

'22

推薦

# 小論文 1

(医学部医学科)

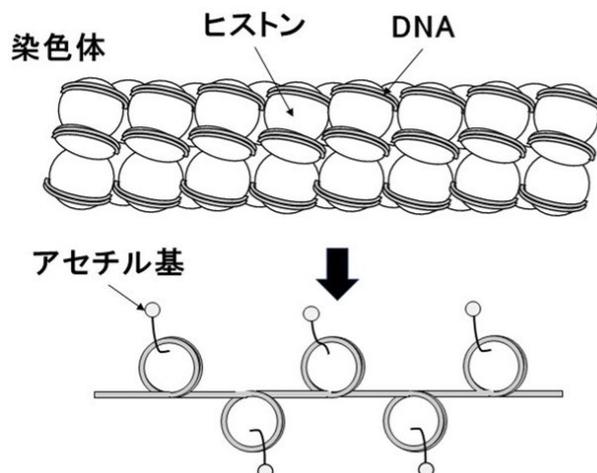
## 注 意 事 項

1. 試験開始の合図があるまで、この問題冊子を開いてはいけません。
2. 問題冊子は1冊(9頁)、解答用紙は2枚、下書用紙は2枚です。落丁、乱丁、印刷不鮮明の箇所等があった場合には申し出てください。
3. 氏名と受験番号は解答用紙の所定の欄に記入してください。
4. 解答は日本語で指定の解答用紙に横書きで記入してください。
5. 解答用紙は持ち帰ってはいけません。
6. 問題冊子と下書用紙は持ち帰ってください。

## エピジェネティックな遺伝について

遺伝子発現の調節に、転写調節物質が直接かかわらない場合もある。一卵性双生児は同じ塩基配列の遺伝子をもつため形質も同じになるはずであるが、ひとりが健康で、もうひとりが病気になる場合がある。その原因を調べたところ、同一の遺伝子でもはたしている場合とはたしていない場合があることが解明された。片方には、ヒストン（核の中にある蛋白質）にメチル基（ $\text{CH}_3$ -）やアセチル基（ $\text{CH}_3\text{CO}$ -）が結合していたり、DNAの特定のシトシンにメチル基などが結合していた。そして、これらの化学修飾は後天的に変化し、遺伝子の転写に影響を与えていることがわかった。さらに、この後天的な化学修飾は子孫に伝えられていることも判明した。このようなDNAの塩基配列の変化によらない遺伝は「エピジェネティックな遺伝」と呼ばれる。

右上図のように、DNAはヒストンという蛋白質に巻き付いて染色体となり核内に収納されている。例えば、ヒストンにアセチル基がつくと、その構造がゆるみ、DNAが転写されやすくなる（右下図）。この化学修飾は後天的におこり、子孫にも伝わる。



上記の内容を参考にして、以下の文章を読んで、問1～問7に答えなさい。

最初に発見されたエピジェネティックな修飾はDNAメチル化である。メチル化とは、メチル基を他の化学物質、この場合はDNAに付加することを意味する。1個のメチル基はとても小さい。たったひとつの炭素原子に三つの水素原子がついただけである。それぞれの原子は異なった重さを持っており、化学者は原子や分子を「分子量」で表す。塩基対の平均の分子量は、だいたい600Da（Daはダルトンと読み、分子量で使われる単位のこと）になる。メチル基1個の重さはたった15Daである。メチル基（ $-\text{CH}_3$ ）がひとつ付加されたとしても、塩基対の重さはたった2.5%増えるにすぎない。大きさとして、だいたいテニスボールにブドウをくっつけるような感じである。

