

Essential
genetics 2

遺伝カウ
セリングの
基礎知識

天使病院
臨床遺伝診療室
外木秀文
挿画 Koromo

1. 細胞分裂と染色体
2. 染色体・ゲノム・遺伝子とセントラルドグマ
3. 遺伝子の異常・多様性と疾患
4. メンデル遺伝病
5. 非メンデル遺伝
6. 集団遺伝
7. 遺伝学的検査法
8. 染色体異常症
9. 出生前診断
10. 臨床遺伝と遺伝カウンセリング
11. 腫瘍遺伝学

遺伝カウンセリングを行う人に必要となる遺伝学の知識をコンサイスにまとめました。

これから遺伝学を勉強する医師、コメディカルあるいは関連分野の職種に必要な知識をわかりやすく説明したもので、遺伝学の基本として知っておくべき知識を大学教養レベルにまとめたものです。大きく11の分野に分けて紹介します。

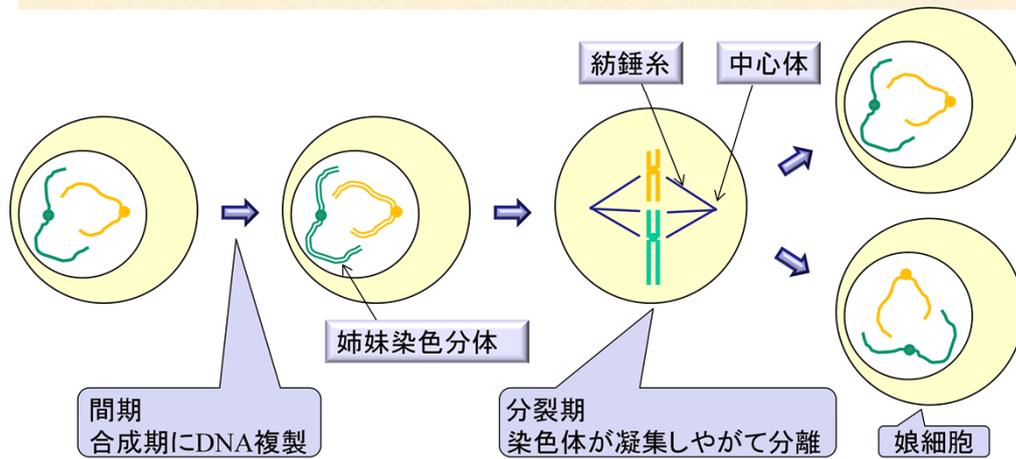
- 1 ヒト:60-100兆個の細胞よりなる多細胞生物.
- 2 オリジンは1つの精子と1つの卵子が受精した受精卵
- 3 受精卵は体細胞分裂(mitosis)を繰り返し, 分化し, 生体を構成
- 4 生殖細胞は減数分裂(meiosis)により染色体数が半減した配偶子(精子・卵子)を形成
- 5 配偶子同士が接合(受精)することで受精卵では染色体数が復元
- 6 染色体の中に遺伝情報がパッケージされている
- 7 子は父と母から1セットずつの遺伝情報を受け継ぐ
- 8 これらの遺伝情報は2本鎖DNAの長大な分子
- 9 ミトコンドリアDNAにも少数の遺伝子



まずはヒトの体と遺伝物質について生物学的属性の説明します. 9つのポイントを押さえてください.

- 1 ヒトは60-100兆個の細胞よりなる多細胞生物(真核生物)です.
- 2 個体のオリジンは1つの精子と1つの卵子が受精した受精卵ですね.
- 3 受精卵は体細胞分裂(mitosis)を数十から数百回繰り返し, 増殖・分化し, 組織・器官を形成. 出生後は個体を成長・維持させます.
- 4 受精卵から分化した生殖細胞はのちに精母細胞あるいは卵母細胞となり, これらの細胞は最終的に減数分裂(meiosis)により染色体数が23本に半減した配偶子(精子・卵子)を形成します.
- 5 配偶子同士が接合(受精)することで受精卵では染色体数が46本に復元します.
- 6 染色体の中には遺伝情報がパッケージされています: 遺伝情報とはタンパク質の設計図たる遺伝子で, ヒトにはおよそ25,000種類あると言われています.
- 7 子は父と母から1セットずつの遺伝情報を受け継ぎます.
- 8 これらの遺伝情報は2本鎖DNAの長大な分子のなかの塩基配列に書き込まれています.
- 9 ミトコンドリアDNAにも少数の遺伝子があります: 染色体の遺伝子は核内に保管されますが, 細胞質にあるミトコンドリアにも環状のDNAがあり, 比較的少数の遺伝子がコードされています.

