

主催: NPO法人くらしとバイオプラザ21 協賛: 個人遺伝情報取扱協議会  
 共催: 東京農工大学遺伝子実験施設 バイオ・ラッド ラボラトリーズ  
 協力: 東京テクニカルカレッジ・バイオ科

**第11回ヒトゲノムを用いた実験教室「私たちのDNA」**

**ゲノムの話**  
 私たちはどこから来たの？  
 生まれと育ち

細胞  
 染色体  
 タンパク質  
 DNA (A G C T)

2016. 9. 24.  
 おおとう みちえい  
 大藤道衛

**ゲノムの話**  
 私たちはどこから来たの？ 生まれと育ち

**A. ゲノム、DNA、遺伝子、染色体とは何か？**

**G. Alu配列の話(ヒトのDNAと進化)**

**C. 生まれと育ち(ジェネティクスとエピジェネティクス)**

**T. ゲノムリテラシー・遺伝子リテラシーを育む  
 (米国で始まったリテラシー教育)**

**細胞**

原核細胞  
 真核細胞  
 10µm  
 大腸菌  
 植物細胞  
 植物  
 動物細胞  
 ヒト(動物)

核糖体  
 葉緑体  
 液胞  
 細胞壁  
 リボソーム  
 小胞体  
 核小体  
 核  
 ゴルジ体  
 細胞膜  
 リソソーム  
 中心体

細胞の絵: 柳田充弘著「細胞から生命がみえる」岩波新書(1995)より引用  
 ヒト写真引用: <http://www.nature.com/news/2008/080221/full/news.2008.614.html>

**数のはなし**

約70億人/地球  
 約37兆個\*細胞/1人

**A, G, C, T**  
 約30億塩基のゲノムDNA x 2 / 1細胞  
 約23,000遺伝子 / 1ゲノムDNA

**DNA**

\*注: ヒトの細胞数は、60兆個と言われていたが、最近の研究により、37兆個が有力となった。Bianconi E et al. Ann Hum Biol. 40:463-71.(2013)

**「ヒト」と「人」**  
 ヒト(human beings, \**homo sapiens*)  
 人(person, people)

\**homo sapiens*: Wise person (Latin)

