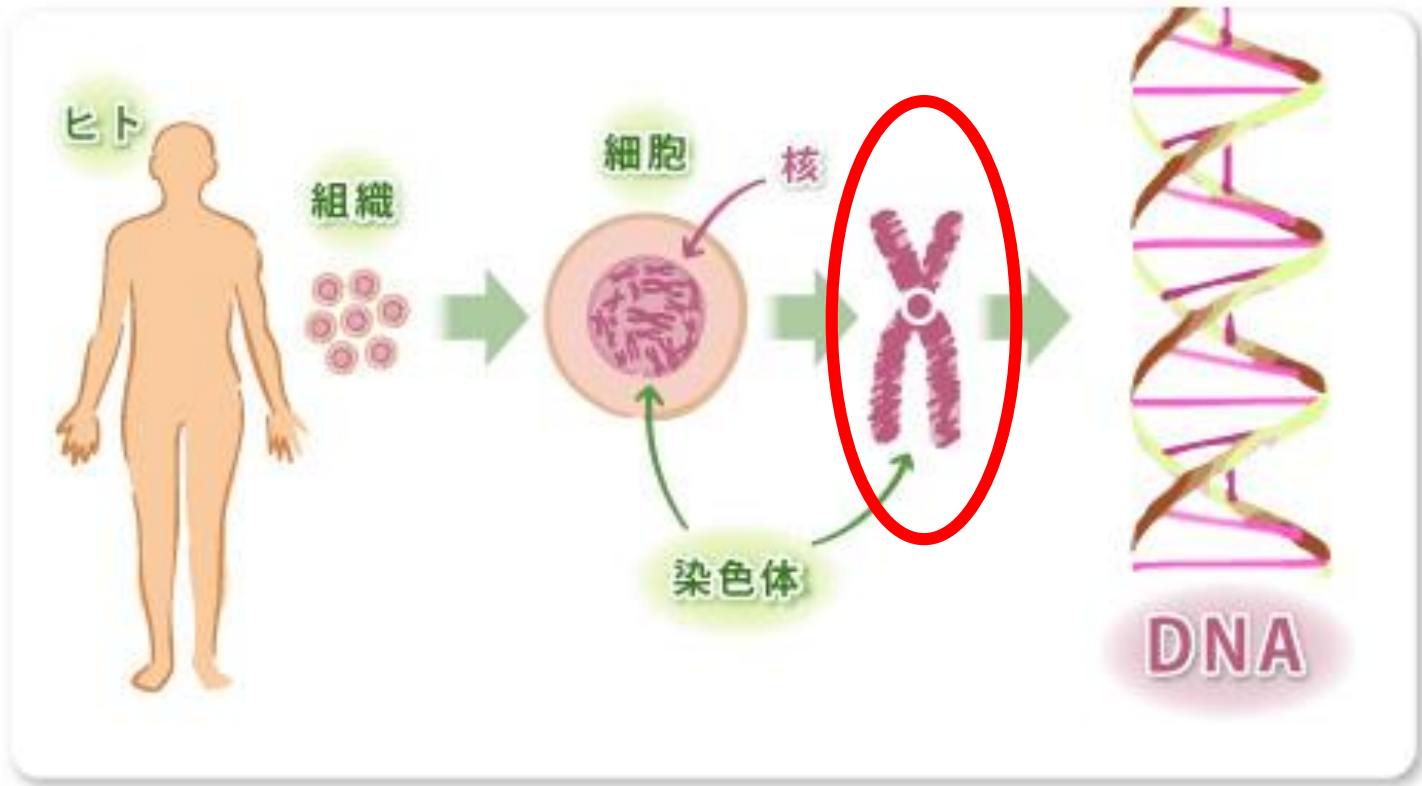
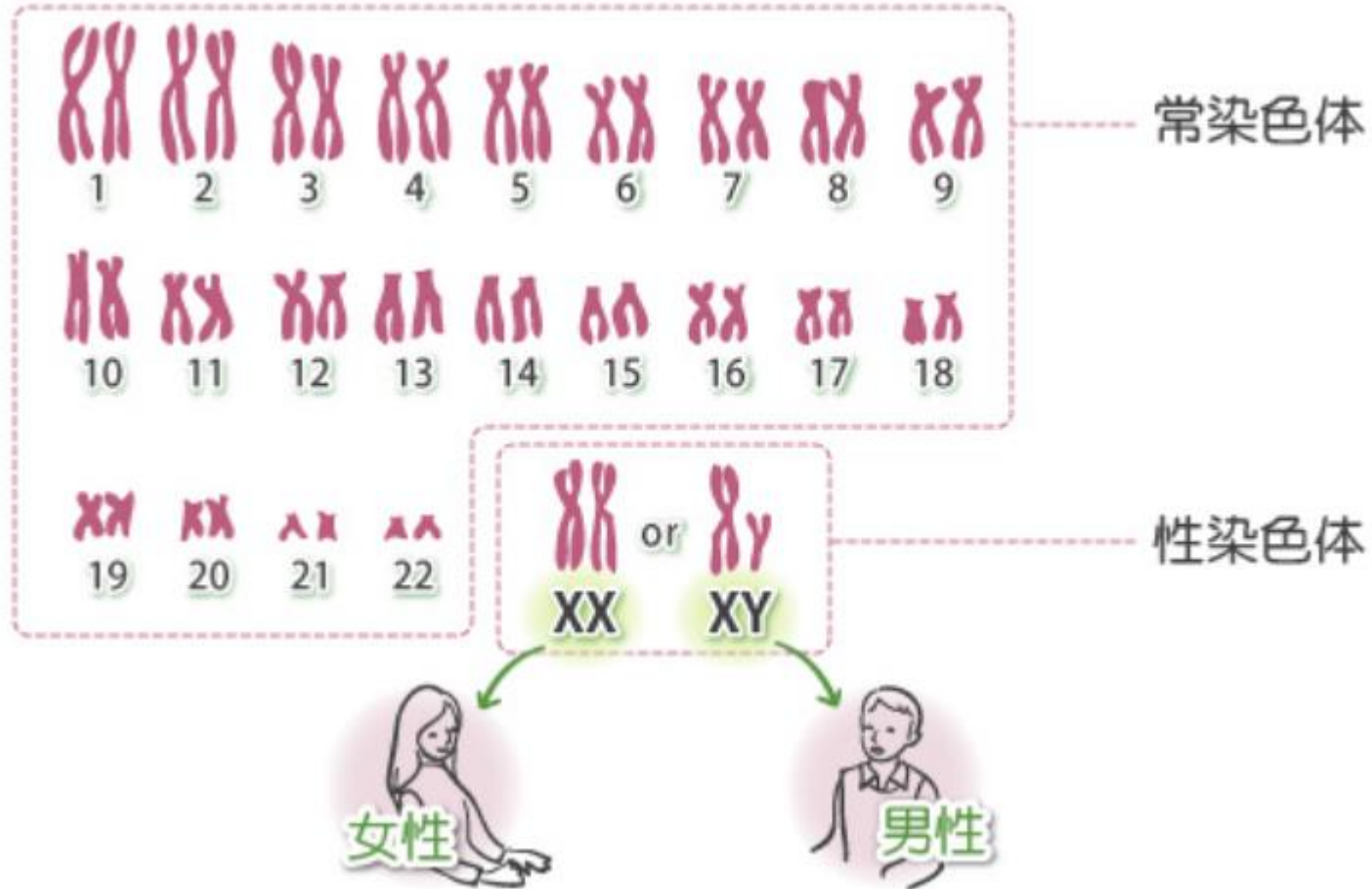