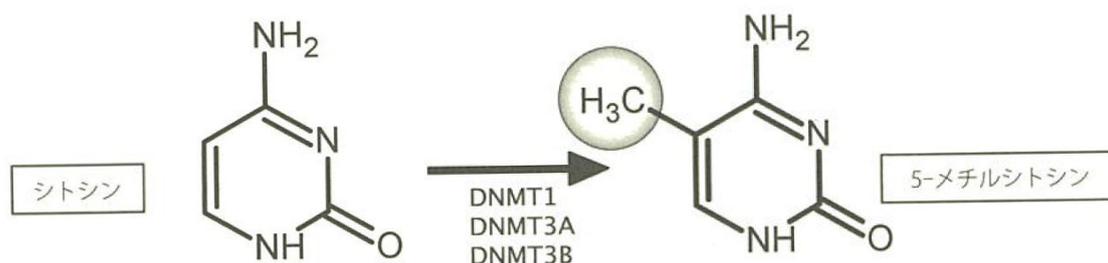


図1 DNA塩基のシトシンと、エピジェネティックな修飾が付加された、5-メチルシトシンの化学構造

図1はDNAメチル化が化学的にどのように見えるかを示している。図の左に示されている塩基はシトシンである。シトシンは、四つのDNA塩基の中で唯一メチル化される塩基であり、その結果5-メチルシトシンが形成される。この頭の「5」は、メチル基が付加される環の中の炭素の位置を示しており、メチル基が5個つけられているという意味ではない。私たちヒトを含む多くの生物の細胞では、このメチル化の反応は、DNMT1、DNMT3A、DNMT3Bと呼ばれる三つの酵素の中のいずれかによって行われる。DNMTは、DNAメチル化酵素 (DNA methyltransferase)を表している。DNMTは、エピジェネティック情報の「書き手」(エピジェネティックな化学修飾をつくり出す酵素)のひとつである。たいていの場合、これらの酵素はCの直後にG (グアニン) が来たときだけ、そのCにメチル基を付加する。このように後ろにGが続くCはCpGと表記する。

このCpGメチル化はエピジェネティックな修飾であり、エピジェネティック・マークといってもよい。この化学基はDNA上につけられたものだが、遺伝的な配列を変えているわけではない。Cは変えられたというよりもむしろ装飾を施されたと考えた方がいい。

1980年代初め頃、哺乳動物の細胞にDNAを導入する実験が行われ、DNAにあらかじめつけられたメチル化の程度によって、転写されるRNAの量が変化することが示された。付加するDNAメチル基の量が多ければ多いほど、転写量が減少したのである。言い換えると、高レベルのDNAメチル化は、遺伝子のスイッチがオフにされた状態と相関することがわかった。しかし、外から細胞に導入した遺伝子ではなく、核の中に存在する通常の遺伝子にとって、DNAメチル化がどれだけ重要なのかは明らかにされなかった。

哺乳動物細胞におけるメチル化の重要性は、エイドリアン・バードの研究室によ

る重要な研究で初めて明らかにされた。1985年、エイドリアン・バードはきわめて重要な論文を「セル」誌に発表した。彼はその論文の中で、多くのCpG配列はDNA上にランダムに散らばっているわけではなく、遺伝子の上流部分に存在し、遺伝子の転写を調節するプロモーターと呼ばれる領域に集中して存在していることを明らかにした。このプロモーター領域には転写複合体が結合し、そのすぐ下流からDNAの転写を開始してRNAをつくる。CpG配列が高頻度に存在しているゲノム領域は、一般にCpGアイランドと呼ばれている。

タンパク質をコードする遺伝子の約60%では、CpGアイランドの中にそのプロモーターが存在している。これらの遺伝子が活発に転写されているとき、CpGアイランドのメチル化レベルは低くなっている。また、遺伝子のスイッチがオフになっている場合に限って、CpGアイランドが高度にメチル化されている傾向が見られる。異なる細胞種では遺伝子発現パターンも異なっており、当然ながら、それぞれのCpGアイランドにおけるメチル化の有無も異なっている。

この相関関係にどのような意味があるのかについては、かなり長い間議論が交わされた。よくある(1)「卵が先か、ニワトリが先か」という議論である。ひとつの解釈は、DNAメチル化は基本的に過去を反映した修飾であり、遺伝子が何らかのメカニズムで抑制されるとDNAがメチル化される、というものである。このモデルでは、DNAメチル化は単に遺伝子抑制の下流に位置する結果にすぎない。もうひとつの解釈は、CpGアイランドがメチル化されると、そのメチル化自身が遺伝子のスイッチをオフにするというものである。このモデルでは、エピジェネティックな修飾が、実際に遺伝子発現の変化を引き起こす原因となる。いまでもたまたま、同分野の研究室間で原因か結果かを議論するときがあるが、この分野の大多数の研究者は、エイドリアン・バードの論文から現在までの四半世紀の間に出された数多くの結果は、DNAメチル化が原因であるとする後者のモデルを支持するものだと信じている。ほとんどの状況において、遺伝子の転写開始点付近に存在するCpGのメチル化は、その遺伝子のスイッチをオフにする。