写真引用: <http://www.nature.com/news/2008/080221/full/news.2008.614.html>

**FANTASTIC VOYAGE**

ミクロの決死圏(1966)  
<http://www.foxhome.com>

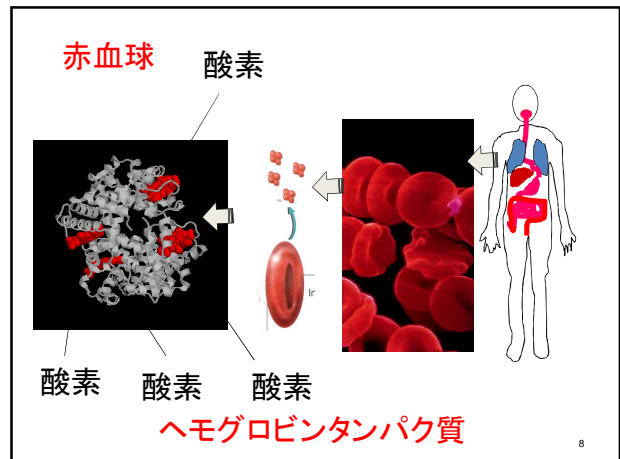
### ナノの決死圏

単位の話

マイクロ(マイクロ) =  $\mu$  1/1000,000  
 $\Rightarrow$  100万分の1

ナノ = n 1/1000,000,000  
 $\Rightarrow$  10億分の1

7



8

遺伝情報とは、タンパク質のアミノ酸配列



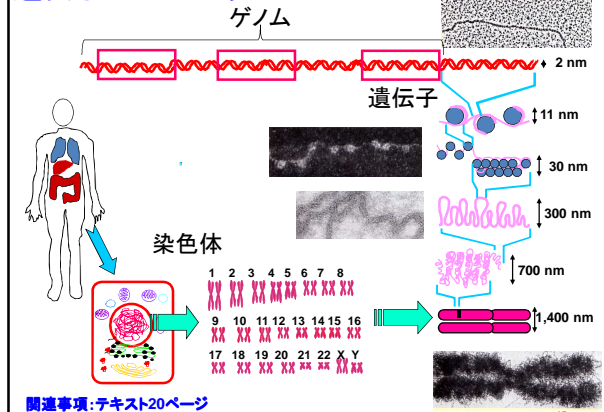
生物が生きるために必要なタンパク質



タンパク質の設計図は**遺伝子**に刻まれている

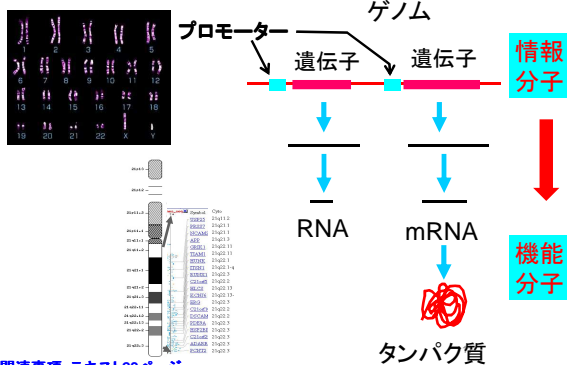
9

遺伝子はどこにあるの？



関連事項: テキスト20ページ

遺伝情報を活用するとは？  
 生命の骨格: セントラルドグマ



関連事項: テキスト23ページ



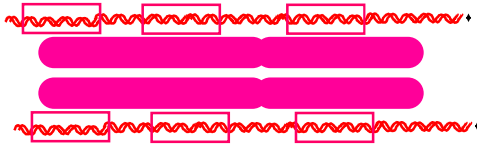
Enigma Decoder (暗号解読機)  
 Coding  
 タンパク質の暗号持ってる

Museum of science and industry (米国シカゴ)にて著者撮影

12

ゲノム=遺伝子+染色体  
Genome=gene + chromosome

DNA (デオキシリボ核酸)



ゲノムの役割

1. 遺伝情報を親から子へ伝えること(遺伝)
2. 遺伝情報を活用すること(遺伝子発現)

関連事項: テキスト20ページ

13

ゲノム=遺伝子+染色体  
Genome=gene + chromosome

ゲノムは、遺伝子の1セット。  
物質としては、DNA。

ゲノムの役割

1. 遺伝情報を親から子へ伝えること(遺伝)
2. 遺伝情報を活用すること(遺伝子発現)

関連事項: テキスト20ページ

14

Organism-Specific

- Genome Resources
- BLAST
- Map Viewer
- Genome Project DB
- Arabidopsis
- Aspergillus
- Bee
- Beetle
- Buffalo
- Cat
- Chicken
- Chimpanzee
- Cow
- Dictyostelium
- Dog
- Frog
- Fruit Fly
- Horse
- Humana
- Malaria
- Mosquito
- Mouse



NCBIデータベース

- Nematode
- Opossum
- Platypus
- Pig
- Rabbit
- Rat
- Rhesus macaque
- Sea Urchin
- Sheep
- Wasp
- Yeast (Saccharomyces)
- Zebra Finch
- Zebrafish

NCBI: 国立生物工学情報センター  
米国国立衛生研究所(NIH)の  
国立医学図書館の一部

15

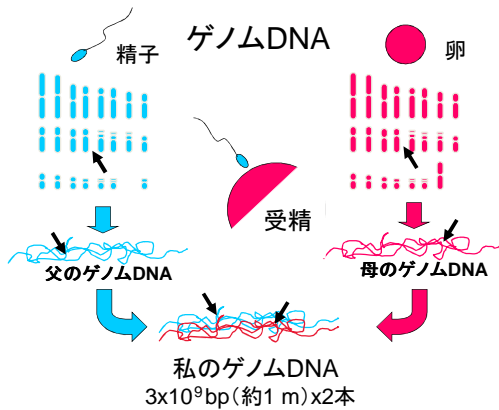
ゲノムDNA配列から推定された遺伝子数  
ゲノムプロジェクトの成果

ヒト	23,000 (約2,880 Mb)
マウス	23,000 (約2,600 Mb)
ショウジョウバエ	13,338 (約120 Mb)
シロイヌナズナ	25,706 (約125 Mb)
イネ	37,500 (約389 Mb)
線虫	18,256 (約100 Mb)
酵母	6,144 (約13 Mb)
大腸菌	4,405 (約4.6 Mb)

