

ゲノム異常症と先天性疾患

本日の講義の内容

1. 遺伝子・染色体・ゲノム
2. ゲノム異常症と原因
3. 新しいゲノム異常の診断法
4. インプリンティング病
5. 遺伝情報へのアクセス

天使病院小児科／臨床遺伝診療室

外木秀文 hidefumi.tonoki@tenshi.or.jp

天使病院ホームページ <http://www.tenshi.or.jp/>

ヒトゲノムとは

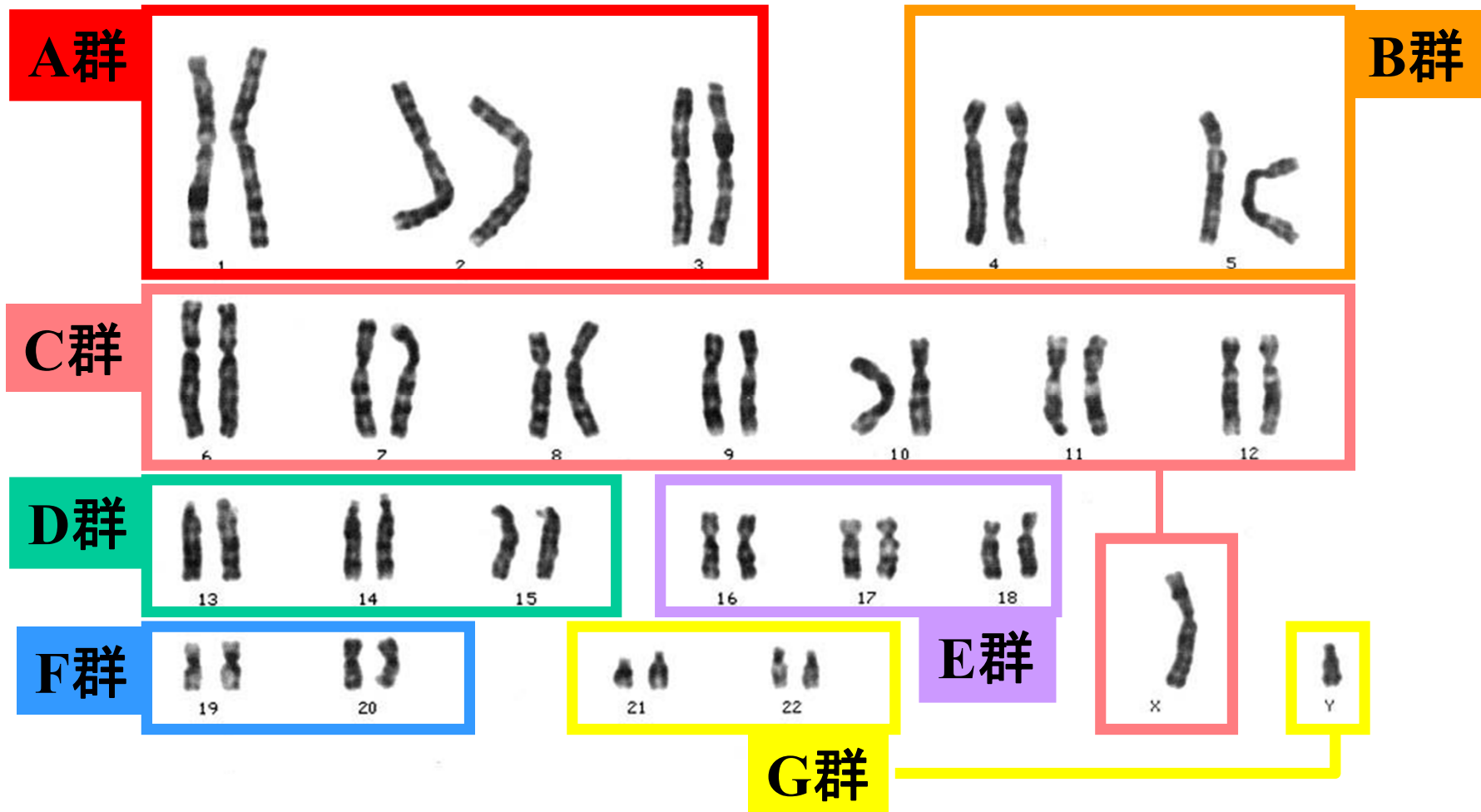
- ゲノム (Genome) とは生物の持つすべての遺伝情報のこと.
- ヒトは約60兆個の細胞からなる.
- 動物細胞では核ゲノムとミトコンドリアゲノムがある.
- ヒトの核ゲノムは約30億塩基対で24種の線状DNAに分かれ染色体を形成する.
- ミトコンドリアゲノムは16569塩基対の環状DNAで, ミトコンドリア中に平均8000コピーある.

DNAと染色体

- ヒトには22種類の常染色体と2種類の性染色体がある。
- 核を持たない赤血球をのぞく体細胞は2倍体であり、同じ種類の常染色体を2本ずつ、性染色体を2本(女性はXとX、男性はXとY)の合計46本の染色体を持っている。
- 配偶子は1倍体であり、常染色体を1本ずつ、性染色体を1本の合計23本の染色体を持っている。

