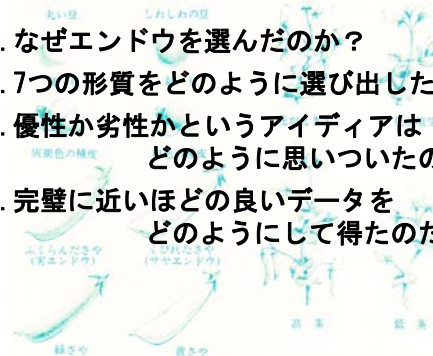
チェルマック (Erich von Tschermak 1871-1962)

エンドウの交配実験(7月24日)



メンデルの実験にまつわるミステリー

1. なぜエンドウを選んだのか?
2. 7つの形質をどのように選び出したのか?
3. 優性か劣性かというアイディアはどのように思いついたのか?
4. 完璧に近いほどの良いデータをどのようにして得たのだろうか?



研究材料としてのエンドウ

エンドウには、種子が丸いものとしわがあるもの、子葉の色が黄色のものと緑色のものなどのように、対立する形質(対立形質)がみられる。また、エンドウは、めしべとおしべがともに花弁に包まれているので自家受精が行われる。自家受精をくり返すことによって、エンドウには、純系が自然にできている。また、異なった形質のものをかけあわせることもできる。このようなことから、エンドウは遺伝の実験に適した材料である。

しわの有無を決定する遺伝子の正体

R遺伝子がstarch branching enzyme (SBEI)と呼ばれる酵素をコード
デンプンの生成に必要

r遺伝子のホモ接合体では、アミロペクチンが作られないため糖鎖の分岐しないアミロースの割合が増加し、また、単糖の濃度も高くなるために浸透圧が上昇し、いわば水ぶくれ状態の豆ができる。これが乾燥するとしわになるのである (Bhattacharyya et al., 1990; Cell 60: 115)。

草丈の高さを決定する遺伝子の正体

草丈の高さを決定する遺伝子(Le)もすでに明らかにされており、植物ホルモンの一つであるジベレリンを合成する過程に必要な酵素(gibberellin 3B-hydroxylase)をコードしていることがわかっている (Lester et al., 1997; The Plant Cell 9:1435)。

	種子の形	子葉の色	種皮の色	さやの形	さやの色	花のつく位置	莖の高さ
対立形質	丸形	黄色	有色	くびれない	緑色	えき生	高い
	しわ形	緑色	白色	くびれる	黄色	頂生	低い
親第一世代 P	丸形	黄色	有色	くびれない	緑色	えき生	高い
雑種第二世代 F ₂	丸形	しわ形	黄色	緑色	有色	白色	くびれない
個体数	5474	1850	6022	2001	705	224	882
分離比	2.96 : 1	3.01 : 1	3.15 : 1	2.95 : 1	2.82 : 1	3.14 : 1	2.84 : 1

メンデルが選んだ対立形質と交雑実験の結果

P: parens ラテン語で親を意味 F: filius ラテン語で子を意味

優劣の法則

メンデルの法則の基本原理

個体を構成する細胞に遺伝子が対になって存在し、それぞれの遺伝子が配偶子に分配され、両親から子へ遺伝物質が運搬される(左図)。

遺伝子座 locus (plural, loci)
遺伝物質上の遺伝子の局在部位

対立形質
ある遺伝子座の異なる遺伝子

一方の遺伝子の効果を隠してしまう対立形質→**優性 dominant**

隠れてしまう対立形質→**劣性 recessive**

黒毛(B)と褐毛(b)の例

- 褐毛の表現型 (phenotype) をもつ動物は遺伝子型 (genotype) bb をもつ。
- 表現型が黒毛の動物は、検定交配や両親の記録などにより遺伝子型はBB か Bb のどちらかである。B_ という表記がよく使われる。