=DNAの長さ(数値が大きい方が長い)  
Mb: メガベース(百万塩基)

( ) 内はゲノム塩基数

16

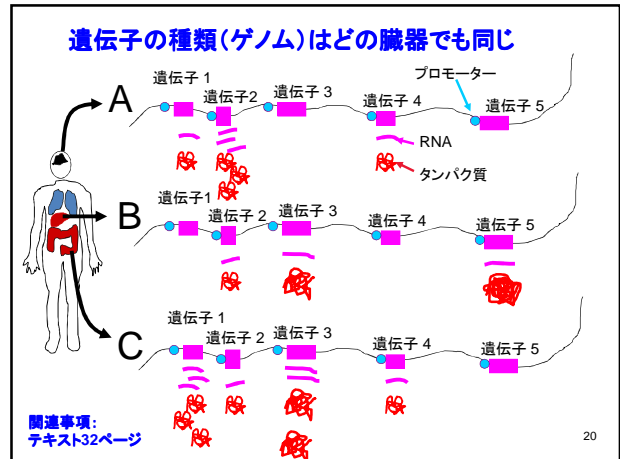
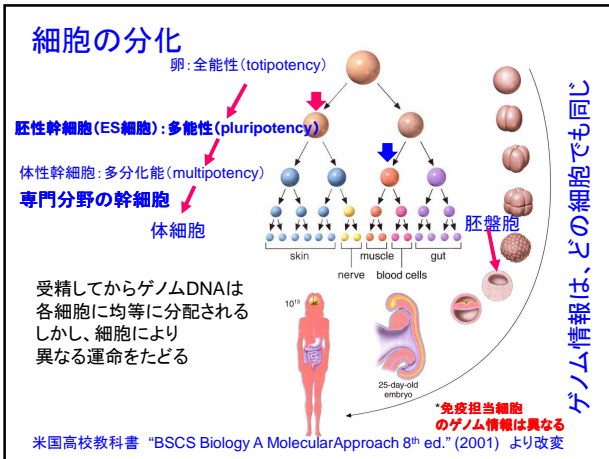


関連事項: テキスト22ページ

17



18

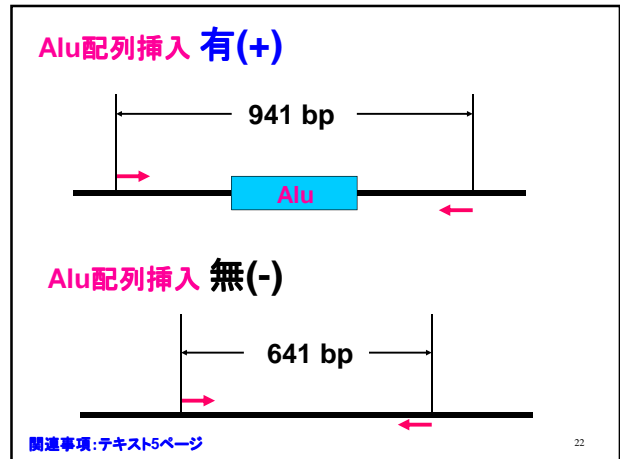


### ゲノムの話

私たちはどこから来たの? 生まれと育ち

- A. ゲノム、DNA、遺伝子、染色体とは何か?
- G. Alu配列の話(ヒトのDNAと進化)**
- C. 生まれと育ち(ジェネティクスとエピジェネティクス)
- T. ゲノムリテラシー・遺伝子リテラシーを育む(米国で始まったリテラシー教育)

21



### Alu sequence (配列)

5' GGCCGGGCGCGGTGGCTCACGCCTGTAA  
TCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCGGGCG  
GATCACGAGGTCAGGAGATCGAGACCATCC  
CGGCTAAAACGCTGAAACCTCGTCTCTACT  
AAAAATACAAAAATTAGCCGGGCGTAGTG  
GCGGGCGCCTGTAGTCCCAGCTACTTGGGA  
GGCTGAGGCAGGAGAATGGCGTGAACCCGG  
GAGGCGGAGCTTGCAGTGAGCCGAGATCCT  
GCCACTGCACTCCAGCGTGGGCGACAGAGC  
GAGACTCCGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AAAAAAAAA 3'