A 染色体の形態

染色体の形態別分類－1

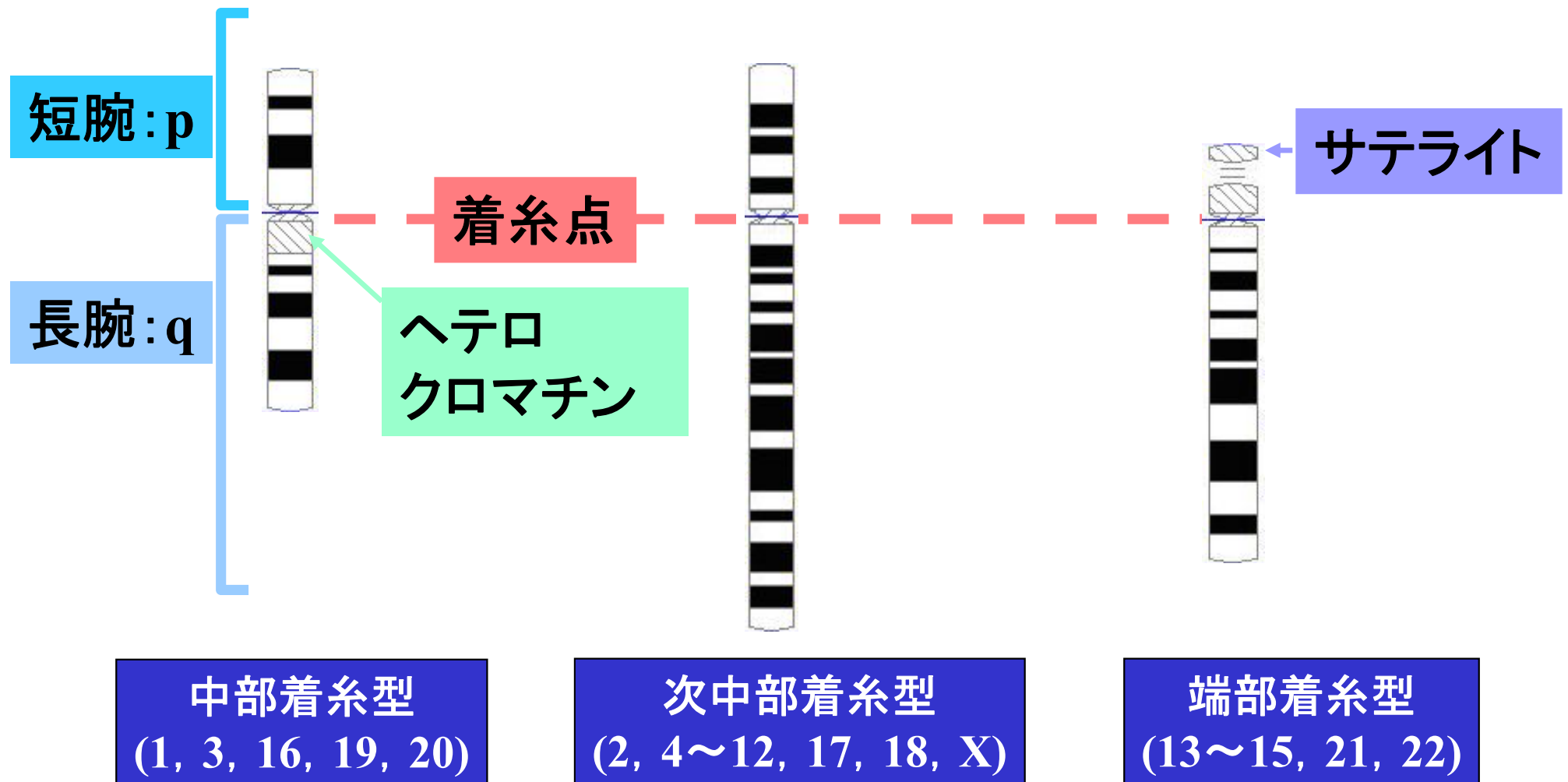


染色体のサイズ

CHR#	Size (Mb)	CHR#	Size (Mb)
1	247	13	114
2	243	14	106
3	200	15	100
4	191	16	89
5	181	17	79
6	171	18	76
7	159	19	64
8	146	20	62
9	140	21	47
10	135	22	50
11	134	X	155
12	132	Y	58

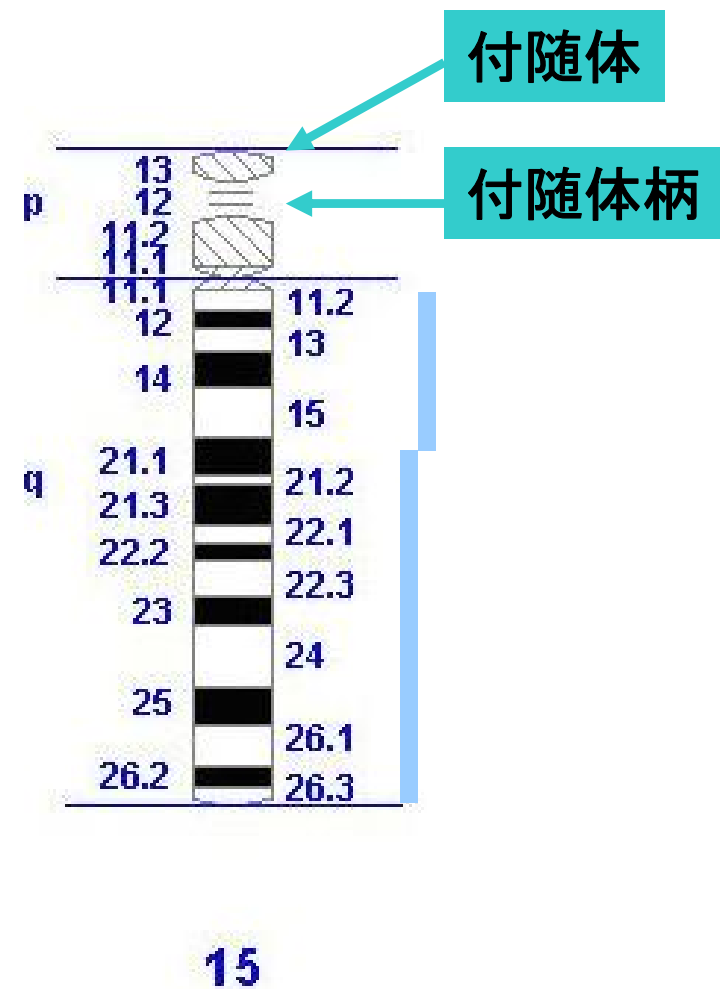
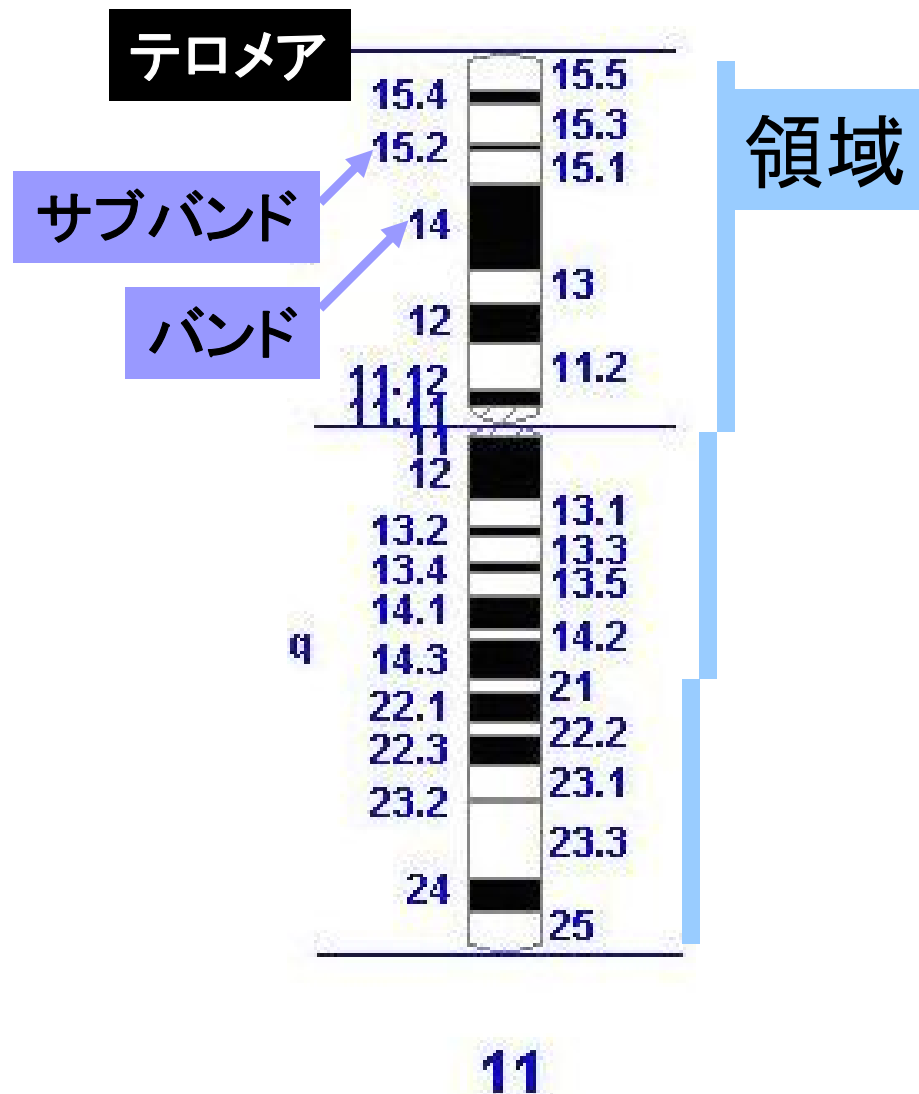
A 染色体の形態