分離の法則

親 BB(黒色) × bb(褐色)
配偶子 B b

F₁ Bb(黒色)
配偶子 1B:1b

F₂ 精子 B b
卵子 B b

BB	Bb
Bb	bb

遺伝子型比 1BB:2Bb:1bb
表現型比 黒色3:褐色1

ホモ接合体の黒毛と褐毛の数とはほぼ同じなので、全体としてのF₂の比率

- ホモ接合体の黒毛BB 1
- ヘテロ接合体の黒毛Bb 2
- ホモ接合体の褐毛bb 1

独立の法則

豚の品種のハンプシャーは体躯の回りに白帯を生じさせる優性遺伝子をもつ。白帯を生じさせる遺伝子をWで、単色を生じさせるこの対立遺伝子はwで示す。褐毛で白帯をもつ豚bbWWを黒毛単色の豚BBwwと交配したとしよう。

F₁ 同士の交配 BbWw × BbWw

遺伝子座ごとに見ると

Bb × Bb	1BB:2Bb:1bb
Ww × Ww	1WW:2Ww:1ww

F₂ 個体

遺伝子型比:2遺伝子座の比のかけ算 (1BB:2Bb:1bb) × (1WW:2Ww:1ww)

1	BBWW	白帯黒毛
2	BbWw	白帯黒毛
1	BBww	単色黒毛
2	BbWw	白帯黒毛
4	BbWw	白帯黒毛
2	Bbww	単色黒毛
1	bbWW	白帯褐毛
2	bbWw	白帯褐毛
1	bbww	単色褐毛

表現型比 9白帯黒毛:3単色黒毛:3白帯褐毛:1単色褐毛

二因子交雑のF₂個体の比の計算
B, 黒色; b, 褐色; W, 白帯; w, 単色

DOBERMAN PINSCHER CLUB OF AMERICA

ドーベルマン・ピンシエル ◆ ドーベルマン犬の正式名称

認められる色は黒色、褐色、青色、淡黄褐色(イザペラ)である。両眼の上部、鼻口部、喉、前胸、四肢ならびに尾の下部に現れる模様はさび状で、輪郭がはっきり見えること。胸部の斑紋は1/2平方インチ以下であること。

遺伝子型	コート・カラー	鼻カラー	隠れた色
<u>BB</u> D	ブラック&タン	黒	-
<u>Bb</u> D	ブラック&タン	黒	茶色
<u>bb</u> D	ブラウン&タン	茶色	-

- B = 被毛を黒(ブラック)にする優性遺伝子
- b = 被毛を茶色(ブラウン)にする劣性遺伝子
- D = 色素を希釈しない優性遺伝子
- d = 色素を希釈する劣性遺伝子

DOBERMAN PINSCHER CLUB OF AMERICA

Doberman Pinscher

ブラック&タン
ブルー
ブラウン&タン
ブルー
フォン

ドーベルマンの毛色－独立の法則

◆ 黒色＝ブラック&タン
◆ 褐色＝ブラウン&タン
脚、鼻口部、眉、ならびに胸部にみられる黄褐色はこの品種に特有の斑紋である

◆ 青色＝ブルー&タン
◆ 淡黄褐色＝フォーン(イザベラ) 薄い栗毛色

二因子交雑 dihybrid cross

毛色を希釈する遺伝子をdで表わし、完全な色を発現する対立遺伝子をDで表わす。
褐色＝bbD_
淡黄褐色＝bbdd

黒色9:褐色3:青色3:淡黄褐色1
・2種類の遺伝子とも **優性-9**
・いずれか一方が **優性-3**
・2種類の遺伝子とも **劣性-1**

共優性の例－メンデルの法則の例外

肉用牛 ショートホーン

親(どちらともホモ接合体) RR(赤毛) x rr(白毛)

配偶子 R r

F₁(優性形質を示すヘテロ接合体) Rr(赤毛) x Rr(赤毛)

配偶子 (1:1比) R r R r

F₂(いろいろな表現型) RR(赤毛) Rr(赤毛) Rr(赤毛) rr(白毛)