エイドリアン・バードは、DNAメチル化がどのように遺伝子のスイッチをオフにするのかについて研究を続けた。彼は、DNAがメチル化されると、MeCP2 (**Methyl CpG binding protein 2**)と呼ばれるタンパク質が結合することを明らかにした。面白いことに、このタンパク質はメチル化されていないCpGには結合しない。図1を改めて見て、メチル化されたシトシンと、メチル化されていないシトシンがどれだけ似ているか考えてみると、これらの違いを識別できるということとはとても驚きである。先に、DNAにメチル基を付加する酵素をエピジェネティック・コードの書き手だと表現した。MeCP2の場合はDNAに何の修飾も付加しない。その役割は、

DNA上の修飾を読み取ることである。それゆえ、MeCP2はエピジェネティック・コードの「読み手」のひとつであるといえる。

いったんMeCP2が遺伝子プロモーター上の5-メチルシトシンに結合すると、さまざまなことを実行する。まず、遺伝子のスイッチをオフにするのを手伝う別のタンパク質を呼び寄せる。また、転写装置が遺伝子のプロモーターに結合するのを阻止して、転写を妨げる。高度にメチル化された遺伝子やプロモーター領域へのMeCP2の結合は、その染色体領域をほぼ永久にシャットダウンする引き金になっているように見える。その結果、DNAは信じられないくらい堅く巻き上げられ、転写装置はRNAコピーをつくるために塩基対に接近することができなくなる。

これが、DNAメチル化が重要であるというひとつの理由である。老人の脳の中で85年も生き続けている神経細胞を思い出してほしい。DNAメチル化は、80年以上の間ある特定のゲノム領域を堅く凝縮させ、それによって神経細胞は、本来の機能と関係のない遺伝子の発現を完全に抑えたままにしている。それゆえ、私たちの脳の細胞は決してヘモグロビンや消化酵素をつくることはない。

しかし、他の状況ではどうだろう。たとえば、皮膚の幹細胞はとても頻繁に分裂しているが、作り出すのは常に新しい皮膚細胞だけで、たとえば骨のような別の種類の細胞をつくり出すことはない。この場合、DNAメチル化のパターンは、母細胞から娘細胞に受けつがれている。DNA二重らせんが二つの鎖に分けられる際、塩基対の原則に従ってそれぞれの鎖がコピーされる。図2は、CpGのCがメチル化されているDNA領域が複製される際、実際に起きていることを説明している。CpG配列の片方の鎖だけがメチル化されているとき、DNMT1はそのCpG配列を認識できる。この不均衡な状態を見つけたDNMT1は、新しくコピーされた鎖の「失われた」メチル基を入れ戻す。最終的に、娘細胞は親細胞と同じDNAメチル化パターンを持つことになる。その結果、親細胞と同じ遺伝子の発現を抑制し、(2) 皮膚細胞は皮膚細胞のままでいられるのだ。