染色体の形態別分類ー2



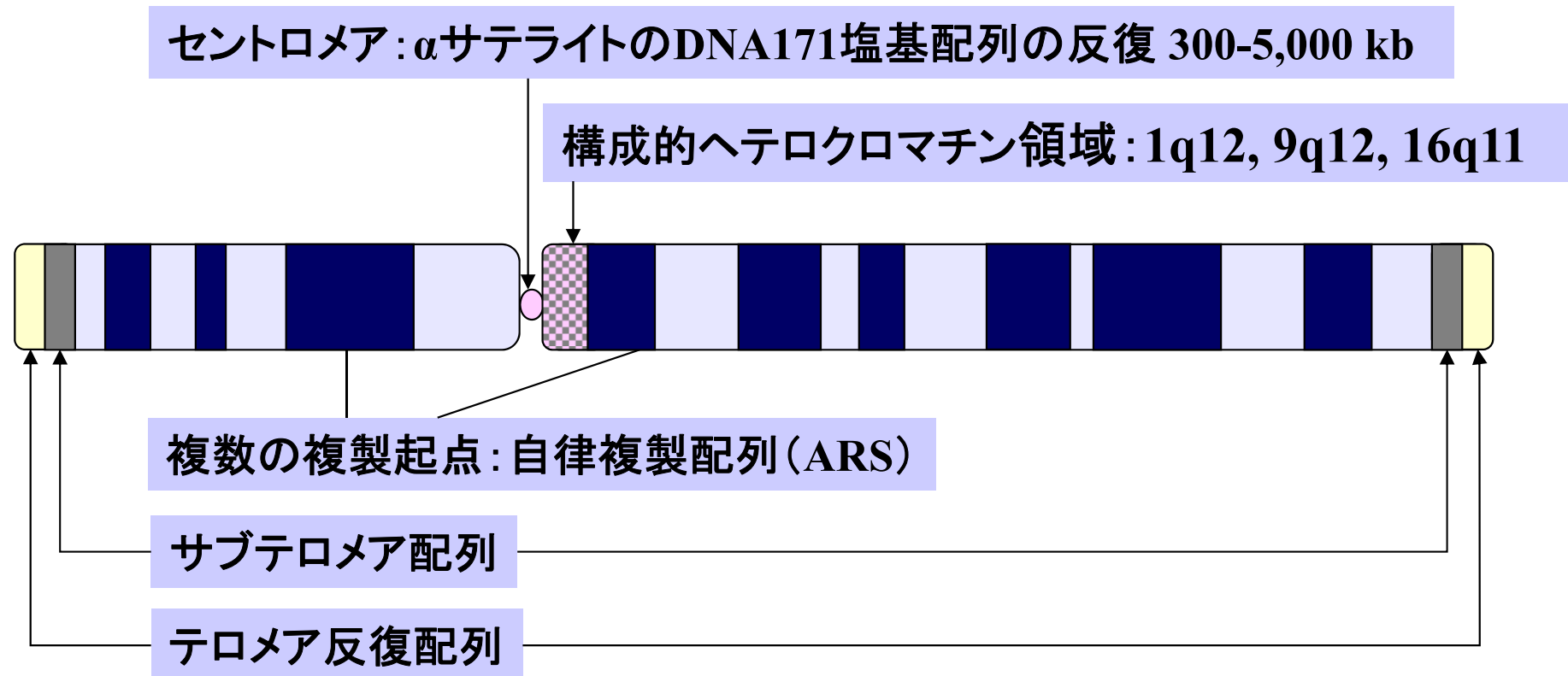
A 染色体の形態

染色体のG分染パターンとバンド



A 染色体の形態

染色体の機能的要素・構成的要素



ゲノム病 その1

複数の遺伝子の過剰による効果

A 染色体の全体の過剰: 数の異常

B 染色体の一部の過剰: 構造異常

Down 症候群 Down syndrome, trisomy 21

原因: 21番染色体が1本過剰

頻度: 出生600 対 1

母年齢が高いほど頻度が上昇; 35歳以上で1/300

表現型:

筋緊張低下

特異顔貌(短頸, 扁平な顔, 瞼裂斜上, 内眼角贅皮)

項部の過剰な皮膚

母趾球部の脛側弓状紋(tibial arch), 猿線

精神運動発達遅滞

ダウン症候群の主な合併症

1. 消化管奇形：十二指腸閉鎖，鎖肛，Hirschsprung病
2. 先天性心疾患：心室中隔欠損，心内膜床欠損，TOF
早期に肺高血圧を起こしやすい
3. 屈折異常
4. 滲出性中耳炎
5. 環軸関節異常
6. 白血病，一過性異常骨髄増殖症
7. 高尿酸血症
8. 適応障害，精神症状

染色体の異常-1

1 正常 46,XY 46,XX

2 数的異常

異数性：正常染色体数($2n = 46$)より数本の増減

47,XX,+21

47,XXY

47,XY,+mar

45,X [45,XO]

46,XY/45,XY,-8

倍数性

69,XXX

染色体の異常-2

3 構造異常

相互転座 reciprocal translocation

Robertson型転座 Robertsonian translocation

逆位 inversion

挿入 insertion

欠失 deletion

環状染色体 ring chromosome

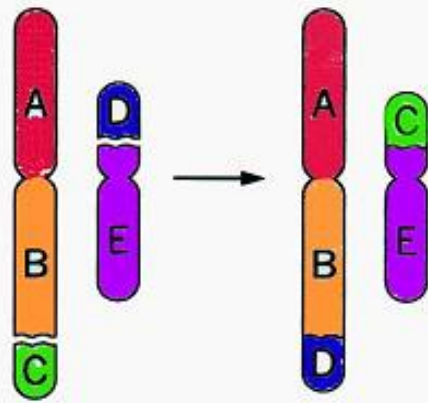
同腕染色体 isochromosome

重複 duplication