ヒトの遺伝子

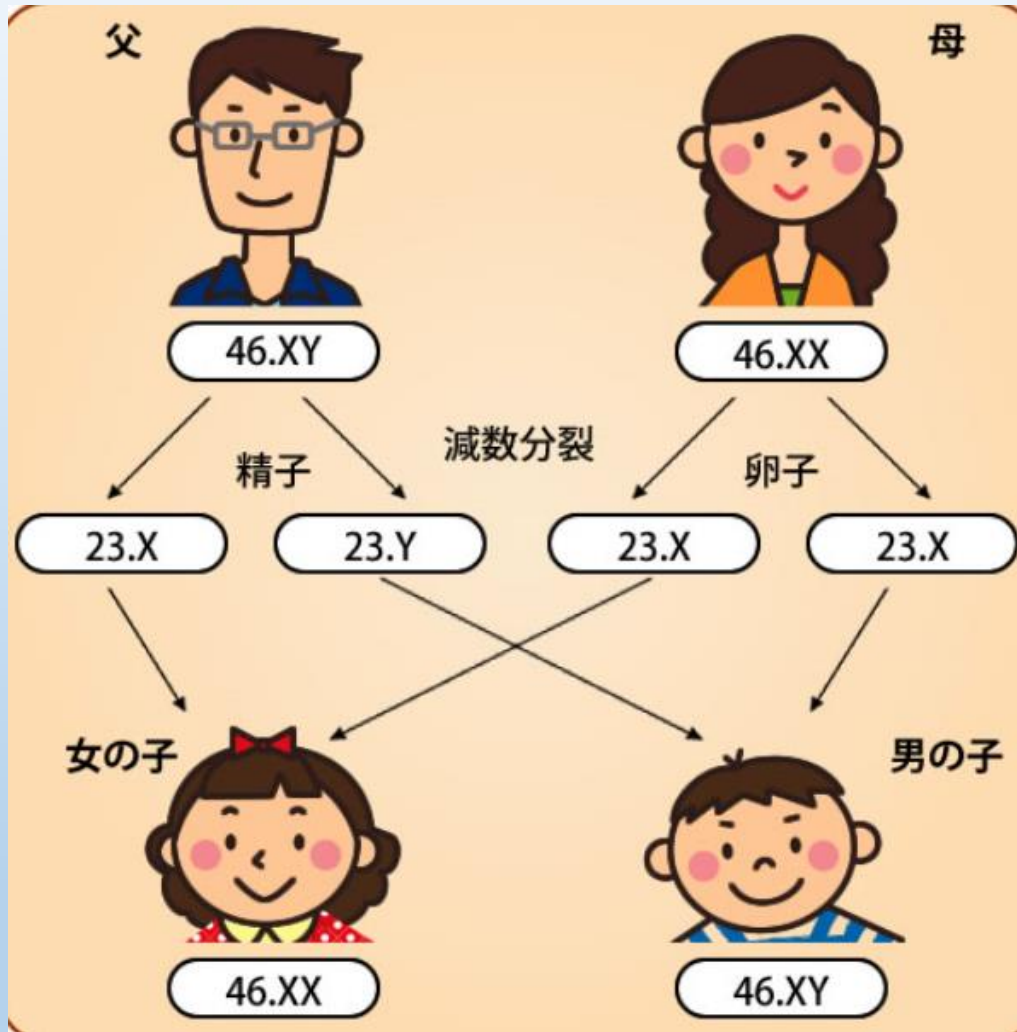


ヒトの細胞にある 23 組の染色体



父親と母親から半分ずつ(23個)の染色体をもらうこと → 遺伝する、ということ

遺伝するということ

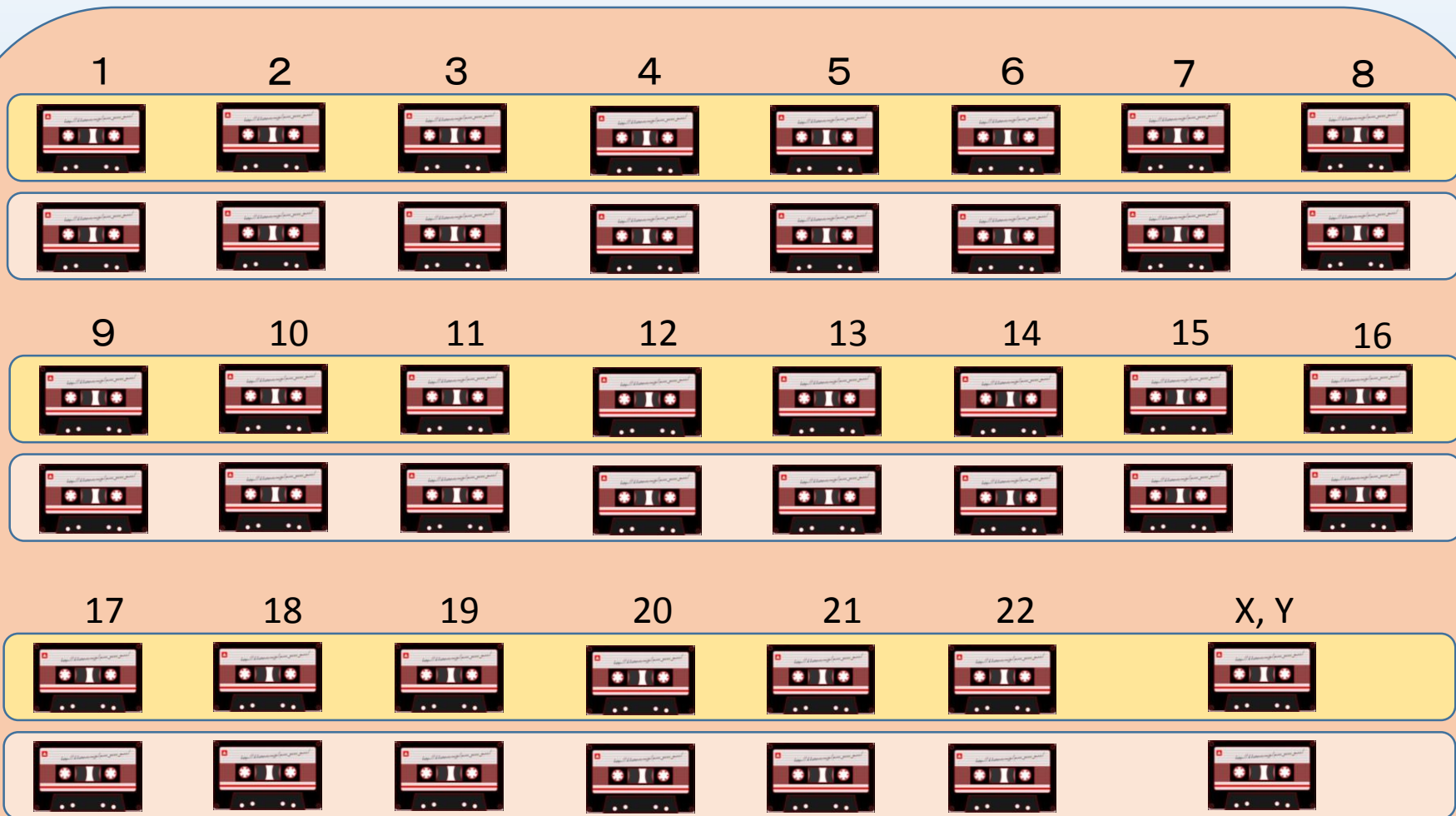


染色体



お父様 と お母様 からの遺伝 → 染色体をもらう

細胞



核の中

父親から

母親から

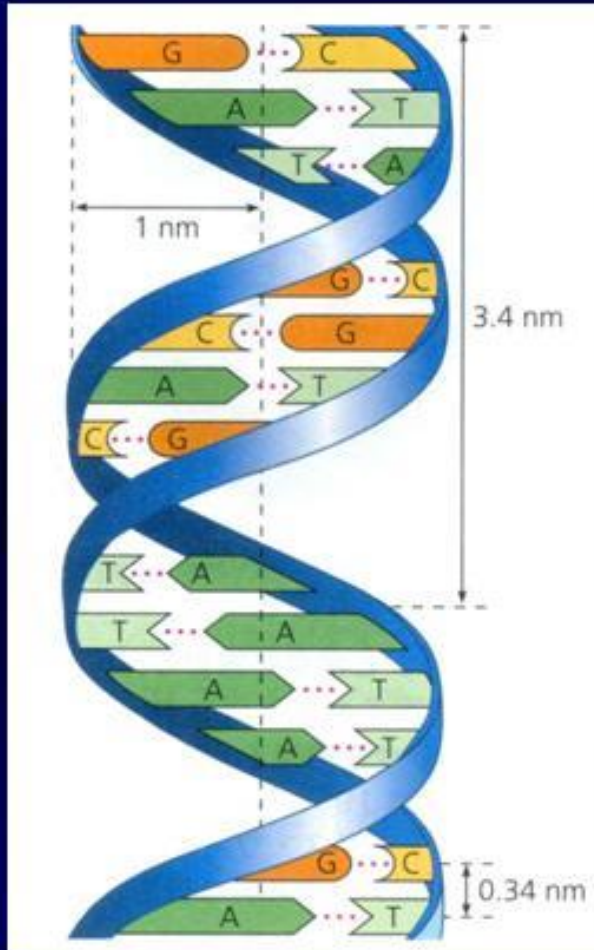


染色体の中の

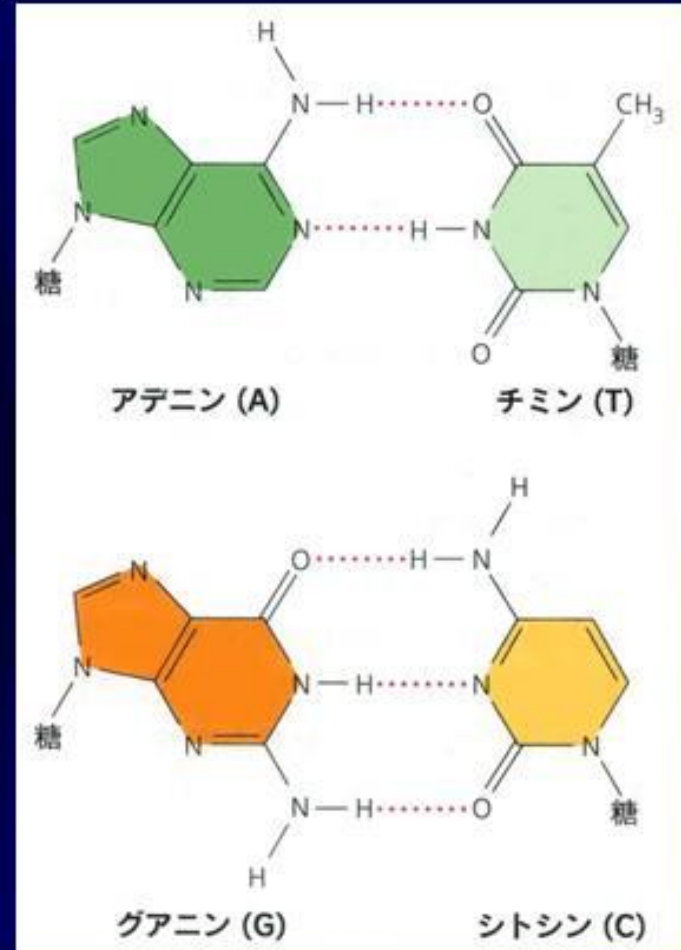