*Arthrobacter luteus*

306 base pairs

Alu I 切断部位: AGCT

関連事項: テキスト26ページ

23



### Alu配列はどのように挿入されるか。 レトロトランスポゾン

Exons (regions of genes coding for protein or giving rise to tRNA or rRNA) (1.5%)  
 Introns and regulatory sequences (24%)  
 Unique noncoding DNA (19%)  
 Repetitive DNA unrelated to transposable elements (15%)  
 Large-segment duplications (5-6%)  
 L1 sequences (17%)  
 Alu (10%)  
 Repetitive DNA that includes transposable elements and related sequences (44%)

▲ Figure 21.3 Movement of eukaryotic transposable elements. (a) Movement of transposons by either the cut-and-paste mechanism or the copy-and-paste mechanism. (b) Movement of transposons by the copy-and-paste mechanism. (c) Movement of transposons by the cut-and-paste mechanism.

▲ Figure 21.7 Types of DNA sequences in the human genome. The gene sequences that code for proteins or are transcribed.

Campbell, N. A & Reece, J. B. "Biology with MasteringBiology" 8<sup>th</sup> ed. (2008)  
 米国高等学校教科書  
 関連事項: テキスト26ページ

### 旅行中にDNAがちょっと変わってしまった。

Aluの挿入

ある地域

Alu配列を持つ人

Alu多型(たけい)となる

関連事項: テキスト29ページ

### PV92 locus Alu挿入の分布

H-cadherin, CDH13遺伝子のイントロンに存在するlocus

Alleles: + (blue), - (yellow)

The Allele Frequency Database: ALFRED (<http://alfred.med.yale.edu/alfred/index.asp>)

関連事項: テキスト27ページ

### PV92 locus Alu多型データ

	+	-	Total
Japan	32	24	56
African American	8	30	38
East or Southeast Asian	38	18	56
Eastern European	5	17	22
South Asian	6	20	26
Western European	4	37	41

Japan以外は、University of Maryland Baltimore County のデータ引用  
 関連事項: テキスト27ページ

祖父祖母世代

両親世代

私のゲノムDNA

子供世代

関連事項: テキスト24ページ

~~進化 = 進歩~~

↓

**進化 = 変化**

進化 = DNA変化 ⇒ 適応

30

### ゲノムの話

私たちはどこから来たの？ 生まれと育ち

- A. ゲノム、DNA、遺伝子、染色体とは何か？
- G. Alu配列の話(ヒトのDNAと進化)
- C. 生まれと育ち(ジェネティクスとエピジェネティクス)
- T. ゲノムリテラシー・遺伝子リテラシーを育む(米国で始まったリテラシー教育)

31

### 病気と遺伝子

環境的要因 ↑      ↓ 環境的要因

100% ← 遺伝的要因 → 100%

環境      遺伝

外傷   感染症   一般癌   動脈硬化   高血圧症   糖尿   統合失調症   遺伝性病   遺伝病

関連事項: テキスト33-34ページ  
大藤道衛: 「バイオ実験超基本Q&A改訂版」羊土社(2010)より引用改変

32

### “エピ”と遺伝子

DNAのメチル化は  
“エピジェネティクス”な変化のひとつ

33

### メチル化されると遺伝子が使えない

環境によりDNAは、結構メチル化されている  
メチル化は可逆的(=もとに戻る)

関連事項: テキスト32-33ページ

34

### 一卵性双生児 (Identical twins)

ゲノムDNA(塩基配列)は同じ

↓

遺伝情報は同じ

しかし、指紋、静脈パターン、あざ、ほくろの位置は違う  
一方、環境の違いで、2人の体質に違いが起こる

35

### 加齢によるメチル化の変化

50才

3才

Fraga MF et. al. "Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins" PNAS 10604-09 (2005)