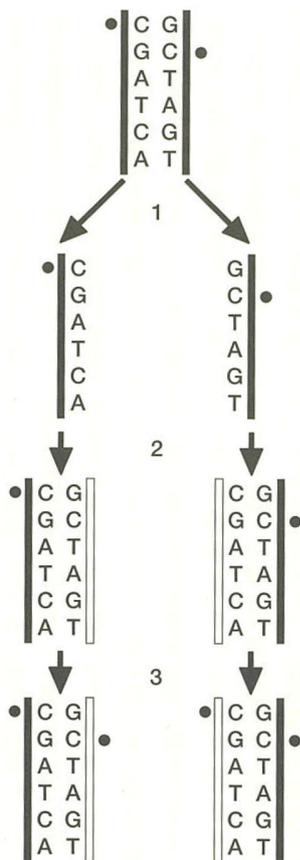


図2 DNAが複製される際、DNAメチル化のパターンがどのように保存されるかを示す。メチル基は黒丸(●)で示す。

エピジェネティクスは、研究者たちがまるで予想もしていなかったところに突然現れることがよくある。ここ数年で最も興味深い例のひとつは、DNAメチル化を読み取るタンパク質であるMeCP2に関する話に違いない。数年前、いまでこそその信憑性は失われているが、MMRワクチン(三種混合ワクチン)が自閉症の原因になるという説が注目され、一般のメディアでも頻繁に取り上げられていた。イギリスで評判の高い新聞社は、とても可哀想な幼い少女の話を詳しく紙面に取り上げた。その少女は、発育状態を調べる乳児期検診において、初めのうち何の問題も見つからなかった。ところが、最初の誕生日を迎える少し前、MMRの皮下注射を受けた後に状況が悪化し、それまでに身につけた能力のほとんどを失ってしまったのだ。新聞記者が彼女の記事を書いた頃、その少女は4歳近くになっていたが、その記者は、そのときの少女の様子をこれまで見てきた中で最も深刻な自閉症の症状のように説明していた。彼女は言葉を話せず、重度の学習障害があり、身体動作は限られ、反復した動作が多く見られる。たとえば食べ物に手を伸ばすというような目的を持った手の動きはほとんどできない様子だった。このような重度の身体的障害が現れたことは、彼女自身にとっても彼女の家族にとっても悲劇以外の何ものでもなかった。

しかし、もし神経遺伝学の知識を多少でも持っている読者がこの記事を読んだとしたら、すぐに二つのおかしな点に気づくに違いない。まずひとつ目は、女の子がそのような重度の自閉症の症状を示すというのは、まったくないことではないが、かなり珍しいという点である。このような症状は男の子の方でもっと一般的に見られる。二つ目は、初期に見られた正常な発達と、その後に症状が現れる時期やその症状の特徴が、レット症候群と呼ばれるまれな遺伝病と酷似しているという点である。MMRワクチンを接種されるようなタイミングで、レット症候群や多くの自閉症の症状が現れ始めるというのは、単に偶然の一致にすぎない。

ところで、この話のどこにエピジェネティクスが関与しているのだろうか? 1999年、メリーランドのハワード・ヒューズ医学研究所の著名な神経遺伝学者、ヒューダ・ゾービが率いるグループは、大部分のレット症候群は、メチル化DNAの読み手をコードするMeCP2遺伝子の変異が原因で起きることを明らかにした。この病気の子どもはMeCP2遺伝子に変異を持ち、機能を持ったMeCP2タンパク質をつくることができない。彼らの細胞は、DNAを正しくメチル化することはできるが、このエピジェネティック・コードを適切に読み取ることができないのである。

MeCP2遺伝子変異を持つ子どもの重篤な臨床症状は、エピジェネティック・コードを正しく読み取ることがいかに重要かを私たちに教えてくれる。しかし、同時にまた別のことも示唆している。レット症候群を患う女の子では、すべての組織が同じように影響を受けるわけではない。つまり、MeCP2が関与するエピジェネティッ

ク経路は、一部の組織において特に重要な役割を果たしていると考えられる。レット症候群の女の子が重度の知的障害を持つことから、一定量のMeCP2タンパク質は、脳の機能に重要だということが推測できる。一方この遺伝病の子どもたちは、肝臓や腎臓といった他の組織はほとんど影響を受けていないように見える。この事実から、MeCP2の機能はこれらの臓器ではそれほど重要ではないということが示唆される。これらの臓器では、DNAメチル化自体あまり重要な役割を果たしていないのかもしれない。あるいは、DNAメチル化というエピジェネティック・コードを読み取ることが可能な、MeCP2とは別のタンパク質を発現しているのかもしれない。

レット症候群の症状で最も深刻なのは、この病気で一般的に見られる重度の知的障害である。一度知的障害という形で現れた神経発生上の問題がもとに戻るのかどうか、もちろん誰ひとりとして知る人はいなかったが、ふつうの感覚として、楽観視できるようなものではなかった。エイドリアン・バードは、この話でもまた重要な貢献をした人物のひとりであった。2007年、彼は「サイエンス」誌に驚くべき論文を発表した。その論文の中で、彼と彼の共同研究者は、マウスをモデルに使った実験で、レット症候群の症状が回復可能であることを示したのである。