DNA

DNAの構造

「キャンベル生物学」



二重らせん



塩基対



一つの細胞のDNAをすべて一本にすると 約2メートルになる

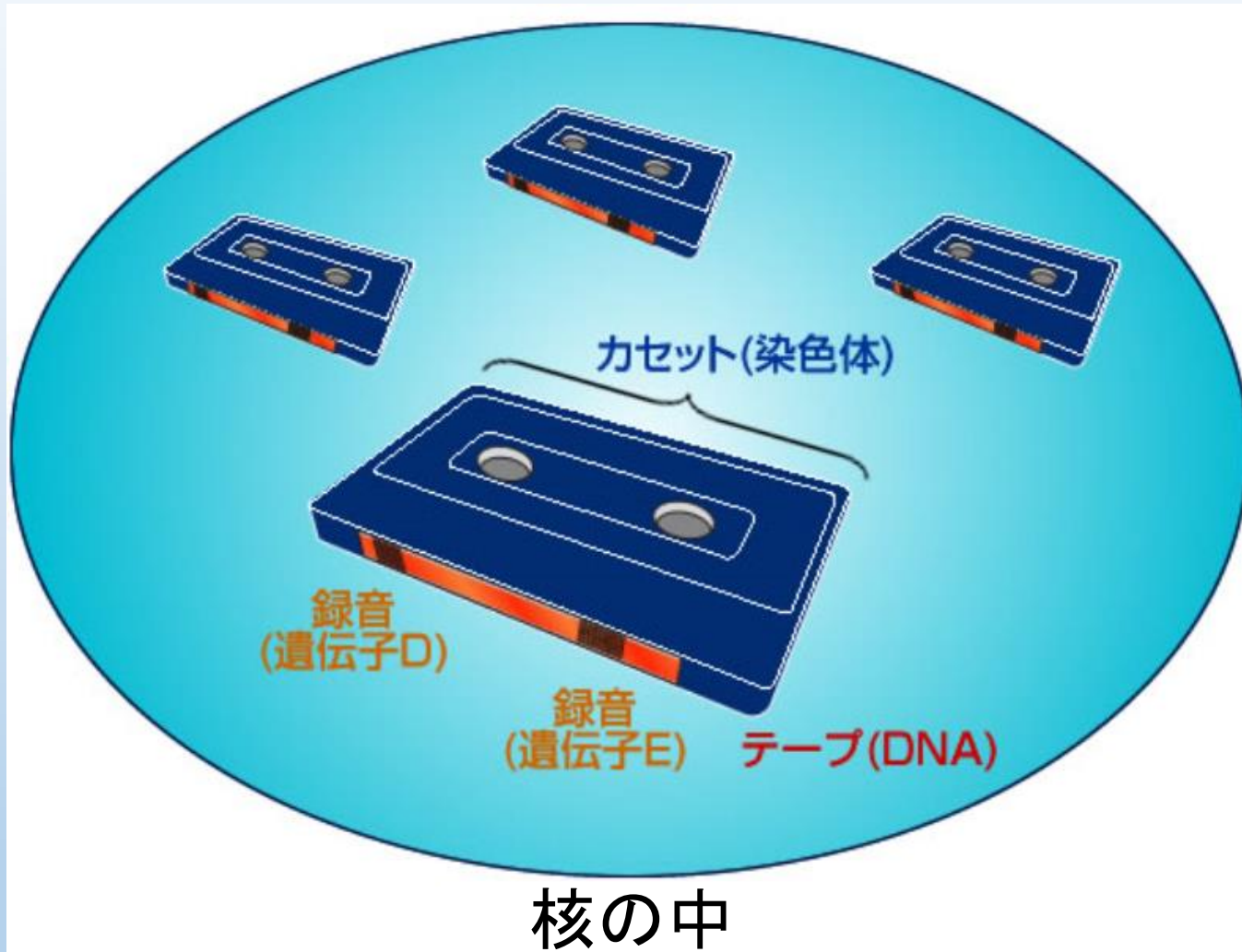
遺伝子（従来の定義）

- 遺伝子はDNA中の「タンパク質をコードする領域」



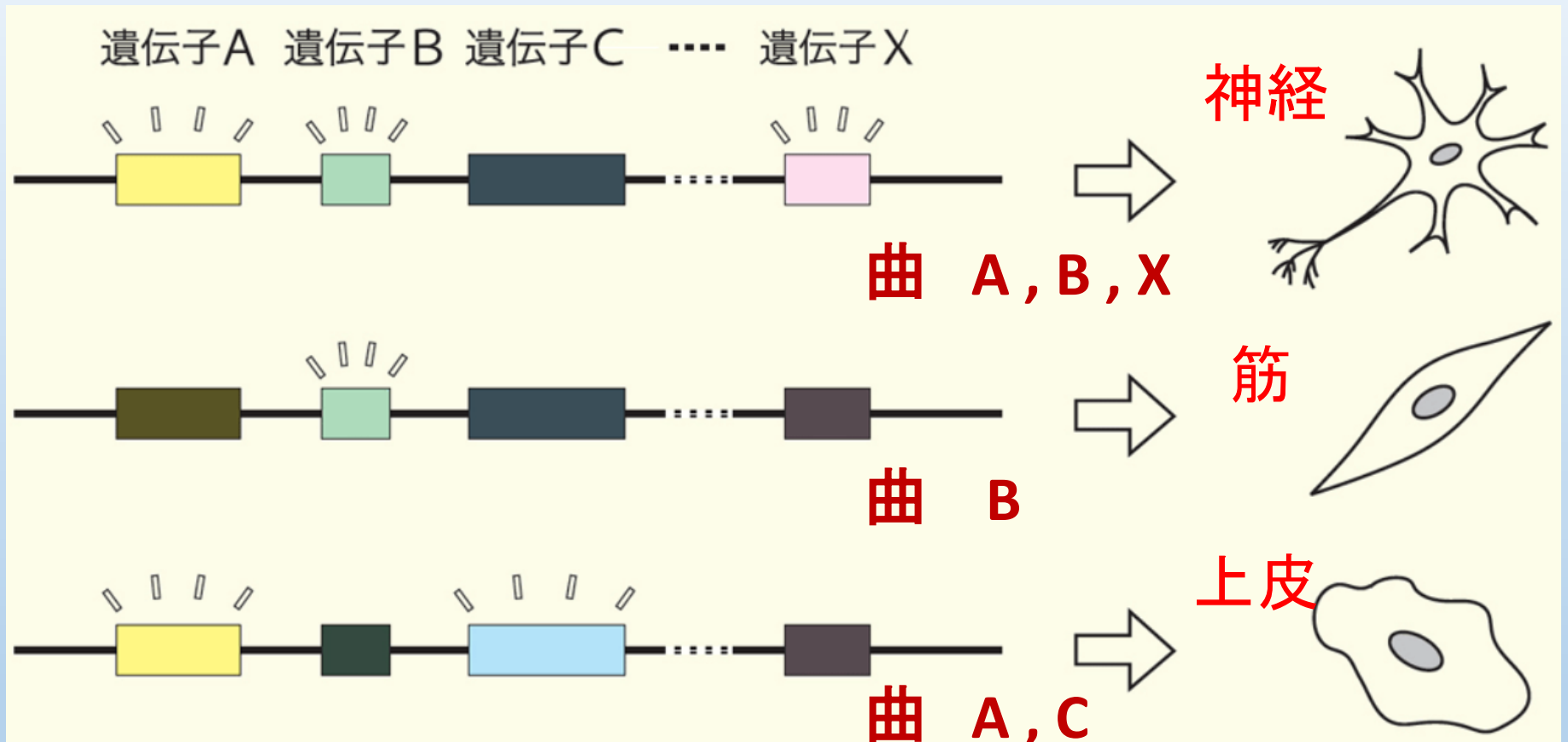
遺伝子というのは本来「タンパク質の設計図」

タンパク質のアミノ酸配列を記述していない部分の塩基配列は遺伝子とは言いません。



録音されている曲が 遺伝子