F₂比 遺伝子型比 1RR:2Rr:1rr 表現型比 赤毛1:白毛2:白毛1

共優性の例 R, 赤毛遺伝子 r, 白毛遺伝子

どちらの親にも似ていないF₂(粕毛かすけ)が生まれる

F₂は赤毛1:粕毛2:白毛1の割合で出現し、これはメンデルの法則の例外ではなく、むしろ完全優性ではない状態で、共優性という。

血液型の遺伝 = ABO式血液型

表現型	A型		B型		AB型	O型
遺伝子型	AA	AO	BB	BO	AB	OO
	優性ホモ	ヘテロ	優性ホモ	ヘテロ	ヘテロ	劣性ホモ

表現型(phenotype)－外見や表面に現れた形質
遺伝子型(genotype)－遺伝子の構成。

優性の法則
優性遺伝子と劣性遺伝子が対を作ると、優性形質が表現される

分離の法則
親の対になった遺伝子が配偶子形成のとき、必ず分離する

homo＝同じ, hetero＝異なる
ホモは同型接合, **ヘテロ**は異型接合の意味

両親がヘテロのA型同士から生まれる子は？

A型(AO) A型(AO)
精子形成 卵子形成
A O A O

A 父親 O
母親 A
O

AA (A型)	AO (A型)
AO (A型)	OO (O型)

子の遺伝子型の分離比 AA:AO:OO=1:2:1
子の表現型の分離比 A型:O型=3:1

A型(AA)の父とA型(AO)の母の子は？

A型(AA) A型(AO)
精子形成 卵子形成
A A A O

A 父親 A
母親 A
O

AA (A型)	AA (A型)
AO (A型)	AO (A型)

子の遺伝子型の分離比 AA:AO=1:1
子の表現型の分離比 すべてA型

A型(AO)の父とO型(OO)の母の子は？

A型(AO) O型(OO)
精子形成 卵子形成
A O O O

A 父親 O
母親 A
O

AO (A型)	OO (O型)
AO (A型)	OO (O型)

子の遺伝子型の分離比 AO:OO=1:1
子の表現型の分離比 A型:O型=1:1

Rh式血液型

	優性形質	劣性形質
表現型	Rh(+)型	Rh(-)型
遺伝子型	DDまたはDd	dd

Dは優性遺伝子, dは劣性遺伝子。
Rh(-)型は日本人の約1%, 白人の15%

メンデルが牛のショートホーンの毛色変異を知っていたら、一時的にも混合遺伝理論を信じてしまったかも知れない

WHY?

メンデルの法則の拡張—メンデル比の例外

一方の対立遺伝子は他方に対して優性で、そのため表現型と比較するとヘテロ接合体は優性ホモの個体と本質的に識別できない。

この現象は**完全優性 complete dominance**と呼ばれる。

しかし、必ずしもはっきりと優性、劣性というように発現しない場合がある。

1. 遺伝子間相互作用

2. 遺伝子と環境との相互作用

1. 遺伝子間相互作用

① 不完全優性 incomplete dominance

- 1つの遺伝子座にある対立遺伝子が他方の対立遺伝子の発現を完全には阻止しない
 - 鶏の羽色
 - 馬の毛色

② 共優性 codominance

- ある遺伝子座における対立遺伝子が同等に発現する
 - ヒトにおけるABO式血液型
 - ショートホーンの毛色

③ 超優性 overdominance

- ヘテロ接合体 (Aa) が AA や aa といったホモ接合体よりもずっと強くその表現型を発現する

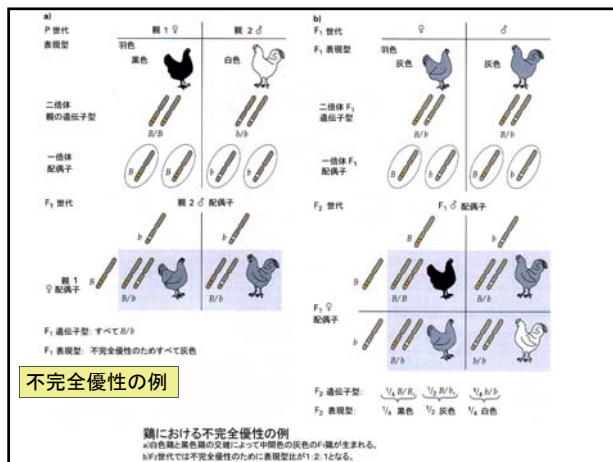
異なる遺伝子座位上にある遺伝子の相互作用

④ 新しい表現型が生じる例 (鶏の鶏冠)