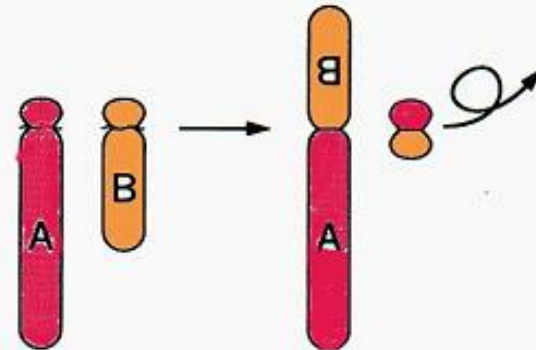
染色体の 主な構造異常

均衡型
転座
逆位
挿入

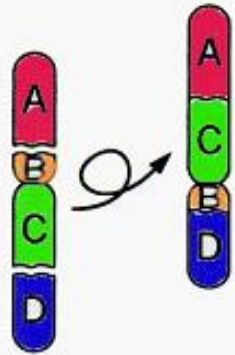
不均衡型
欠失
環状染色体
同腕染色体
重複
不均衡転座



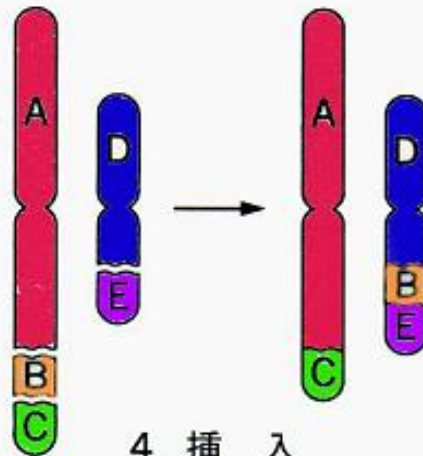
1. 転座



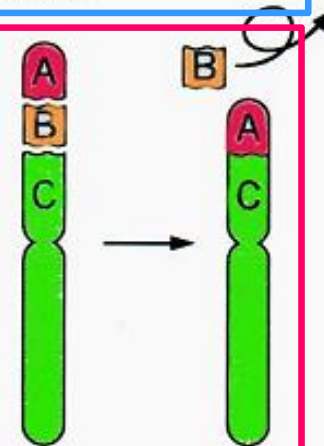
2. Robertson型転座



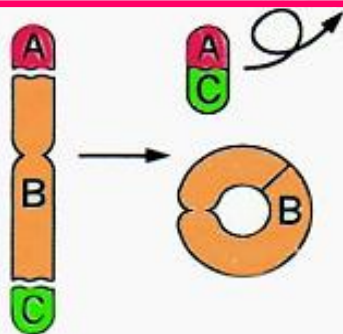
3. 逆位



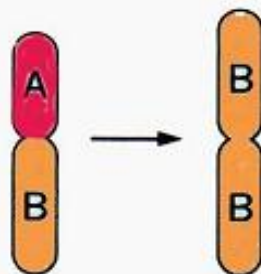
4. 挿入



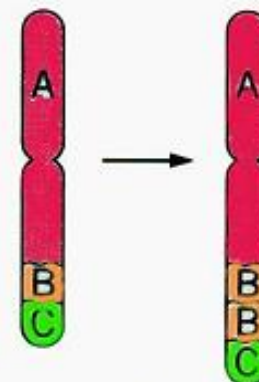
5. 欠失



6. 環状染色体

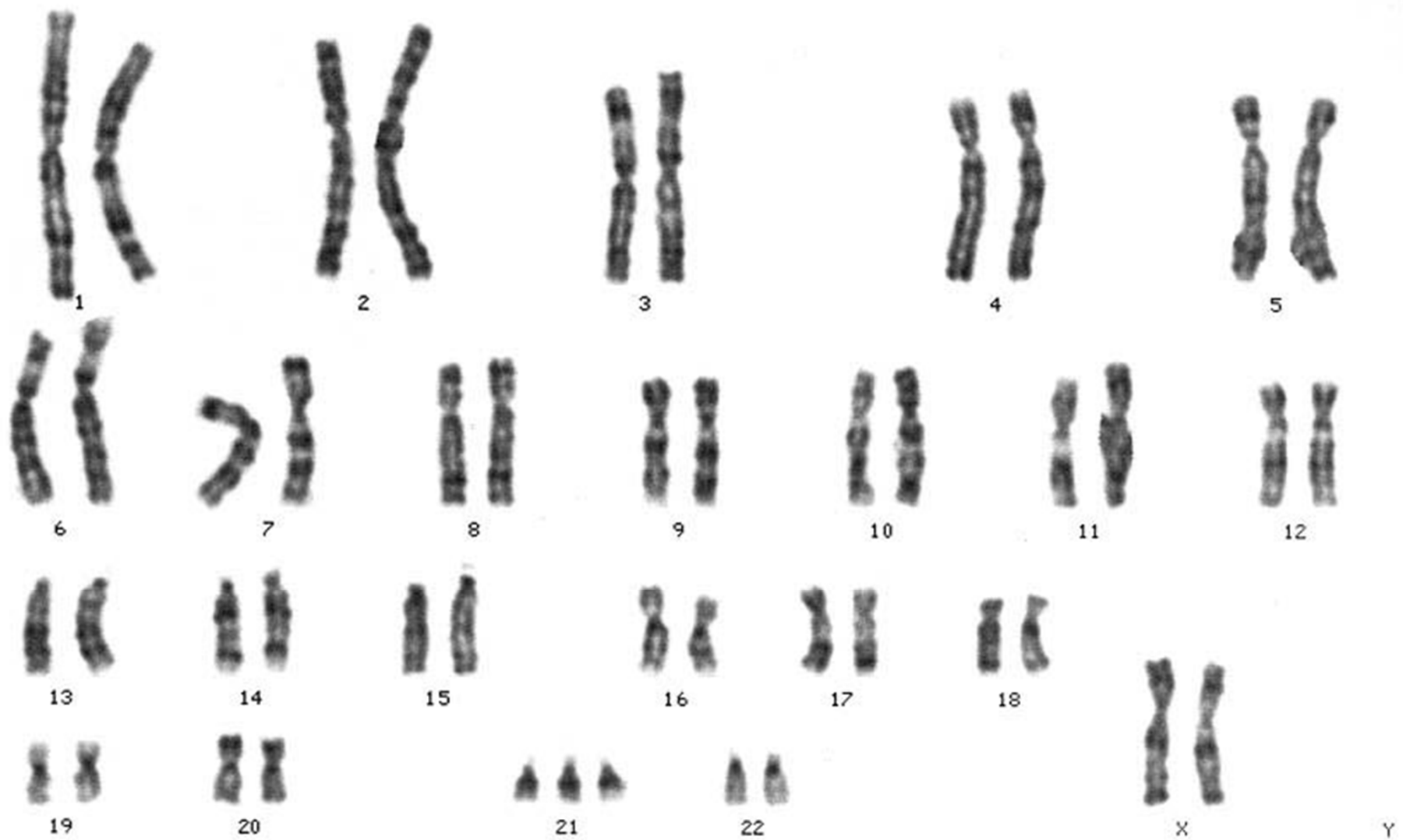


7. 同腕染色体

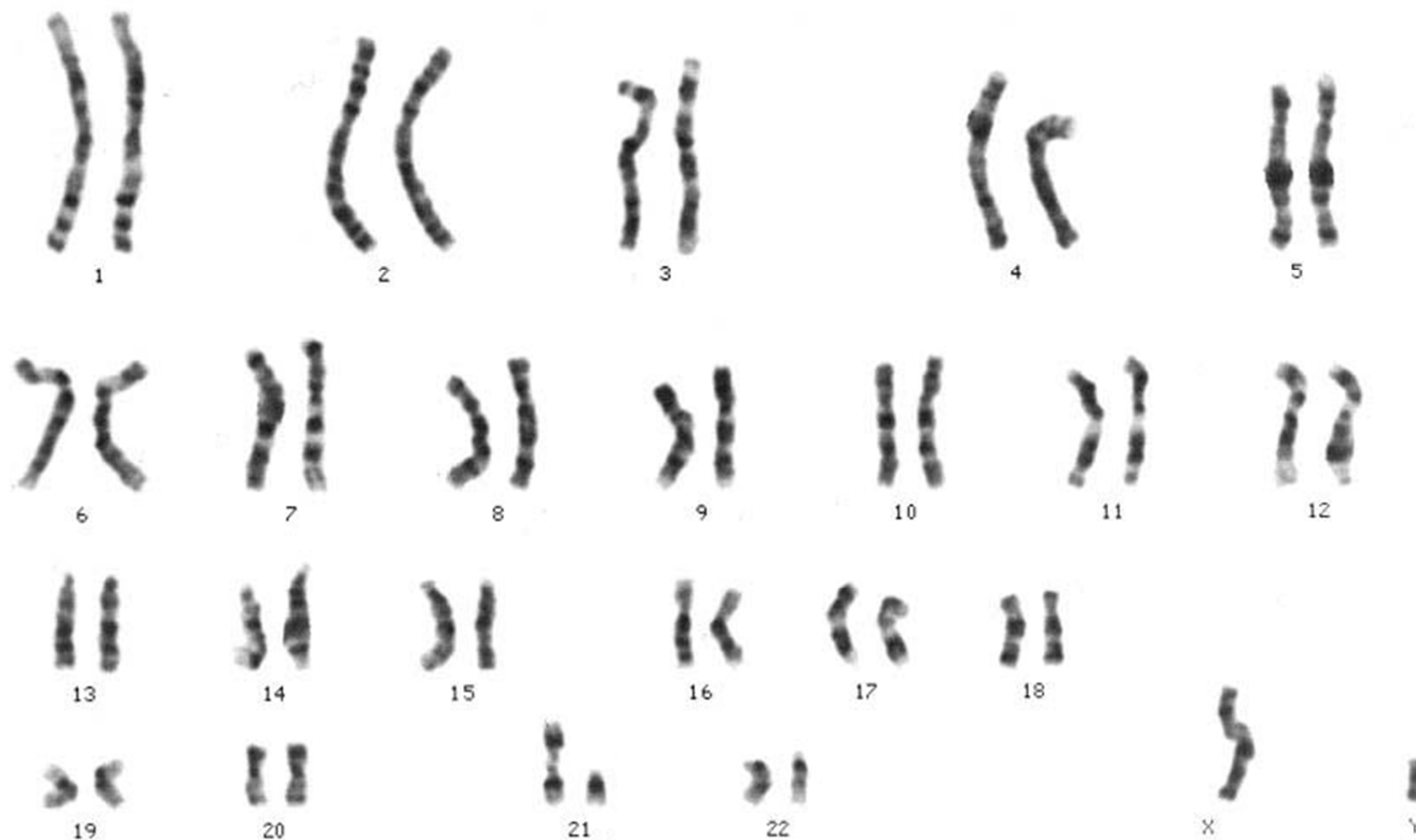


8. 重複

トリソミー型ダウン症候群女児の全核型



転座型ダウン症候群男児の全核型



ダウン症の染色体異常

- | | |
|------------|-------|
| 1 全21トリソミー | 95 % |
| 2 モザイク | 2-3 % |
| 3 転座 | 2-3 % |