体中のどの細胞も 同じ DNA を持っています。



でも、違った遺伝子が発現することで異なった細胞になる。

この曲に、間違いが起きる

これが遺伝子の異常

産まれて、歳を重ねるに従って異常ができてくる

だから、遺伝子の異常は遺伝するわけではない

遺伝子が機能を発揮するとき



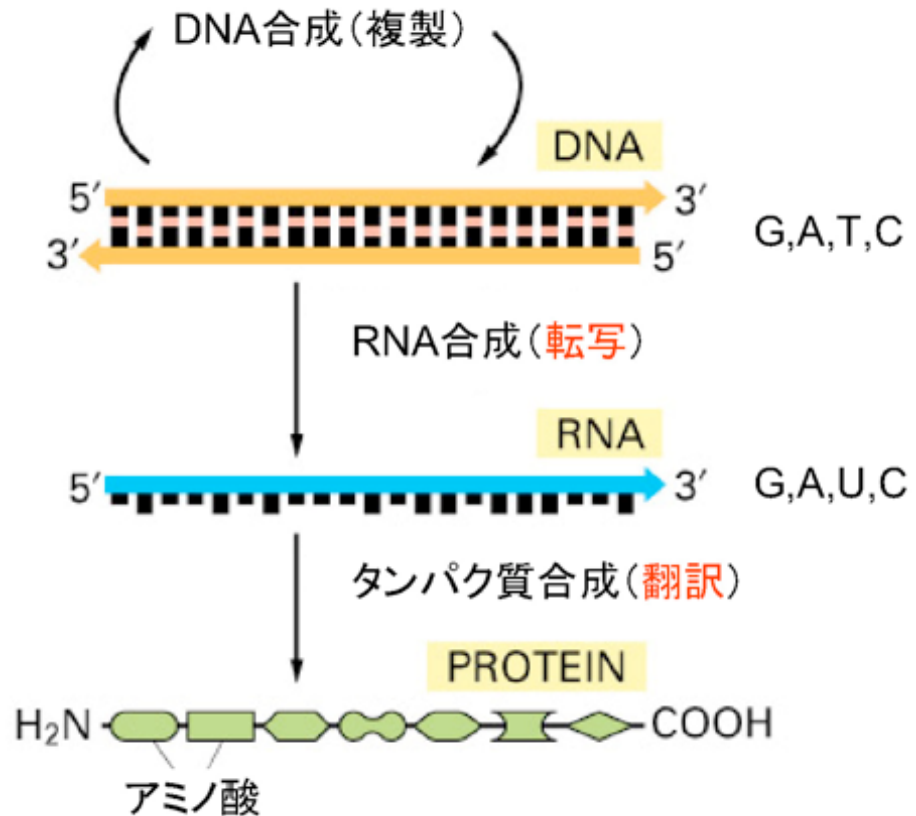
タンパク質となって機能を表す

セントラル ドグマ

ゲノム情報の発現

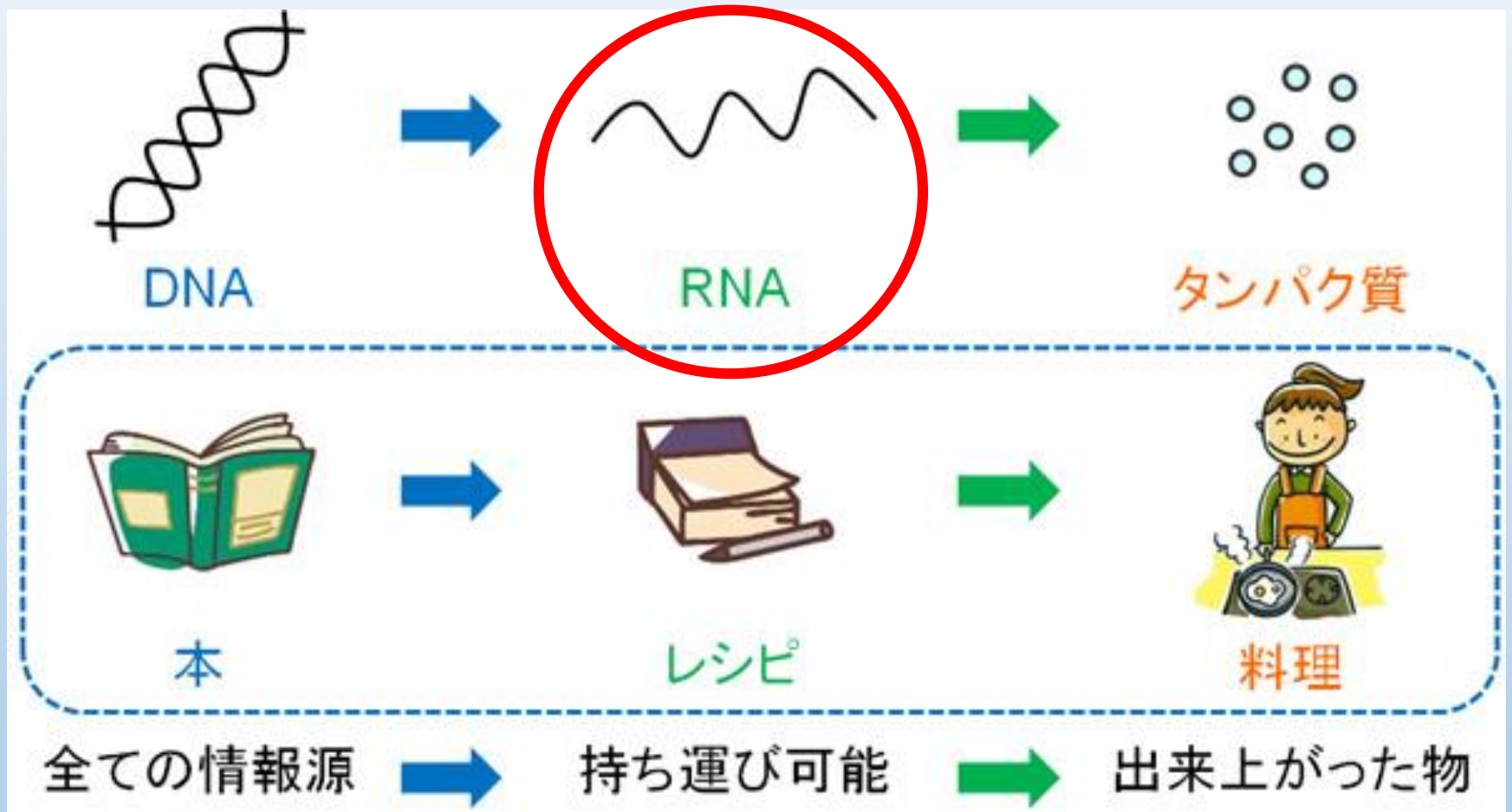
ゲノム＝ある生物種を規定する遺伝情報の総体
＝ある生物種的全DNA塩基配列(設計図)