1. 体細胞分裂とは: 体細胞における細胞分裂により2つの娘細胞を生じる
2. 分裂後で染色体, 遺伝子数は同一
3. 細胞周期: 増殖する体細胞は**分裂期(M phase)**と**間期(interphase)**を交互に繰り返す.
4. 間期はさらにG1期, S期(合成期), G2期に分かれる
5. G1期で分裂を停止した細胞はG0期にあると称する.
6. G0期にある細胞も障害されると分裂能を回復し再びG1期に戻ることがある.
7. 分裂期の細胞周期は通常16-24時間, このうち分裂期は1-2時間



1 細胞分裂と染色体① 体細胞分裂

まず, 細胞分裂の基本である体細胞分裂から学習しましょう

体細胞分裂は有糸分裂(mitosis)ともよばれ, 細胞が増殖する過程にみられる分裂で, 親細胞が同一の2つの娘細胞に分裂するものです.

通常, 旺盛に増殖する細胞は分裂期と間期を交互に繰り返す細胞周期を営んでいます. 1サイクルは16-24時間でこのうち分裂期は1-2時間です.

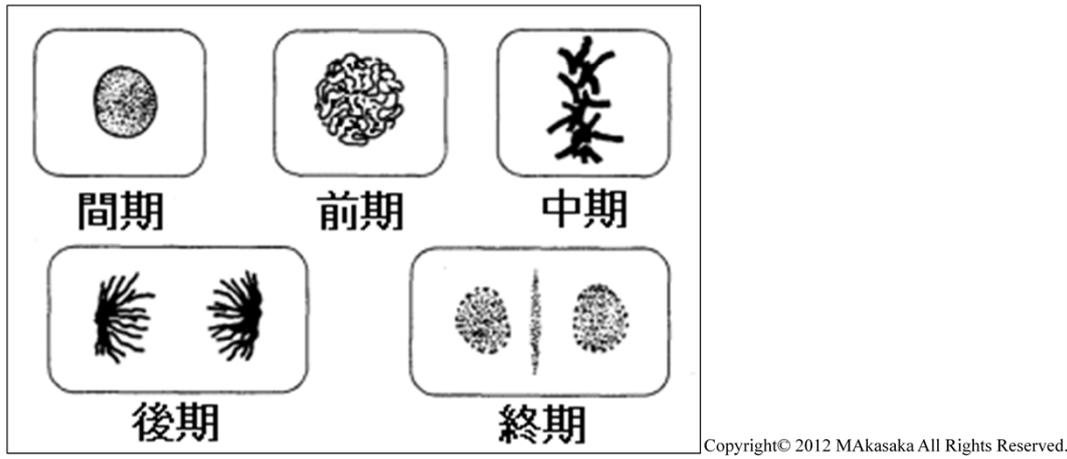
増殖している細胞は間期に46本ある染色体のDNAをすべて複製します. このDNA複製に従事する時期を合成期(S期)とよび通常6-8時間かかります. 細胞はその後G2期に入りしばらくして, 分裂するためのいろいろな条件が整ったことが確認されれば細胞は分裂期(M期)へと入ります.

M期に入ると染色体は徐々に凝集し, 光学顕微鏡下に糸状に観察されるようになります. 細胞の左右に中心体(centrosome)と呼ばれる一組の微小管の集合点が形成され, 紡錘糸(mitotic spindle)の形成が始まります. この段階が前期(prophase)と呼ばれます. 前中期(prometaphase)にいたり核膜が消失し, 染色体は凝集の度を増します. それぞれの染色体は複製したままで分離していない2本の姉妹染色分体(sister chromatids)の状態です. 細胞質に分散しそのセントロメアにある動原体が2つの中心体間に張った紡錘糸に結合します.

中期(metaphase)になると染色体は細胞の中央(赤道面)に整列し, 最大に凝集します.

後期(anaphase)では姉妹染色分体が分離し, 収縮する紡錘糸に動原体が引っ張られるかのように左右の細胞極へそれぞれ46本ずつの染色分体が移動します. 終期(telophase)に入るとやがて染色体の周りに核膜が形成され, 染色体は凝集が解かれ染色質として核内に分散し間期に入ります.