関連事項: テキスト32-33ページ

36

**ゲノムDNA配列で全てが決まるわけではありません。**

**生まれ: 遺伝子(ジェネティクス)、そしてゲノム育ち: エピジェネティクス**

**メスのミツバチ**

メス蜂

↓

メチル化阻害

↓

**女王蜂**

メス蜂


↓

ロイヤルゼリー

↓

**女王蜂**

Dnmt3 ← siRNA



Kucharski R, et al. "Nutritional control of reproductive status in honey bees via DNA methylation." Science. 319:1827-30 (2008)

**体質と遺伝子・環境因子(例)**

体質	遺伝子	遺伝子事例	環境因子(食: エピジェネティクス)
ABO 血液型	1遺伝子	N-アセチルガラクトサミン転移酵素(ABO)のSNP	無し
飲酒	2遺伝子	アルコール脱水素酵素(ADH1B)、アルデヒド脱水素酵素(ALDH2)のSNP	
身長	多遺伝子	成長ホルモンと受容体(GH1, GHR)、甲状腺ホルモン受容体(THRA, THRB)、クロマチン因子(HMG2)、転写因子(SHOX)	食事(栄養バランス)、睡眠、運動、子宮内発育、骨・軟骨の成長、ホルモン、精神的な因子(愛情、ストレス)
高血圧	多遺伝子	アンジオテンジノーゲン(AGT)、アンジオテンジノーゲン変換酵素(ACE)、上皮ナトリウムチャンネル(SCNN1B)、エンドセリン変換酵素(ACE1)	塩分摂取、肥満、精神的な因子(緊張、ストレス)、ホルモン、血管・腎臓・心臓の動き、加齢
2型糖尿病	多遺伝子	アディポネクチン(ADPN)、カリウムチャンネル(KCNQ1)、インスリン受容体(IRS1)、転写因子(TCF7L2, PPARG)	加食、運動不足、肥満
アルツハイマー型認知症	多遺伝子	Aβロイド前駆駆体タンパク質(APP)、アポリポタンパク質(APOE)、プレセニン(PSEN)	生活習慣(食事、運動、睡眠)、肥満、2型糖尿病、ホルモン
精神不安定	多遺伝子	セロトニントランスポーター(SLC6A4)、脳由来神経栄養因子(BDNF)	精神的な因子(愛情、ストレス)、外傷、ホルモン、季節・日照時間、薬剤

中尾光善/著「体質と遺伝子のサイエンス」羊土社(2015)221-222ページより改変

関連事項: テキスト35ページ

「遺伝子から」、「ゲノムから」


「ゲノムから」生命現象を見る道具が必要

acctcgttca tctcttcc ctcgaagt atctgctt tgggttac gcggtctc tcaactgg ctcagcgg gaagtcgg atcgccc  
ctggcctg ttcacttgg agtcaagg acaactgg ggtcaaca agggagct cgttgggg gcgggctt tccgcaagg cggaggg  
tggcgggc ggaaggtg cgcgacag gggcagca cggcgggg gtactagc ccccgctt cgttgcac agtgcggc cccatcc  
ggaatgag agtcaacc gcccggcc ccccggcc tttcactg ctgcggcg gggcgggg cgggtcgg tcaatggcc tgagacc  
gtctctct aggtcctc gctgcgct agccctgc gatgttgg gctgcggc gtttcggc cgcctggg cgtcctct tgcagc  
cgcacagg gctgtctg ccccacaa gacgctcg gcttcgca accagatt catacaat gaatgcag atgctcag caggaaa  
ttcccacc tcaactgc cactggag gtcactgt agtagtga agggacaag gaagtgg acaagcag gaagcggc cggccg  
tcaactgg ctactctg cgcgcatg acgatcaca caggggcg ctgctaac ctcgcccga tctgatcg agggacga cctact  
ggcttggg acctggaa atggcagg ctatgtct tcaactgg tggattgg cagtcttc aaatctcc ggtatagg cgtctg  
gataatgc acgggaaac catcccat gacggagc tcttgcga cacagcag gaactgg ggggtggg cagatatt cgttga  
tccgctct gatcgaag tggagctg gccagcct ggaactga aactgtgt tcatgagt agtgcagc aacacccca cccctc  
tgggcaac ctgatcag aggtgctt tcccctgt ggttcaaa ttgtctgt attggccc acgctggg cccgactg ctcact  
gatgtgca aagtgcct cacagctc actgagat gcgctaat ccagttgc ctgtagca gcaactca gaaatgac ttggag  
ggggagag cccaacac atcagtca atcgatat ggttggc gtagaacag ccaactgc cgttcttc aacacggcc agtctg  
tgcgcttc agaacctg tggagaga catctgat agtttgg agtagact tgcggcgg aagctcgg tggcggaa cccctt  
agcaagcc agcagggc caggtgat gaactcag ttagagat cctgctac atcaacag ggaacaga gggggcag ctgctg