分子生物学における
セントラルドグマ (定説)



高校で習うのはここまで

セントラルドグマ の イメージ



核酸は、ヌクレオチドがつながってできた高分子化合物で、ヌクレオチドは、リン酸、糖、そして塩基からなる。



検索	リン酸	糖(五炭糖)	塩基		ヌクレオチド鎖
			プリン塩基	ピリミジン塩基	
DNA					
			アデニン(A)	チミン(T)	
RNA					
			アデニン(A)	ウラシル(U)	
			グアニン(G)	シトシン(C)	

DNAをもとにRNAが転写

RNAの3塩基でひとつの
アミノ酸をコードします。

この単位を**コドン**といいます

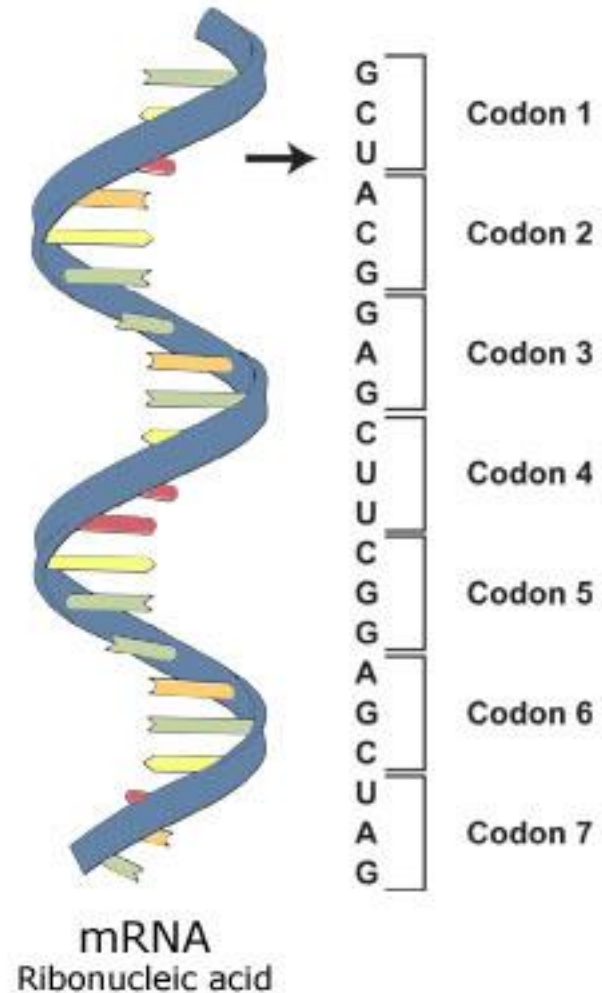


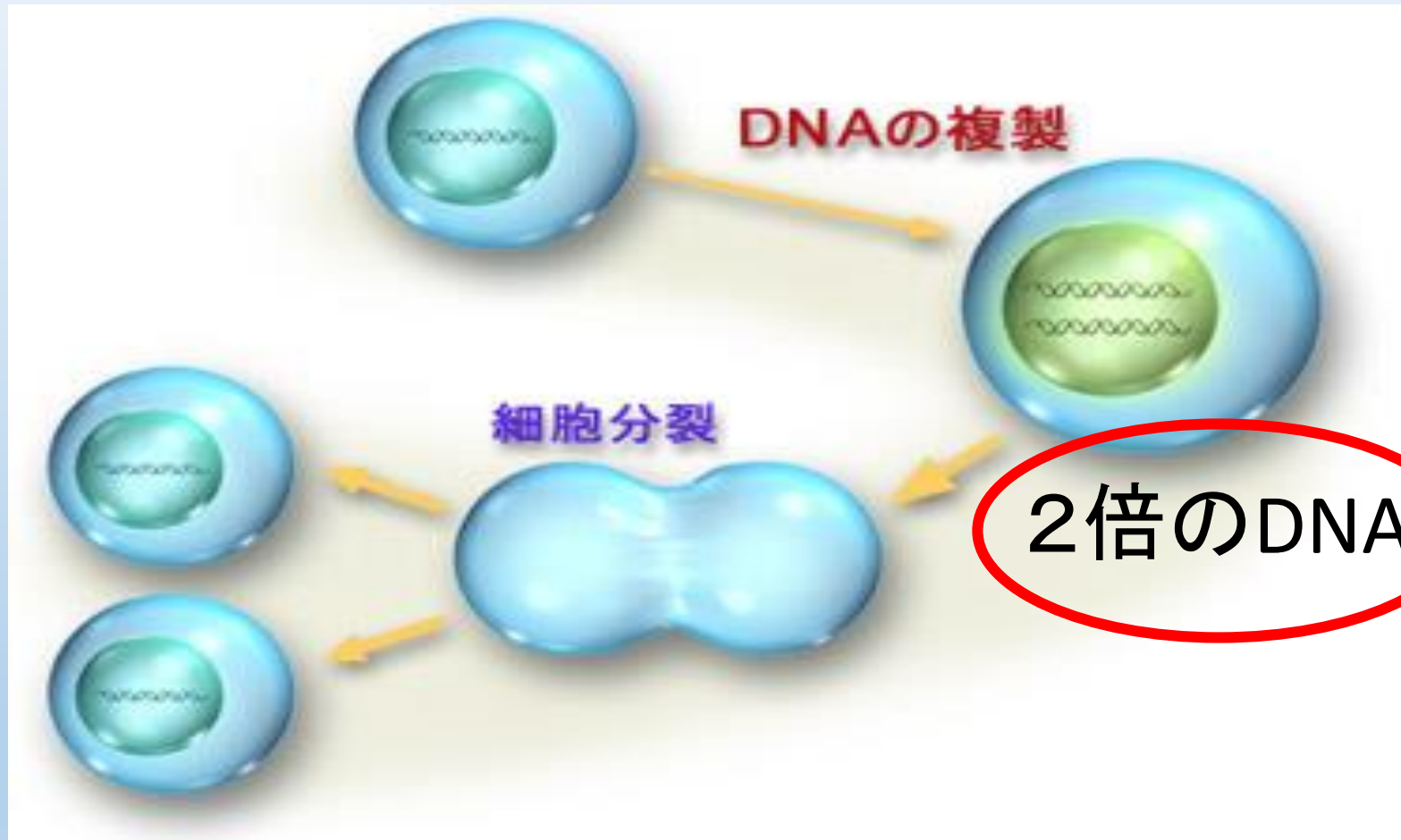
Image adapted from: National Human Genome Research Institute.
Talking Glossary of Genetic Terms. Available at: www.genome.gov/Pages/Hyperion/DIR/VIP/Glossary/Illustration/codon.shtml.