1. 間期にあつては染色体は形成されず、**クロマチン(染色質)**として核全体に分布
2. 分裂前期: 染色質が徐々に凝縮し**染色体**を形成し始める。**紡錘体**の形成開始
3. 前中期: 核膜が消失し染色体が細胞内に分散。紡錘体に結合し赤道面に移動し始める。
4. 中期: 染色体が赤道面に整列(染色体が最も凝集)。
5. 後期: 各染色体の姉妹染色分体が突然**セントロメア**において分離し、独立した娘染色体となりそれぞれの中心体に向かい移動
6. 終期: 染色体の凝集解除、核膜の形成
7. 細胞質分裂: 2つの娘細胞を区切る細胞膜が形成され、細胞分裂が終結



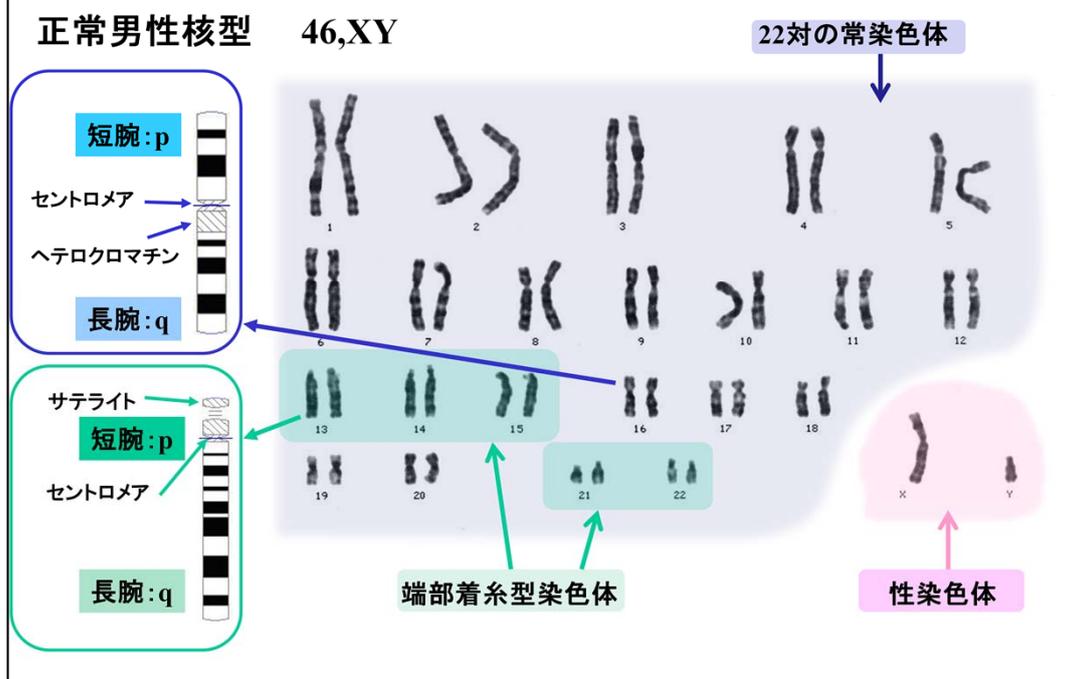
1 細胞分裂と染色体② 細胞分裂のステージ

実際の体細胞分裂期をネギの根細胞で観察したスケッチです。細胞分裂と染色体をイメージできるでしょうか？

1. 減数分裂とは:生殖細胞系列における二倍体細胞の最終的分化形態である精母細胞あるいは卵母細胞が精子あるいは卵子, すなわち一倍体の配偶子を形成する過程.
2. 1つの**(一次)精母細胞**から4つの精子, 1つの**(一次)卵母細胞**からは1つの卵子と2つの**極体**が形成される.
3. 連続して2回の細胞分裂(**第一減数分裂**と**第二減数分裂**)がおこる.
4. ヒトでは第一減数分裂で父由来と母由来の相同姉妹染色分体が対合
5. その後父由来と母由来の相同姉妹染色分体が分離(**前還元**)する.
6. 精子形成過程:一次精母細胞が第一減数分裂で二分して生じた2個の**二次精母細胞**はS期を経ずに直ちに第二減数分裂に入り, 結果的に4個の精子となる.
7. 卵子形成過程:胎生期3-4か月に卵母細胞は第一減数分裂前期に達する.
8. その後長期間のインターバルを経て, 排卵直前に第一成熟分裂を完了し, **二次卵母細胞**と**第一極体**を生じる.
9. 引き続いて, 二次卵母細胞は排卵中に第二減数分裂の分裂中期に入り, その後受精があれば分裂を完了し, 卵子と**第二極体**を生じる.
10. 精母細胞あるいは卵母細胞では第一分裂の分裂中期に対合した際にアレル間で染色体の**組み換え**がおこる.
11. 組み換えは平均すると1度の減数分裂について約50か所で起こるとされる. すなわち1つの二価染色体あたり数か所生じている.