**次世代シーケンサー(NGS)**

年	1ヒトゲノム/時間	費用
2016	???	\$1,000>
2008	約3日	\$500,000
2007	約25日	
2006	約30日	\$2,000,000
2002	約5年	
1998	約8年	\$3,000,000,000
1998	約200年	国際ヒトゲノムプロジェクト
1996	約5000年	

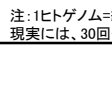
**MinION (Nanopore technologies)**




**IonPGM (ThermoFisher)**



**HiSeq 4000 (Illumina)**




**PRISM3700 (ABI, 1998年当時)**



注: 1ヒトゲノム=約30億塩基を1回だけ分析する時間  
現実には、30回くらい分析しコンピュータで解析するので更に時間がかかる。

**The \$1000 Genome Is Here**

Discover how HiSeq X Ten breaks the \$1000 genome barrier for human whole-genome sequencing. (x30 coverage) January, 2014



**illumina®**

**第4世代 (G4) Nanopore**  
**蛍光を使わない技術**



SmidgION: nanopore sensing for use with mobile devices

Using the same core technology as the handheld MinION device, we are now starting to develop an even smaller device.

In early development

<https://www.nanoporetech.com/>



About SmidgION | Accessible Tech | Mobile Analyses

**がんゲノムのカタログ作り**

The Cancer Genome Atlas *Understanding genomics to improve cancer care*

<http://cancergenome.nih.gov/>

米国 (NCI, NHGRI) のプロジェクト (2005年～)  
 大腸がん、卵巣がんなど20-25種類のがん

International Cancer Genome Consortium <http://icgc.org/>

16カ国参加の国際コンソーシアム (2008年～)  
 50種類のがん、25,000症例  
 ⇒ 高品質なゲノムデータを産出  
 (日本 (理研) : 肝臓がん)

44

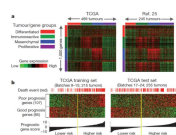
**ゲノムからがんをみる**

**がんゲノムアトラス計画**  
**The Cancer Genome Atlas (TCGA)**

The Cancer Genome Atlas Research Network  
 "Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma"  
 Nature 474, 609–615 (30 June 2011)

**卵巣がんの統合的ゲノム解析**

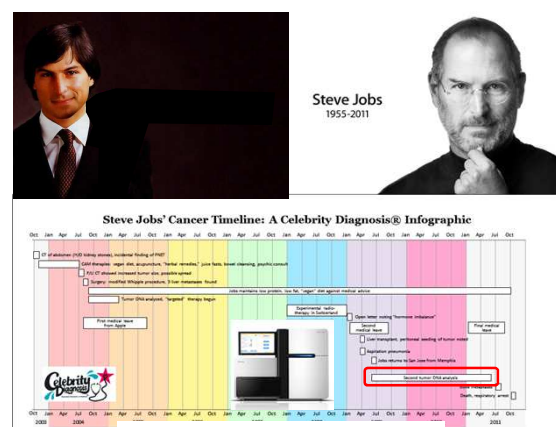
卵巣癌 (卵巣漿液性腺癌) 489例  
**96%以上でTP53遺伝子変異を確認**  
 生存率不良な108の遺伝子発現パターン  
 生存率が良好な85の遺伝子発現パターンを同定  
 FDA承認済、開発中薬剤のターゲット68遺伝子を確認  
 その他、DNAメチル化パターンで癌を分類