- バラ冠 (R) とマメ冠 (P) 遺伝子の相互作用により、全く異なるクルミ冠 (R/- P/-) が生じる

⑤ 上位性 epistasis エピスタシス

- ある対立遺伝子が、離れたところにある遺伝子座の対立遺伝子の発現に影響する



不完全優性の例

馬における不完全優性の例
希釈遺伝子の作用により、毛色の濃度が決まる。

- 基本的に「月毛」は明るい栗毛の馬で、さらに不完全優性である希釈遺伝子 (D) を受け継いでいる。
- 希釈遺伝子は「栗毛」の馬で通常みられる赤褐色の毛色を黄色またはクリーム色に希釈してしまう。
- 希釈遺伝子がホモであると、極端に希釈された「栗佐目毛」を生じさせる。
- 希釈遺伝子の相互作用によって、3つの毛色、すなわち D/D で「佐目毛」、D/d で「月毛」、d/d で明るい栗毛となる。

表1—ABO血液型の構成				複対立遺伝子と共優性の例	
【表現型】	【頻度】 【日本人平均】	【遺伝子型】	【頻度】 【日本人平均】	赤血球膜にある抗原	血漿（または血清）中の抗体
A型	39%	AA（ホモ接合体） AO（ヘテロ接合体）	8% 31%	A	抗B
B型	22%	BB（ホモ接合体） BO（ヘテロ接合体）	3% 19%	B	抗A
AB型	10%	AB（ヘテロ接合体）	10%	A、B	抗Aも抗Bもない
O型	29%	OO（ホモ接合体）	29%	AもBもない	抗Aと抗B

各血液型の血清	血清中の抗体	各血液型の赤血球			
		O	A	B	AB
O	Anti-A Anti-B				
A	Anti-B				
B	Anti-A				
AB	—				

ヒトABO血液型を示す抗原抗体反応
各血液型の血清と赤血球をそれぞれ混和すると、凝集反応が見られる。これは赤血球表面の抗原と血清中の抗体が免疫反応を起こすためである。

POPULATION	BLOOD GROUP			
	O	A	B	AB
Americans	.289	.409	.132	.080
Asians	.427	.391	.115	.066
Belgian Indians	.931	.063	.004	.001
Chinese	.439	.270	.233	.058
Danes	.423	.434	.101	.042
Fidians (Greenland)	.472	.452	.069	.007
French	.417	.453	.091	.039
Irish	.542	.323	.106	.029
Norwegians	.515	.214	.232	.039
U.S. whites (St. Louis)	.453	.413	.099	.035
U.S. blacks (New York)	.491	.265	.201	.043

Source: From A. E. Mourant, A. C. Kopec, and R. Domaniewska-Schulz, 1978. *The Distribution of the Human Blood Groups*. 2nd ed., London, UK: Oxford University Press.

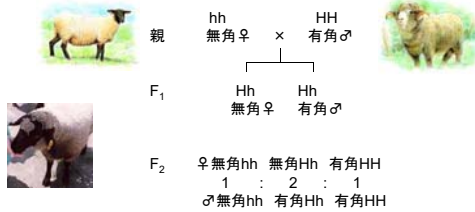
異なる遺伝子座上の遺伝子の相互作用の例

鶏における鶏冠の4型
2つの遺伝子座の遺伝子の優劣性の組合せによって決まる。
a)バラ冠 (R/- p/p); b)クルミ冠 (R/- P/-); c)マメ冠 (r/r P/-); d)単冠 (r/r p/p)

従性遺伝

発現形質が、性によって変更されるような遺伝様式。

たとえば、ヒツジのある系統で、角のない雌と角のある雄との交雑の場合、有角と無角は常染色体上の対立遺伝子H, hによるもので、HHは雌雄共に有角、hhは雌雄共に無角であるが、**Hhは雌では無角、雄では有角**となり、つまり性によってその優劣関係が異なる。