1 細胞分裂と染色体③ 減数分裂

減数分裂とは生殖細胞において二倍体細胞が1倍体の配偶子を形成する過程です. 簡単にスライドに解説しました.



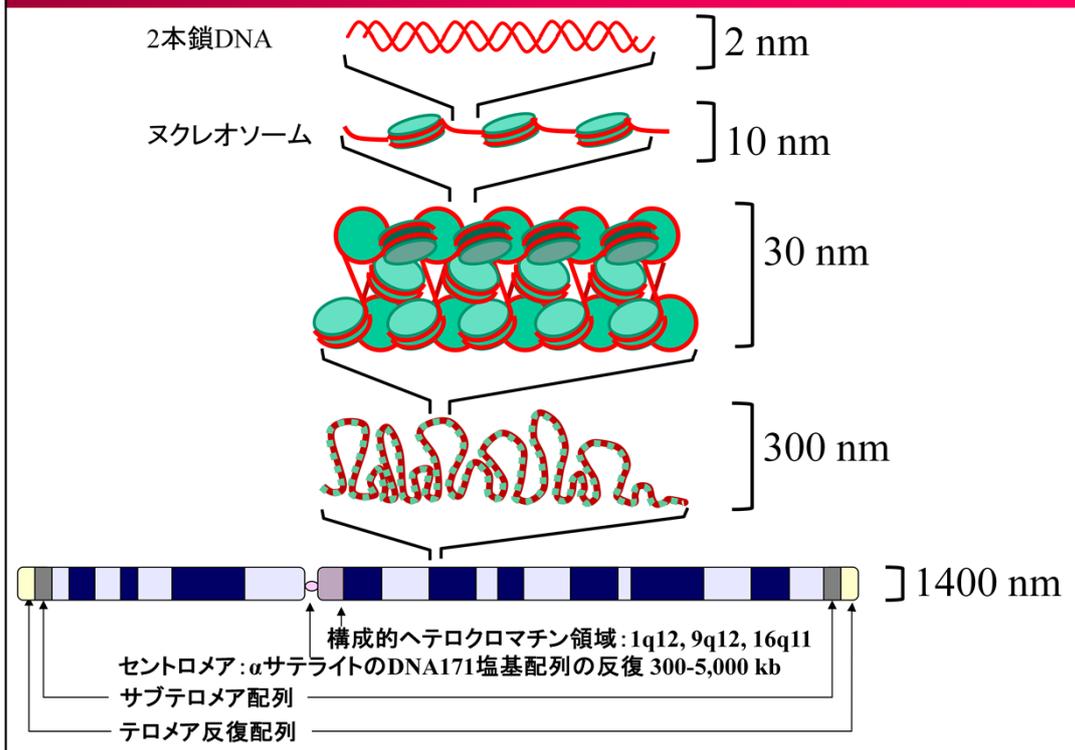
2 染色体・ゲノム・遺伝子とセントラルドグマ① 染色体の特徴と種類

染色体は細胞分裂期に観察され、通常の検査ではGバンドといわれる染色を施すと光学顕微鏡で縞模様を持ったひも状物として視認されます。染色体の形態的特徴として、多くが中央付近にセントロメア(着糸点)と呼ばれるくびれがあり、セントロメアを挟んで短い部分を短腕、長い部分を長腕と呼びます。

ヒトの染色体数は46本で22対の常染色体とXとYの性染色体からなります。常染色体は大きさの順に1番から番号が振られています。13, 14, 15, 21, 22番染色体の短腕は極端に短く端部着糸型染色体と言われます。端部着糸型染色体の短腕には短いstalk(柄)に付着したサテライトと呼ばれるクロマチンの凝集部分が見られるのみで遺伝子はありません。