		2 字目										
		U		C		A				G		
1 字目	U	UUU	Phe(F) フェニルアラニン	UCU	Ser(S) セリン	UAU	Tyr(Y) チロシン	UGU	Cys(C) システイン	U		
		UUC		UCC		UAC		UGC				
		UUA	Leu(L) ロイシン	UCA		終止	UGA	終止	C			
		UUG		UCG			UAG				UGG	Trp(W) トリプトファン
	C	CUU	Leu(L) ロイシン	CCU	Pro(P) プロリン		CAU	His(H) ヒスチジン		CGU	Arg(R) アルギニン	C
		CUC		CCC			CAC			CGC		
		CUA		CCA		CAA	Gln(Q) グルタミン	CGA				
		CUG		CCG		CAG		CGG				
	A	AUU	Ile(I) イソロイシン	ACU	Thr(T) トレオニン	AAU	Asn(N) アスパラギン	AGU	Ser(S) セリン	A		
		AUC		ACC		AAC		AGC				
		AUA		ACA		AAA	Lys(K) リジン	AGA	Arg(R) アルギニン			
		AUG	Met(M) メチオニン	ACG		AAG		AGG				
	G	GUU	Val(V) バリン	GCU	Ala(A) アラニン	GAU	Asp(D) アスパラギン酸	GGU	Gly(G) グリシン	G		
		GUC		GCC		GAC		GGC				
		GUA		GCA		GAA	Glu(E) グルタミン酸	GGA				
		GUG		GCG		GAG		GGG				