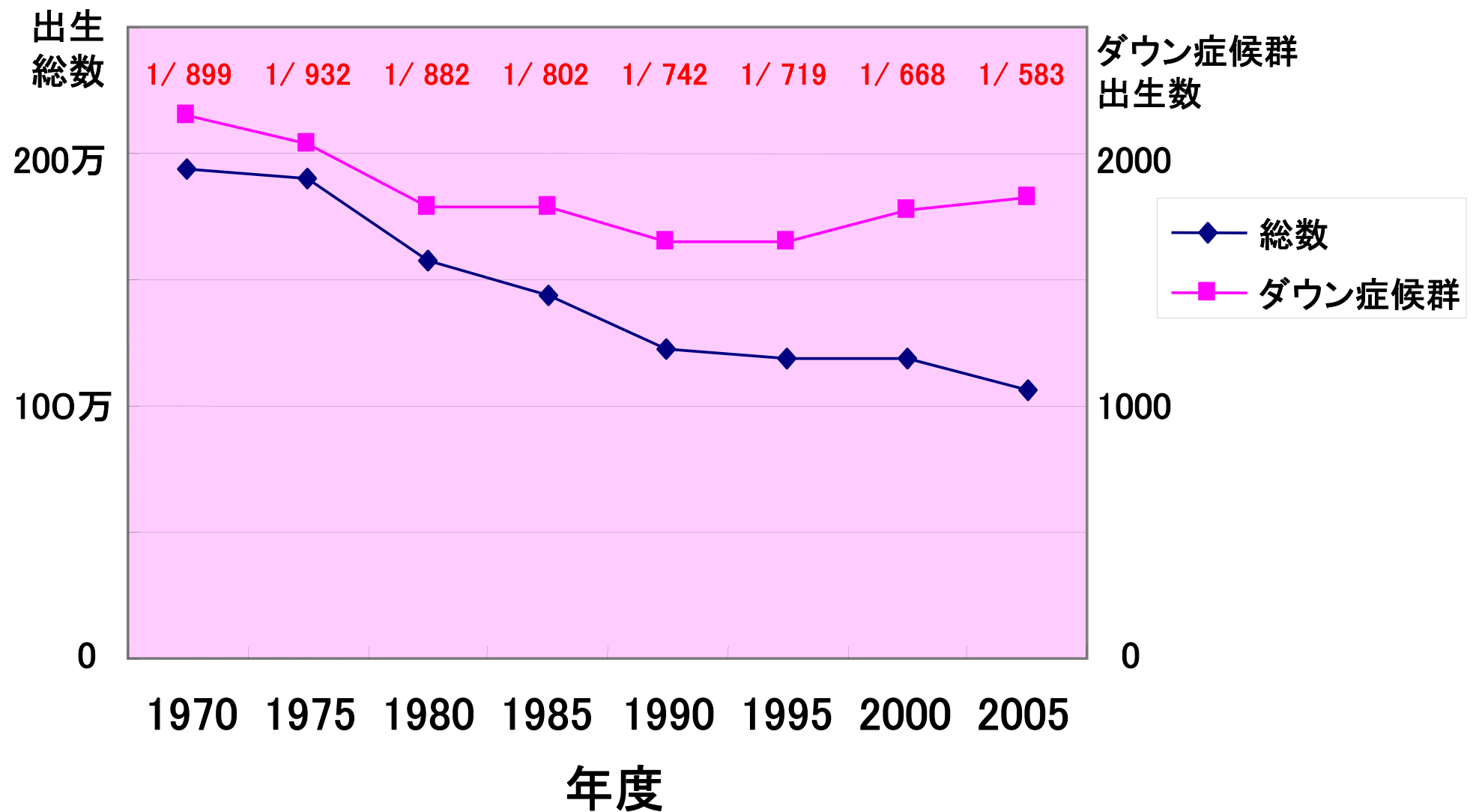
ロバートソン転座による21染色体の過剰

for example; 14-21, 21-21

母年齢とダウン症候群の出生時頻度

母年齢	ダウン症候群の頻度
<20	1／1, 667
20－24	1／1, 587
25－29	1／1, 087
30－34	1／763
35－39	1／248
40－44	1／79
45－49	1／24

我が国の出生数とダウン症出生数(梶井正2007)



その他の常染色体の数的異常

1 18トリソミー 1 / 6,000

(トリソミー型80 %, モザイク10 %, 転座10 %)

低出生体重, 多毛,
瞼裂狭小, 後頭部突出, 小さい口, 小下顎,
手指の重なり, 揺り椅子状の足,
心奇形

2 13トリソミー 1 / 14,000

(トリソミー型80 %, その他20 %)

頭皮の部分欠損, 小眼球, 口唇口蓋裂,
大きな鼻, 多指症,
脳奇形, 心奇形, 腎尿路奇形

ゲノム病 その2

複数の遺伝子の欠失による効果

A 染色体の全体の欠失：数の異常

B 染色体の一部の欠失：構造異常

C 染色体の一部の微細欠失

ターナー症候群 *Turner syndrome*

表現型女性

低身長

特徴的身体所見

短頸, 翼状頸, 外反肘, 大動脈縮窄

原発性無月経

性腺は策状, 二次性徴はない

X染色体の異常(以下単独あるいは正常細胞とのモザイク)

Xモノソミー; 45,X

X長腕の同腕染色体; 46,X,I(X)(q10)

環状染色体; 46,X,r(X)

X短腕部分欠失; 46,X,del(X)(p11)

頻度: 1 / 1,500 – 2,000

その他の性染色体の数的異常

クラインフェルター症候群 klinefelter syndrome

表現型男性

X染色体が1本多い; 47,XXY

細長い体型, 小睾丸, 精神発達遅滞

不妊症, 女性化乳房

頻度: 1 / 900

XYY男性

高身長, 行動性が高い?