45

**Steve Jobs**  
 1955-2011

**Steve Jobs' Cancer Timeline: A Celebrity Diagnosis® Infographic**




<http://www.celebritydiagnosis.com/>

46

**Precision Medicine Initiative**

2015年米国一般教書演説においてオバマ大統領が発表



これまでの治療法の多くは「平均的な患者 (average patient)」向けにデザイン

↓

遺伝子、環境、ライフスタイルに関する個人ごとの違いを考慮した予防や治療法を確立する

**100万人またはそれ以上のボランティアからなる全米研究コホートの創設**

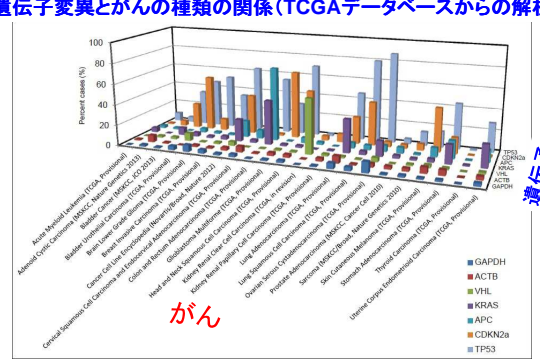
現在の規制の見直し⇒次世代シーケンサ技術の新しい評価法、高精度なデータベースの構築、参加者保護体制の構築等

既存の研究コホート、患者団体、民間部門⇒強力なパートナーシップ  
 官民一体運営⇒医療研究機関、研究者、財団、医療倫理学者、企業人材

**2016年度大統領予算案2.15億ドル**

47

**遺伝子変異とがんの種類の関係 (TCGAデータベースからの解析)**



がん

遺伝子

Legend: GAPDH, ACTB, VHL, KRAS, APC, CDKN2a, TP53

Ping, Z et al. "Mining genome sequencing data to identify the genomic features linked to breast cancer histopathology" J Pathol Inform. 5, 3 (2014).



## ゲノムの話

私たちはどこから来たの？ 生まれと育ち

- A. ゲノム、DNA、遺伝子、染色体とは何か？
- G. Alu配列の話(ヒトのDNAと進化)
- C. 生まれと育ち(ジェネティクスとエピジェネティクス)
- T. ゲノムリテラシー・遺伝子リテラシーを育む(米国で始まったリテラシー教育)

49

### 米国高校(特にCA)における遺伝子教育の歴史

1980年～ 生命科学がバイオ技術を通じ産業に発展

↓

高校の生物学と実社会のバイオテクノロジーとの間でのギャップを埋めるカリキュラムの草の根的発生(高校教員)

↓

1985年～ 大学での高校教員の遺伝子教育トレーニング(Stanford Univ.などで、生命科学のAPプログラム)

↓

1990年 初の“DNA SCIENCE”教科書

↓

クリントン大統領

1995年 DNA SCIENCEがNational Science Education Standardに掲載(K11, 12にて実施)、充実した生物学教科書

**Biotechnology Explorer Program** 開発・発売

関連事項: テキスト37ページ

50

### STEM教育

Science (科学)  
Technology (工学)  
Engineering (技術)  
Mathematics (数理)

NGSS(次世代科学教育基準)カリキュラム  
26州が採択方向

The White House Science Fair 2010






<http://www.whitehouse.gov/blog/2010/10/18/robots-solar-cars-and-rockets-white-house-science-fair>

関連事項: テキスト39ページ


51

### 高校教育でのSTEM


**Science**

**Engineering**



**Technology**



**Mathematics**

$p=0.375, q=0.625$   
 $+/+ \quad p^2 = 0.14 (0.25)$   
 $+/- \quad 2pq = 0.47 (0.25)$   
 $-/- \quad q^2 = 0.39 (0.50)$

Hardy-Weinbergの法則  
 $\chi^2$  乗検定



**Alu**

関連事項: テキスト39ページ


52

### 高校教育でのSTEM


**Science**

**Engineering**



**Technology**



**Mathematics**

$p=0.375, q=0.625$   
 $+/+ \quad p^2 = 0.14 (0.25)$   
 $+/- \quad 2pq = 0.47 (0.25)$   
 $-/- \quad q^2 = 0.39 (0.50)$