がんの原因である

遺伝子のコピーミスはどうやって起きるか？

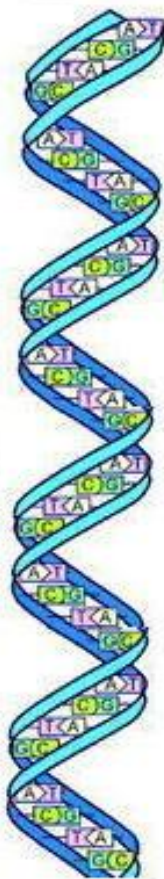
細胞が分裂して増殖する



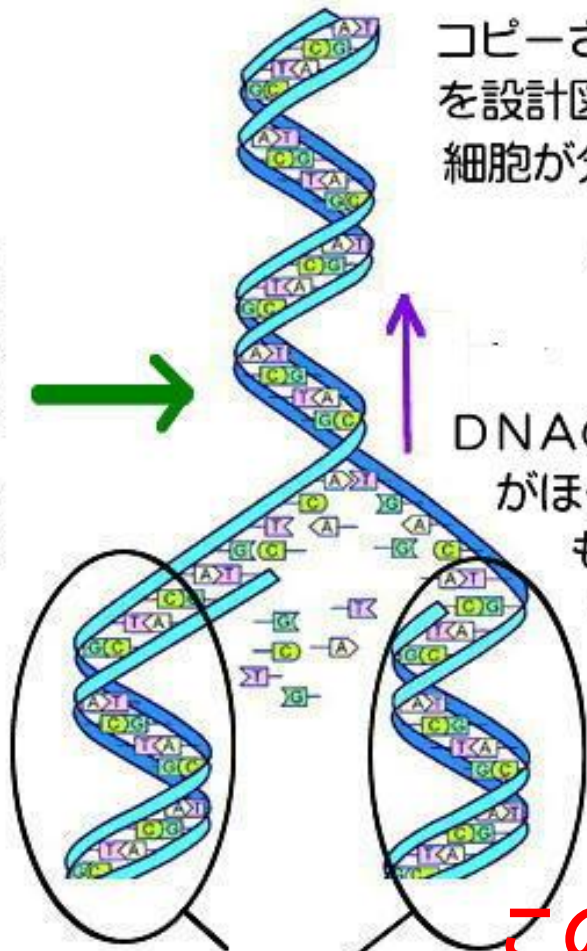
さいほう ぶんれつ ぞうしょく
細胞分裂・増殖のしくみ

DNAの
二重らせん構造

これは生物の設計図
せいけいず



細胞分裂・増殖



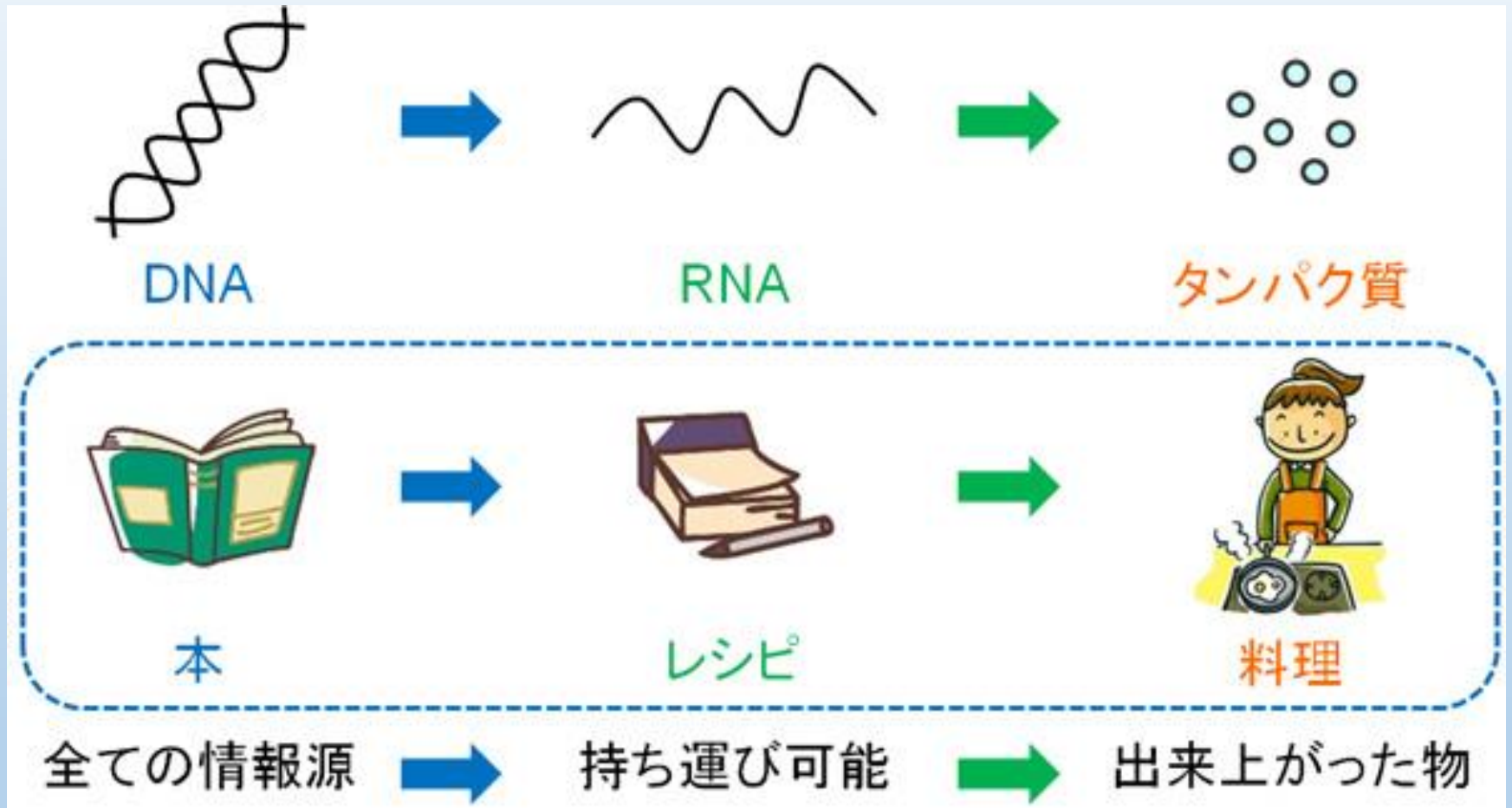
コピーされたDNA
を設計図にして、
細胞が分裂・ふえて
いく。

DNAの二重らせん
がほぐれて、同じ
ものがコピー
されていく。

コピー

**このコピーの際に
エラーが起きます。**

セントラルドグマ の イメージ



この **本** に間違いができてしまう。これが **がん** の状態である

- 3塩基で意味のあるコドン(→アミノ酸をコードする)が成り立っています。
- 例えばこんな風に遺伝子機能が失われていきます。

ある遺伝子の塩基配列

```
ATGGCAAGGGCTAAAGCAAAGACCAAACGGACGGCATCTACGCCGCTTCGACACCTTGATGAGCACGGCGGGCGTGGACAGCCAGATC
M A R A K A K D Q T D G I Y A A F D T L M S T A G V D S Q I
GCCGCCCTCGCCGCGAGTGAGGCCGACCGGGCAGCTGGACCGGGCGCTCACGCAGTCCTTGCAAGAAGCGCAGGGGCGCTGGGGGCTG
A A L A A S E A D A G T L D A A L T Q S L Q E A Q G R W G L
GGGCTGCACCACCTGCGCCATGAGGCGCGGCTGACCGACGACGGCGACATCGAAATTCTGACCGATGGCCGCCCCAGCGCCCCGCGTGAGC
G L H H L R H E A R L T D D G D I E I L T D G R P S A R V S
GAGGGCTTCGGAGCACTCGCGCAGGCCTACGCGCCCATGCAGGCGCTCGACGAACGCGGCCTGAGCCAATGGGCGGCGCTCGGCGAGGGC
E G F G A L A Q A Y A P M Q A L D E R G L S Q A A A L G E G
TACCGCGCTCCCGGCGACTTGCCGTTGGCGCAGCTCAAGGTGCTGATCGAGCACGCCCGGACTTCGAAACCGACTGGTCGGCGGGGCGC
Y R A P G D L P L A Q L K V L I E H A R D F E T D W S A G R
GGCGAAACCTTTCAGCGCGTGTGGCGCAAGGGCGACACCCTGTTTGTGAGGTGGCCCGGCCCGCGTCCGCCGAGGCCGCGCTCTCCGAC
G E T F Q R V W R K G D T L F V E V A R P A S A E A A L S D
GCTGCCTGGGACGTGATCGCCAGCATCAAGGACCGCGCCTTCAGCGTGAGCTGATGCGCCGCGAGCGAGAAGGACGGGATGCTCGGGCC
A A W D V I A S I K D R A F Q R E L M R R S E K D G M L G A
CTGCTCGGGGCTCGCCACGCCGGGGCCAAGGCCAACCTCGCCCAGCTGCCCGAAGCGCACTTCACCCTGCAGGCGTTTCGTGCAGACCCTC
L L G A R H A G A K A N L A Q L P E A H F T V Q A F V Q T L
AGCGGAGCCGCCCGCCGCAACGCGGAGGAGTACCGCGCGGCCCTGAAAACCGCGCCGCTGCGCTGGAGGAATACCAGGGCGTGACCACC
S G A A A R N A E E Y R A A L K T A A A A L E E Y Q G V T T
CGCCAACTGTCCGAAGTGTGCGGCACGGCCTGCGCGAGAGCTGA
R Q L S E V L R H G L R E S *
```

1塩基のエラーでも遺伝子機能を失ってしまう。

バラが咲いた

バラが咲いた バラが咲いた
真っ赤なバラが
さびしかった僕の庭にバラが咲いた
たった一つ咲いたバラ小さなバラで
さびしかった僕の庭が明るくなった
(以下略)

バラが咲いた 遺伝子

Codon 1

ばらが

Codon 2

さいた

Codon 3

ばらが

Codon 4

さいた

Codon 5

あかい

Codon 6

ばらが

Codon 7

さびし

Codon 8

かった

Codon 9

ぼくの

Codon 10

にわに

Codon 11

ばらが

Codon 12

さいた

(以下略)

一塩基置換による点突然変異

か

ばらが さいた ばらが さいた
あかい ばらが さびし かった
ぼくの にわに ばらが さいた



ばかが さいた ばらが さいた
あかい ばらが さびし かった
ぼくの にわに ばらが さいた

一塩基欠失による枠のずれ

ば が さいた ばらが さいた
あかい ばらが さびし かった
ぼくの にわに ばらが さいた



ばがさ いたば らがさ いたあ
かいば らがさ びしか ったぼ
くのに わにば らがさ いたた

一塩基挿入による枠のずれ

ばら**が**が さいた ばらが さいた
あかい ばらが さびし かった
ぼくの にわに ばらが さいた



ばらが がさい たばら がさい
たあか いばら がさび しかっ
たぼく のにわ にばら がさい

		2 字目									
		U		C		A		G			
1 字目	U	UUU	Phe(F) フェニルアラニン	UCU	Ser(S) セリン	UAU	Tyr(Y) チロシン	UGU	Cys(C) システイン	3 字目	
		UUC		UCC			UAC		UGC		
		UUA	Leu(L) ロイシン	UCA			UAA	終止	UGA		終止
		UUG		UCG			UAG	終止	UGG		Trp(W) トリプトファン
	C	CUU	Leu(L) ロイシン	CCU	Pro(P) プロリン	CAU	His(H) ヒスチジン	CGU	Arg(R) アルギニン		
		CUC		CCC		CAC		CGC			
		CUA		CCA		CAA	Gln(Q) グルタミン	CGA			
		CUG		CCG		CAG		CGG			
	A	AUU	Ile(I) イソロイシン	ACU	Thr(T) トレオニン	AAU	Asn(N) アスパラギン	AGU	Ser(S) セリン		
		AUC		ACC		AAC		AGC			
		AUA		ACA		AAA	Lys(K) リジン	AGA	Arg(R) アルギニン		
		AUG	Met(M) メチオニン	ACG		AAG		AGG			
	G	GUU	Val(V) バリン	GCU	Ala(A) アラニン	GAU	Asp(D) アスパラギン酸	GGU	Gly(G) グリシン		
		GUC		GCC		GAC		GGC			
		GUA		GCA		GAA	Glu(E) グルタミン酸	GGA			
		GUG		GCG		GAG		GGG			

UAA, UAG, UGA : 終止コドン

ここで遺伝子は終わりですよ、というサイン

一塩基置換による点突然変異

ばらが さいた ばらが さいた
あかい おわり さびし かった
ぼくの にわに ばらが さいた



ばらが さいた ばらが さいた
あかい この先なし

バラが咲いた 遺伝子 の意味が失われていきます。

このようにして 遺伝子の機能が失われていきます。

さらに、コピーミスだけでなくいろいろな刺激により
遺伝子に傷がついていきます。

DNAが傷つく原因 (図1)