- 1.発現度変異
- 2.多面作用
- 3.不完全浸透

発現度—その形質の発現に見られる差異
浸透度—その形質が発現する割合

1. 発現度変異 variable expressivity

生物個体のそれぞれの細胞に存在している1対の対立遺伝子が互いに異なった発現をする場合、それらは**発現度変異**を示しているという。



〈例〉ヒマラヤ・ウサギ、シャムネコの毛色

発現度変異



尾の先端、耳、四肢は黒ずんだ色をしているが、他の毛の色は一樣に白っぽい色をしている。

〈その理由〉皮膚のすべての細胞は毛色に関して同じ対立遺伝子を持っているが、発育過程における体のそれぞれの部分の体温が毛の発色に影響する。

尾の先端、鼻先、耳、四肢 < 体の中心部

体温はやや低い
毛はより黒ずむ

体温は高い

(温度感受性型のチロシナーゼ tyrosinase の産生に関与)

遺伝子と環境との相互作用

・温度

発現度変異

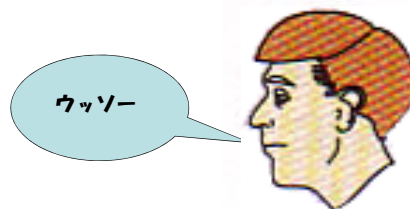


尾の先端、鼻先、耳、四肢は体の主な部分よりも概して体温が低いので、それらの場所において発生した毛はより黒ずむ。



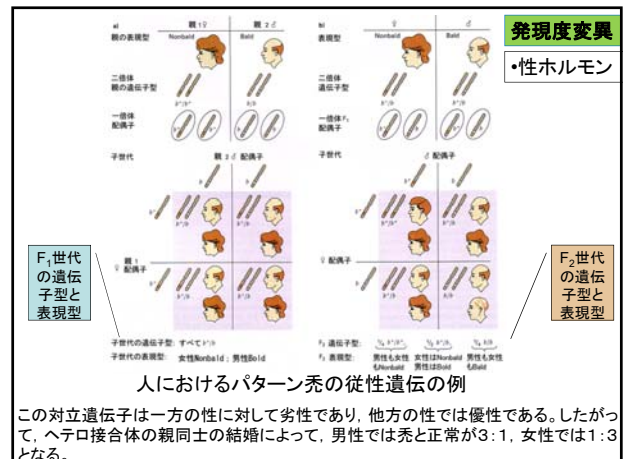
異なる温度で飼育したヒマラヤ・ウサギの斑紋形成

発現度変異



これって遺伝するの????