XXX女性

原則として正常女性と変わらない

疑似常染色体領域 (PAR)

- X染色体上のいくつかの遺伝子はXiでの不活性化を逃れる.
- その多くはX染色体上で「疑似常染色体領域(PAR)」と呼ばれる領域にあり, Y染色体との間での対合し乗り換えも起きる.
- Xiの疑似常染色体領域の遺伝子は, 典型的なヘテロクロマチン構造を持たず, *Xist* RNA結合もほとんど無い.
- PARはX染色体・Y染色体の両端にあり, 短腕端のPAR1 (2.7Mbp) と長腕端のPAR2 (0.33Mbp) には合わせて少なくとも29個の遺伝子座が存在している.
- Xi中に不活性化されない遺伝子が存在することは, X染色体数の異常によって起こるターナー症候群 (XO) あるいは クラインフェルター症候群 (XXY, XXXY...)といった染色体異常による症状が現れる原因となる.

代表的な部分欠失による症候群

猫なき症候群 (5p-症候群)

一方の5番染色体の短腕
の部分欠失

低出生体重
成長障害
重大な精神遅滞
特異顔貌
乳児期に弱々しい泣き声
(子猫のような鳴き声)

Wolf 症候群 (4p-症候群)

一方の5番染色体の
短腕の部分欠失

小頭
前頭眉間の突出
両眼開離
低く広い鼻梁
短い人中
への字の口
口唇口蓋裂

ウィリアムズ症候群

7番染色体長腕の部分
欠失

低身長
運動発達遅延
知能発達遅延
特異顔貌
低い声
大動脈弁上部狭窄症

染色体検査

- ゲノム全体を簡便に調べる最も基本的なゲノム異常のスクリーニング検査法
- 通常はG-bandingという染色法を行う
- 特定のゲノム断片の染色体上の位置を調べるFISH (fluorescence in situ hybridization) や特定の染色体を色分けするmulticolor chromosome paintingなど特殊な補助検査法がある

ゲノム病 その3

UPD

Prader-Willi症候群

胎動の減少

低出生体重

筋緊張低下，哺乳障害，呼吸障害，体重増加不良

肌の色が白い，手足が小さい，

特異顔貌

男児では停留睪丸，小さい陰茎

過食，肥満，糖尿病，Pickwick症候群

精神運動発達遅滞

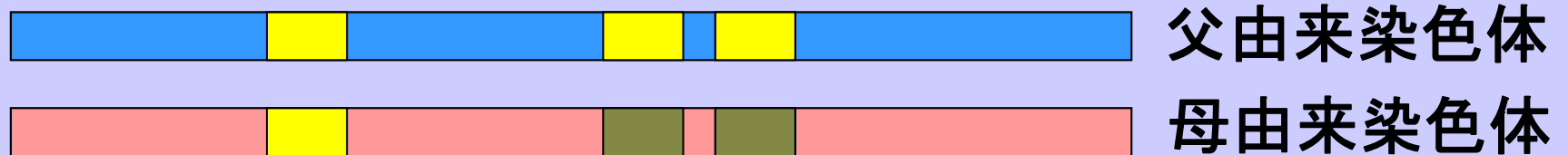
低身長

痛覚鈍麻，行動異常，適応障害

Prader-Willi症候群の原因

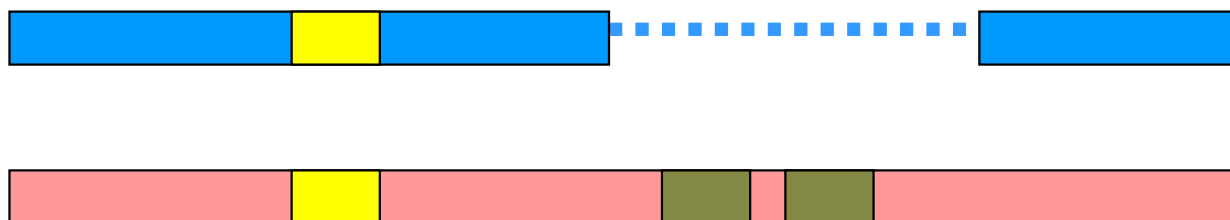
- ◆ 15q11.2の微細染色体欠失 70 %
高精度分染法, FISH
父親由来15番染色体の欠失
- ◆ 15q11.2領域のUPD(母由来片親性ダイソミー) 30 %
- ◆ 15q11.2領域の刷り込み変異 わずか