エイドリアン・バードと彼の共同研究者は、MeCP2遺伝子が不活性化されたマウスをつくり出した。これらのマウスは重度の神経症状を引き起こし、大人になってもふつうのマウスのような行動はほとんどしない。もしふつうのマウスを白い大きな箱の中に入れたら、そのマウスはすぐに周囲を探索し始める。家の中で壁際に沿って走りまわっているように、箱の中を頻繁に動きまわり、箱の端の方に行き、箱の外を見ようとして後ろ足で立ち上がったたりする。MeCP2遺伝子の変異を持ったマウスはこのような行動はほとんどせず、白い大きな箱の中央に置かれたら、ずっと大人しく真ん中に留まる傾向がある。

エイドリアン・バードがMeCP2遺伝子変異を持つマウスをつくったとき、彼はそのマウスをさらに遺伝的に操作して、正常なMeCP2遺伝子のコピーも別に持たせた。ただし、この正常なMeCP2遺伝子は、マウスの細胞の中ではスイッチが入らないように制御されている。この実験の実に巧妙なところは、マウスにある無害な化合物を与えると、この正常なMeCP2遺伝子が活性化されるという仕掛けである。この実験系によって、実験者はMeCP2が細胞内にはない状態で最初にマウスを発生させて、その後適当なタイミングを見計らってMeCP2遺伝子のスイッチをオンにできるのである。

MeCP2遺伝子のスイッチを入れた結果は驚くべきものだった。以前は白い箱の真ん中に座っていたマウスが、正常なマウスがするような周囲の探索行動をするマウスに突如変わったのである。このマウスの様子は、YouTubeで見ることができる。

その映像にはエイドリアン・バードのインタビューもつけられていて、その中で彼は、こんな劇的な実験結果はまったく予想していなかった、と正直に告白している。

複雑な神経疾患であっても、それに対処する新しい治療法が見つかるかもしれないという希望を与えてくれたという意味において、この実験の重要性ははかり知れない。この論文が発表される以前は、一度複雑な神経疾患が発症したら、それをもとに戻すのは不可能だと考えられていた。子宮の中や乳児期初期といった発生段階の時期に起こった症状の場合は、特にその回復は難しいと考えられていた。哺乳動物における初期発生期は、脳がその後一生使い続けるたくさんの結合や構造をつくるのに重要な時期である。*MeCP2*遺伝子の変異マウスを使った実験によれば、レット症候群においては、(A)

(ネッサ・キャリー『エピジェネティクス革命』中山潤一訳、丸善出版、2015年一部改変して引用)

問1 DNAメチル化とはどのような現象か。遺伝子のはたらきに与える影響の仕組みがわかるように説明しなさい。

問2 下線(1)の「卵が先か、ニワトリが先か」という議論について、この文章において「卵」や「ニワトリ」に相当するものは何か。

問3 下線(2)について、なぜ「皮膚細胞は皮膚細胞のままでいられる」のか。親細胞の性質が決まる仕組みと、その性質が娘細胞に伝わる仕組みが分かるように説明しなさい。

問4 *MeCP2* 遺伝子変異を持つレット症候群では、なぜ肝臓や腎臓の症状が出現しないのか。文中で推測されている2つの可能性も含めて説明しなさい。

問5 マウスを使った実験の結果について説明し、実験結果から推測されるレット症候群の症状が現れる機序について述べよ。

問6 以下の①と②の情報が得られた場合、どのように糖尿病の発症予防に応用できるか、あなたの意見を述べよ。

① Aというタンパク質の量が減少している人は、将来、糖尿病を発症する可能性が高い。

② Aというタンパク質をコードしている遺伝子(A遺伝子)の発現はDNAメチル化で制御されている。

問7 *MeCP2* 遺伝子変異を持つレット症候群にどのような治療法が可能であると考えられるか。前提となる仮定も含め、空欄(A)に当てはまるように、あなたの考えを述べよ。答えは1文でなくてもよい。

(以下 余白)