宇宙からの
紫外線・放射線

DNA複製・修復
などの誤り

自発的な
細胞機能の異常



呼吸による変異原
化学物質の取り込み

病原体

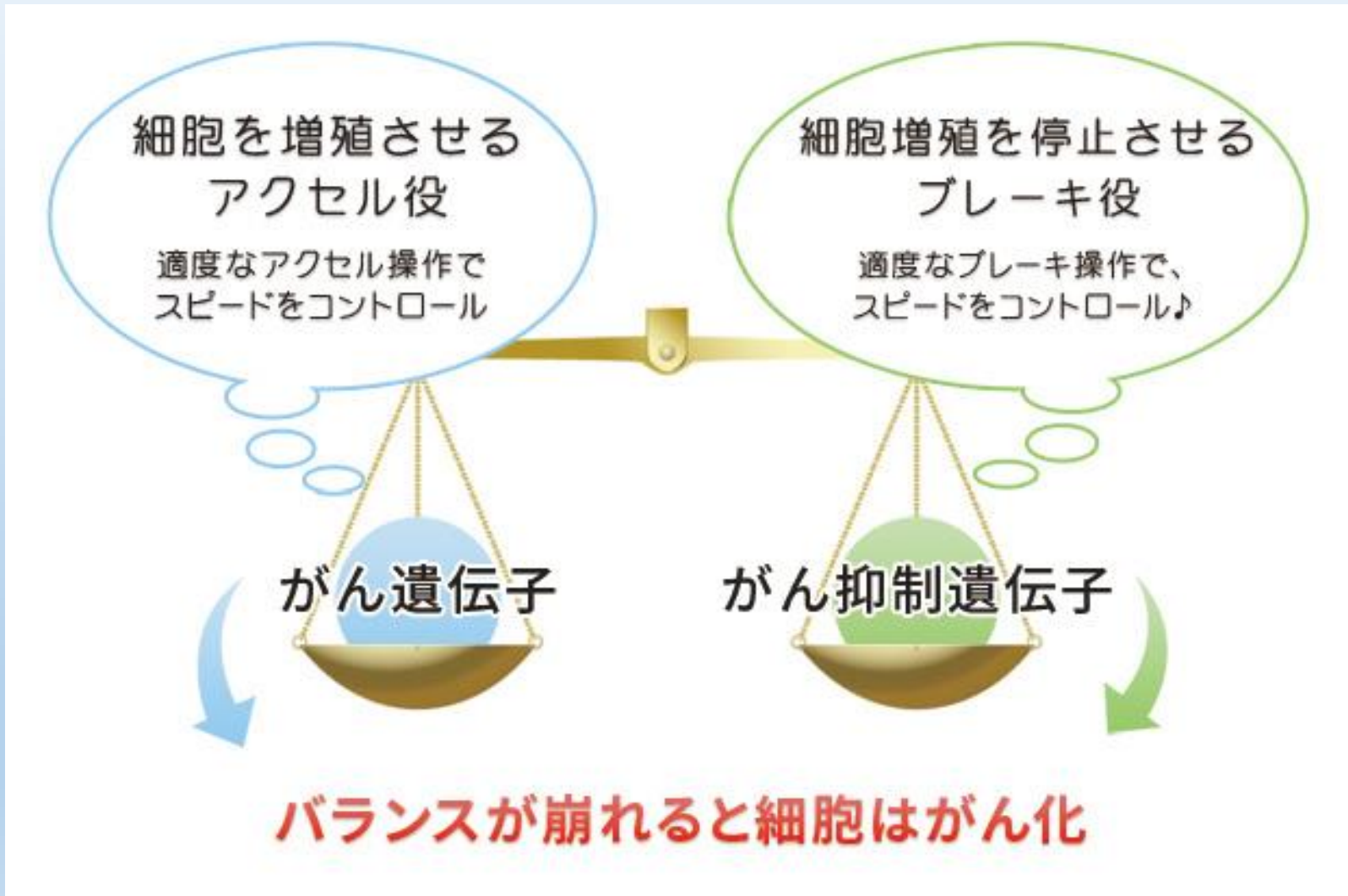
食品からの変異原
化学物質の摂取

がんは細胞におこる遺伝子の病

では、どんな遺伝子が
機能を失っていくのでしょうか？

がん遺伝子とがん抑制遺伝子

本来は、体の新陳代謝をつかさどるうえで働く重要な遺伝子



がん抑制遺伝子の親分 → p53 遺伝子

正常な細胞

DNAの傷害・がん遺伝子の活性化
細胞の周囲の環境の変化などの
ストレスや刺激

p53
がん抑制遺伝子

正常細胞を守る役割

- DNAの修復
- **アポトーシス(※)の誘導**
- 細胞の増殖の調整・抑制
- 代謝調節
- 組織の発達・分化
- 幹細胞制御など

がん細胞

~~p53~~
がん抑制遺伝子

正常細胞を守れない

- 遺伝子の変異の蓄積
- アポトーシスの回避
- 細胞の異常増殖など

※p53は刺激に応じて他の遺伝子を働かせることで、正常な細胞の機能維持に関与している。

一方で、がん細胞の多くでは、p53に関する機能が損なわれており、その結果、遺伝子の変異が蓄積したり、細胞の異常増殖が引き起こされたりしている。

異常な細胞を死なせる働き

Preliminary Communication

Potential Mechanisms for Cancer Resistance in Elephants and Comparative Cellular Response to DNA Damage in Humans

Lisa M. Abegglen, PhD; Aleah F. Caulin, PhD; Ashley Chan, BS; Kristy Lee, PhD; Rosann Robinson, BS; Michael S. Campbell, PhD; Wendy K. Kiso, PhD; Dennis L. Schmitt, DVM, PhD; Peter J. Waddell, PhD; Srividya Bhaskara, PhD; Shane T. Jensen, PhD; Carlo C. Maley, PhD; Joshua D. Schiffman, MD

IMPORTANCE Evolutionary medicine may provide insights into human physiology and pathophysiology, including tumor biology.

OBJECTIVE To identify mechanisms for cancer resistance in elephants and compare cellular response to DNA damage among elephants, healthy human controls, and cancer-prone patients with Li-Fraumeni syndrome (LFS).

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS A comprehensive survey of necropsy data was performed across 36 mammalian species to validate cancer resistance in large and long-lived organisms, including elephants ($n = 644$). The African and Asian elephant genomes were analyzed for potential mechanisms of cancer resistance. Peripheral blood lymphocytes from elephants, healthy human controls, and patients with LFS were tested in vitro in the laboratory for DNA damage response. The study included African and Asian elephants ($n = 8$), patients with LFS ($n = 10$), and age-matched human controls ($n = 11$). Human samples were collected at the University of Utah between June 2014 and July 2015.

EXPOSURES Ionizing radiation and doxorubicin.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Cancer mortality across species was calculated and compared by body size and life span. The elephant genome was investigated for alterations in cancer-related genes. DNA repair and apoptosis were compared in elephant vs human peripheral blood lymphocytes.

RESULTS Across mammals, cancer mortality did not increase with body size and/or maximum life span (eg, for rock hyrax, 1% [95% CI, 0%-5%]; African wild dog, 8% [95% CI, 0%-16%]; lion, 2% [95% CI, 0%-7%]). Despite their large body size and long life span, elephants remain cancer resistant, with an estimated cancer mortality of 4.81% (95% CI, 3.14%-6.49%), compared with humans, who have 11% to 25% cancer mortality. While humans have 1 copy (2 alleles) of *TP53*, African elephants have at least 20 copies (40 alleles), including 19 retrogenes (38 alleles) with evidence of transcriptional activity measured by reverse transcription polymerase chain reaction. In response to DNA damage, elephant lymphocytes underwent p53-mediated apoptosis at higher rates than human lymphocytes proportional to *TP53* status (ionizing radiation exposure: patients with LFS, 2.71% [95% CI, 1.93%-3.48%] vs human controls, 717% [95% CI, 5.91%-8.44%] vs elephants, 14.64% [95% CI, 10.91%-18.37%]; $P < .001$; doxorubicin exposure: human controls, 8.10% [95% CI, 6.55%-9.66%] vs elephants, 24.77% [95% CI, 23.0%-26.53%]; $P < .001$).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Compared with other mammalian species, elephants appeared to have a lower-than-expected rate of cancer, potentially related to multiple copies of *TP53*. Compared with human cells, elephant cells demonstrated increased apoptotic response following DNA damage. These findings, if replicated, could represent an evolutionary-based approach for understanding mechanisms related to cancer suppression.

Editorial

Supplemental content at jama.com

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

興味深い知見を紹介 (2015年 報告された)



がんが少ない理由を解明!

ゾウは癌になりにくい!?

米国医師会雑誌 ([Journal of the American Medical Association JAMA](http://www.jama.com)) に掲載された研究論文



ゾウは人間よりはるかに多くの細胞を持っているため、50～70年間の一生のうちにがんになるリスクは、人間より高いと通常は考えられる。だが実際はそうではないのは長い間、謎とされてきた。

	ゾウ	ヒト	日本人
寿命	50~70年	60~70年	70~80年
死因 がん	5%	11~25%	30%
細胞にダメージを与えて、細胞死する割合 (アポトーシス)	14~22%	7~8%	7~8%

遺伝子異常のある細胞を死なせる役割が強い
(がん抑制遺伝子の働き)