Imprintingとは

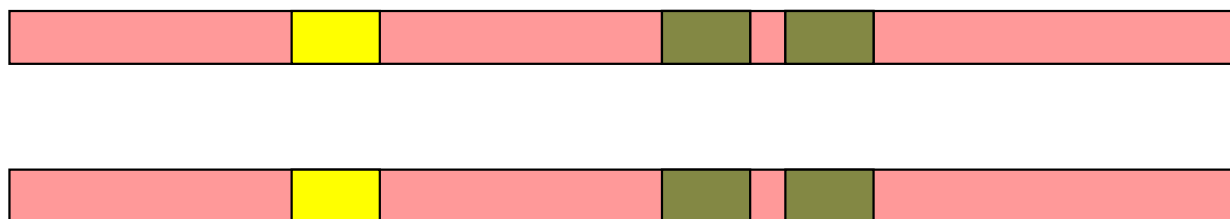


Prader – Willi症候群でみられる遺伝子の異常

欠失



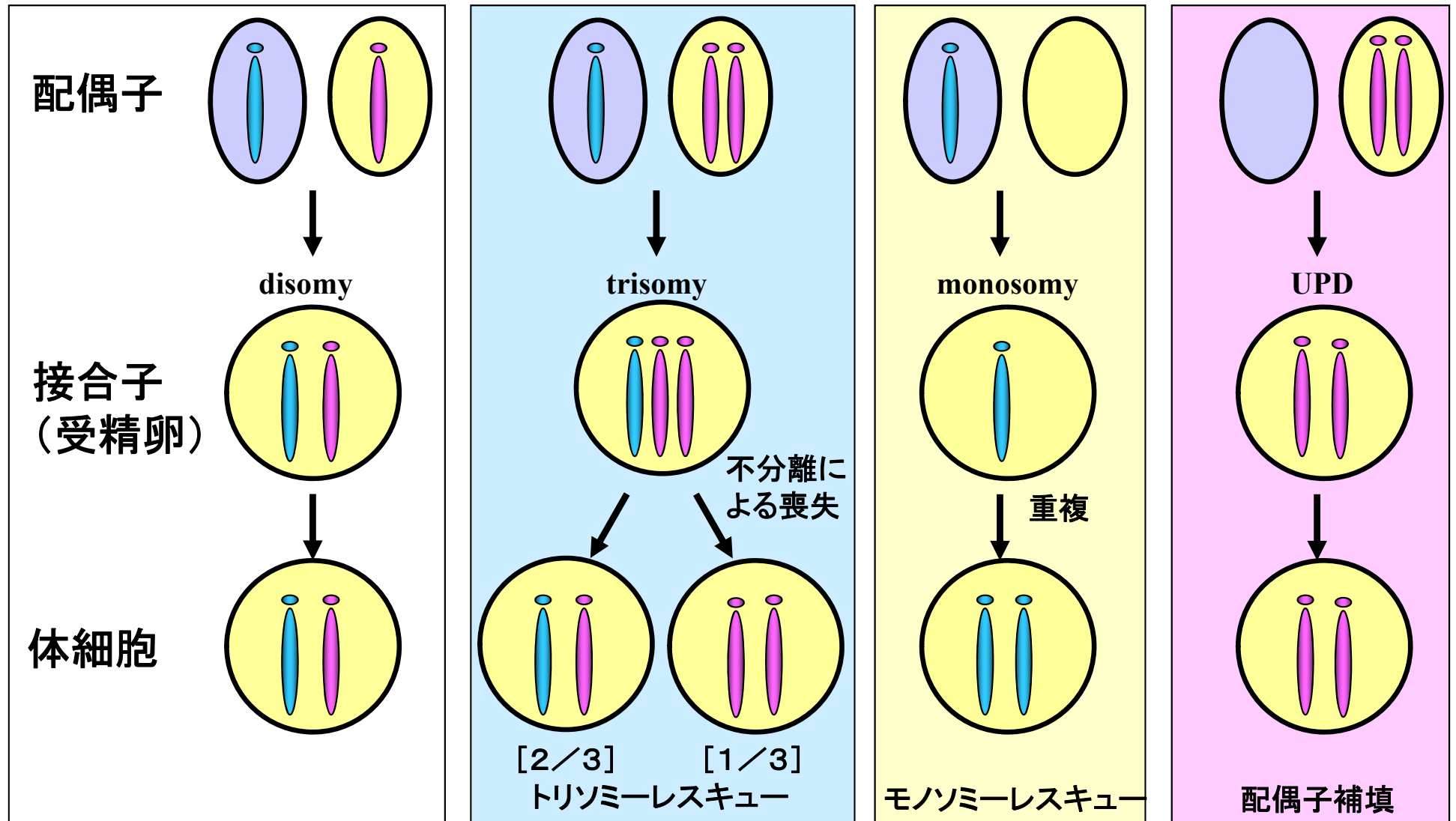
UPD



刷り込み変異

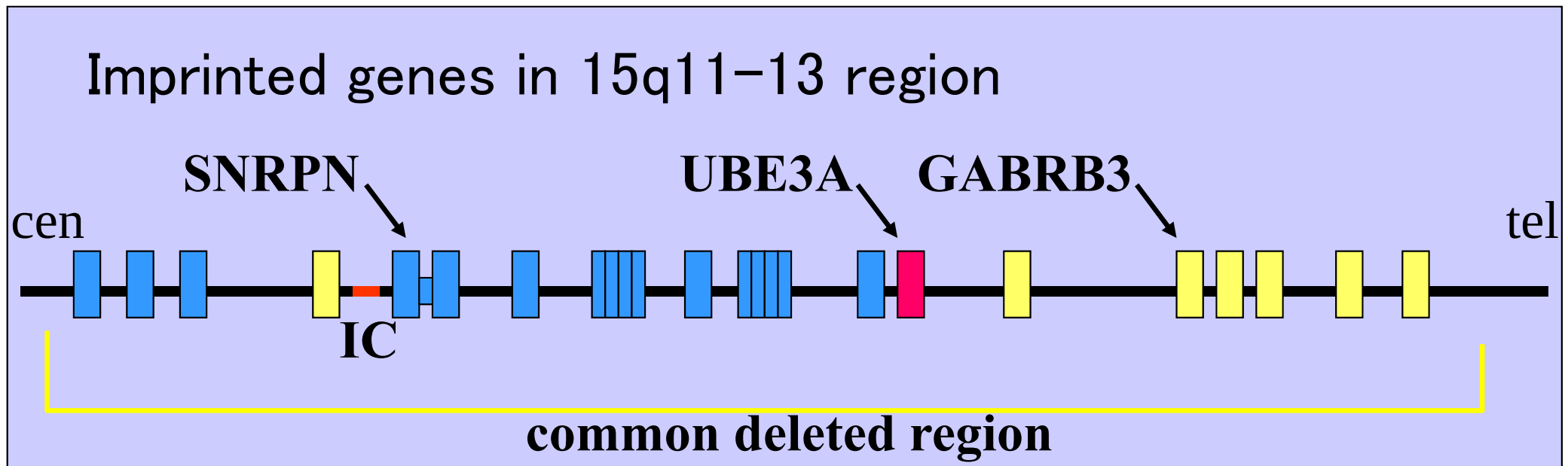


UPD成立の機構



Angelman症候群の原因

- ◆ 15q11.2の微細染色体欠失 70 %
高精度分染法, FISH
母親由来15番染色体の欠失
- ◆ 15q11.2領域のUPD(父由来片親性ダイソミー) 2 %
- ◆ 15q11.2領域の刷り込み変異 5 %
- ◆ UBE3A(母性発現)の変異 5 – 10 %



ゲノム病とゲノム解析法の選択

	Gバンド法	FISH法	アレイCGH
トリソミー・モノソミー	◎	○	◎
上記のモザイク	◎	○	×
転座・逆位	◎	◎	×
微少な欠失・重複	×	◎	◎
UPD	×	×	○

PubMed

PubMed comprises more than 20 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals, and online books. Citations may include links to full-text content from PubMed Central and publisher web sites.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats.html>

UCSC Genome Bioinformatics

<http://genome.ucsc.edu/>



<http://genetopia.md.shinshu-u.ac.jp/genetopia/index.htm>