遺伝子作用に対する性の影響



発現度変異

遺伝病での発現度変異の現れ方

同一家系の(同じ変異アリルを継承している)患者でも、重篤度や発症部位が異なる場合がある。

《例》 マルファン症候群を引き起こすfibrillin 遺伝子の変異はある家系において眼の異常を引き起こし、他の家系では心臓の異常を引き起こす。

極端な例では、非浸透を示す場合もある。

マルファン症候群とは、常染色体優性遺伝病。細胞間接着因子(フィブリンと弾性線維)の先天異常症。

発現度変異

メインクーンに比較的良好に見られる遺伝性の疾患

発現度変異があるため、全く臨床的な兆候が見られない場合から、激しい症状まで様々である。

心雑音を持ったり心臓発作を起こす

- 拡大型心筋症 (HCM: hypertrophic cardiomyopathy)
- 常染色体優性遺伝
- 股関節形成不全

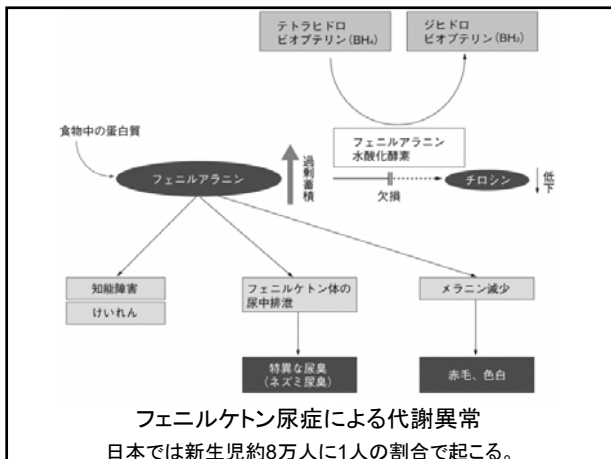
2. 多面作用(多面発現) pleiotropy

1つの遺伝子によって2つ以上の形質を発現すること。

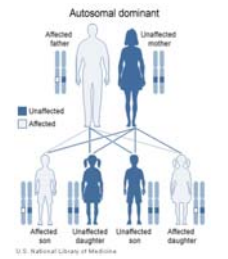
メンデルが研究した遺伝子は1つの特徴(すなわち豆の色、形など)のみに影響を及ぼすのに対して、動物の多くの遺伝子は、1つの遺伝子が表現型に関して多種多様の作用をする現象。

多面作用は、病気の原因となる対立遺伝子を保有している人にとりわけ顕著である。

例: 馬の毛色と致死性(前述)
ヤギにおける角性と間性
ヒトにおけるフェニルケトン尿症(Phenylketonuria, PKU)
Pax3遺伝子: ワールデンブルグ症候群I型の難聴と部分白皮症
RET遺伝子: ヒルシュスブルグ病と多発性内分泌腫瘍症



ワールデンブルグ症候群



程度の差はあれ難聴、神経堤由来細胞の小さな欠陥、そして染色体異常を特徴とする遺伝子疾患による症候群



PAX3遺伝子による異常
難聴と部分白皮症

左右の虹彩の色が異なる

常染色体優性遺伝

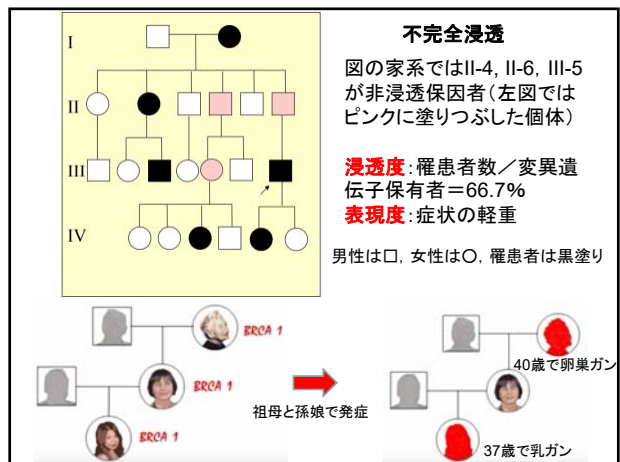
4万人に1人の割合で起こり、先天性難聴の2~5%がこの病気によるもの

3. 不完全浸透 incomplete penetrance

病気の原因遺伝子（優性遺伝子は1コピー、劣性遺伝子では2コピー）が個体に存在しても必ずしも発病しなかったり、不完全な変化しか起こさない場合を**不完全浸透**という。

その要因は遺伝的・環境的影響の相互作用の結果である。

例：ヒトや家畜における多指症
BRCA1変異遺伝子によるガン



遺伝子の発現

- 優性遺伝子は、2本1対の染色体のどちらか一方にあるだけで発現する。
- 劣性遺伝子は、2本1対の染色体の両方になければ発現しない。

遺伝性疾患の例

遺伝子	優性	劣性
非X連鎖	・マルファン症候群 ・ハンチントン病	・囊胞性線維症
X連鎖	・家族性くる病 ・遺伝性腎炎	・赤緑色盲 ・血友病

- ・遺伝子の中には**浸透度が不完全**なもの、すなわち発現に必要な遺伝子コピー数（優性遺伝子は1コピー、劣性遺伝子では2コピー）が存在しても必ずしも変化を引き起こさなかったり、
- ・**表現度に変異**があるため、全く臨床的な兆候が見られない場合から、激しい症状まで様々である。

【十分理解しておくべきこと】