Hardy-Weinbergの法則  
 $\chi^2$  乗検定

**Alu**

関連事項: テキスト39ページ

53

### 高校教育でのSTEM

STEM教育を実現する  
Next Generation Science Standard (NGSS)カリキュラム

**NGSS**

ステップ1: 科学的な疑問

ステップ2: 仮説の設定

ステップ3: 検定するための方法を思考

ステップ4: 検定(仮説からその検定へ)

ステップ5: 結果を共有し話し合い

**Bio-Rad laboratories (バイオ研究支援企業)**



**Helping Science Serve Mankind**

**BIO-RAD**

**米国カリフォルニア州**

関連事項: テキスト37ページ

**Biotechnology Explorer (中学・高校向け教材)**

**ゲノムDNA抽出**  
Genes in a Bottle Kit

**遺伝子クローニング**  
Cloning and Sequencing Explorer Series  
Secrets of the Rainforest kit

**遺伝子解析**  
DNA Fingerprinting kit  
PV92 PCR | Informatics kit  
Crime Scene Investigator PCR Basics™ kit  
GMO Investigator™ kit  
Lambda DNA kit

**遺伝子導入(形質転換)**  
pGLO™ Bacterial Transformation kit

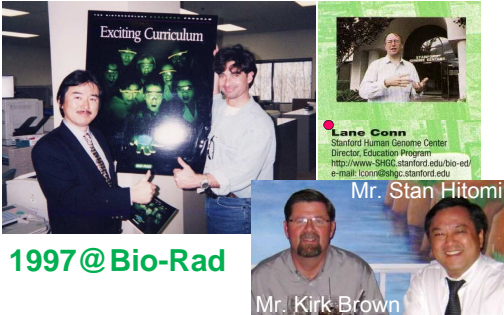
**遺伝子発現タンパク質**  
Green Fluorescent Protein Chromatography Kit

**タンパク質解析**  
Got Protein™ kit  
Comparative Proteomics kit I, II  
ELISA Immuno Explorer™ kit  
Size Exclusion Chromatography kit

**STEM教育**  
IDEA Kit  
STEM Electrophoresis Kit

関連事項: テキスト38ページ

**Mr. Ron Mardigian  
Biotechnology Explorer**



**1997 @ Bio-Rad**

Mr. Stan Hitomi  
Mr. Kirk Brown

Lane Conn  
Stanford Human Genome Center  
Director, Education Program  
<http://www.SHGC.stanford.edu/bio-ed/>  
e-mail: [conn@shgc.stanford.edu](mailto:conn@shgc.stanford.edu)

関連事項: テキスト36ページ

**NSTA Awards**

**RON MARDIGIAN MEMORIAL  
BIOTECHNOLOGY EXPLORER AWARD**  
SPONSORED BY BIO-RAD LABORATORIES

**PROGRAM SUMMARY**  
BioRad's Biotechnology Explorer™ Program and the National Science Teachers Association (NSTA) have partnered to recognize an outstanding high school teacher who has made biotechnology learning accessible to the classroom. The award has been established in memory of Ron Mardigian, the inspiration, initiator and founder of the Biotechnology Explorer program.


**AWARD**  
The award consists of a \$500 monetary gift, a \$500 certificate for BioRad products and up to \$750 in expenses to attend the 2014 National Conference on Science Education. The awardee will be honored at the lecture awards banquet and the awardee and one teacher guest of the awardee will be invited to dinner with members of BioRad's Explorer team.

**The National Science Teachers Association  
"Ron Mardigian Award"**

関連事項: テキスト36ページ

**まとめ**

- 私のゲノムにのっているたくさんの遺伝情報は、私ばかりでなく、私の両親、子供、ご先祖みんなのものである。自分のAluを調べると人類の歩みが見えてくる。
- ゲノムには2つの役割がある。
  - ・遺伝情報を親から子へ(遺伝)、細胞から細胞へ伝える
  - ・遺伝情報を適切に働かせる(遺伝子の発現と調節)
- 私たちの体質や病気は、遺伝要因と環境要因が関わる。ゲノムだけでは決まらない。
- ゲノムリテラシーを育みましょう。



59

**御清聴ありがとうございました。**




**ゲノムDNAで全ては決まらない**

60