クロマチン(染色質)は間期においても凝集して観察される**ヘテロクロマチン**とそれ以外のユークロマチンに分類されます。

ヘテロクロマチンは女性の不活化された一本のX染色体に当たる部分(条件的**ヘテロクロマチン**)と1q, 9q, 16q,のセントロメアに隣接した領域(その大きさに個体差がある)とY染色体長腕遠位部にある**構成的ヘテロクロマチン**があり、遺伝子の発現上不活性な部分とされています。

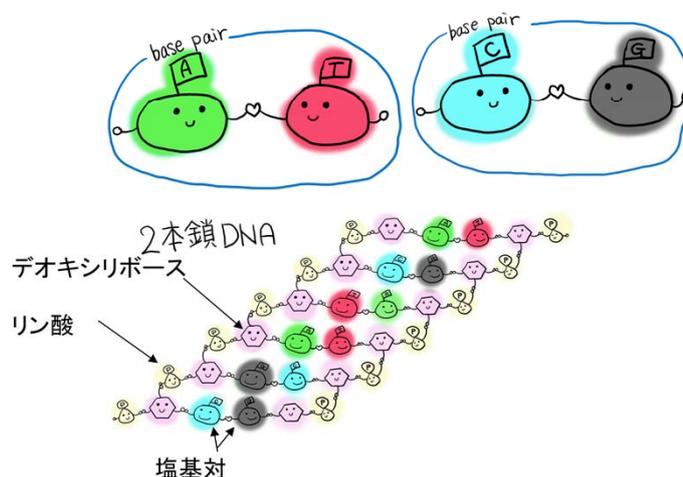


2 染色体・ゲノム・遺伝子とセントラルドグマ② 染色体の分子構造

染色体後構成する分子構造について箇条書きにして述べましょう。

1. 染色体は分裂期に観察される構造物で本来核内にある染色質が糸状に凝集したもの。
2. 1本の染色体について1分子の長大な2本鎖DNA(1番染色体で280Mbp: 2億8000万塩基対)が存在します。
3. 長大な線状**2本鎖DNA**が**ヒストン**と結合した**ヌクレオソーム**を形成し、それが複次らせん状に凝集しその他のタンパクと結合して染色体が構成されます。
4. 染色体の形態的特徴として、多くが中央付近にセントロメア(着糸点)と呼ばれるくびれがあり、反復配列があります。
5. 染色体の両端のテロメア領域とその近位部分の領域(サブテロメア)も反復配列から構成されますが、形態的には判別できません。サブテロメアの反復配列は他のサブテロメアと相同性があるのでしばしば染色体の再構成の原因となります。
6. クロマチンは間期においても凝集して観察される**ヘテロクロマチン**とそれ以外のユークロマチンに分類されます。ヘテロクロマチンは女性の不活化された一本のX染色体に当たる部分と(条件的ヘテロクロマチン)と1q, 9q, 16q,のセントロメアに隣接した領域(その大きさに個体差がある)とY染色体長腕遠位部にある**構成的ヘテロクロマチン**があり、遺伝子の発現上不活性化部分です。

1. DNA: deoxyribonucleic acid は5炭糖であるデオキシリボースに4種類の塩基とリン酸が結合したヌクレオチドが多数結合したものである。
2. ヒトでは互いに逆方向の線状のDNAが相補的な塩基間の水素結合を介して結合した巨大な2本鎖DNA分子として染色体を構成する。
3. 塩基にはプリンであるアデニンとグアニン, ピリミジンであるチミンとシトシンがあり, アデニンとチミンが2か所の水素結合で, グアニンとシトシンが3か所の水素結合で結ばれる。

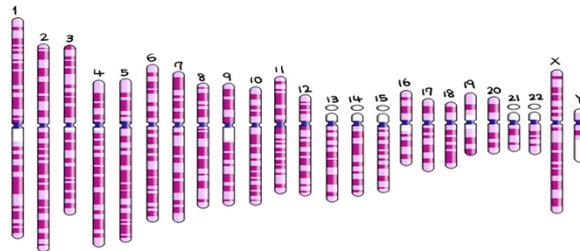


2 染色体・ゲノム・遺伝子とセントラルドグマ③ DNAの基本構造

では, ここで2本鎖DNA の基本的構造を確認しましょう。

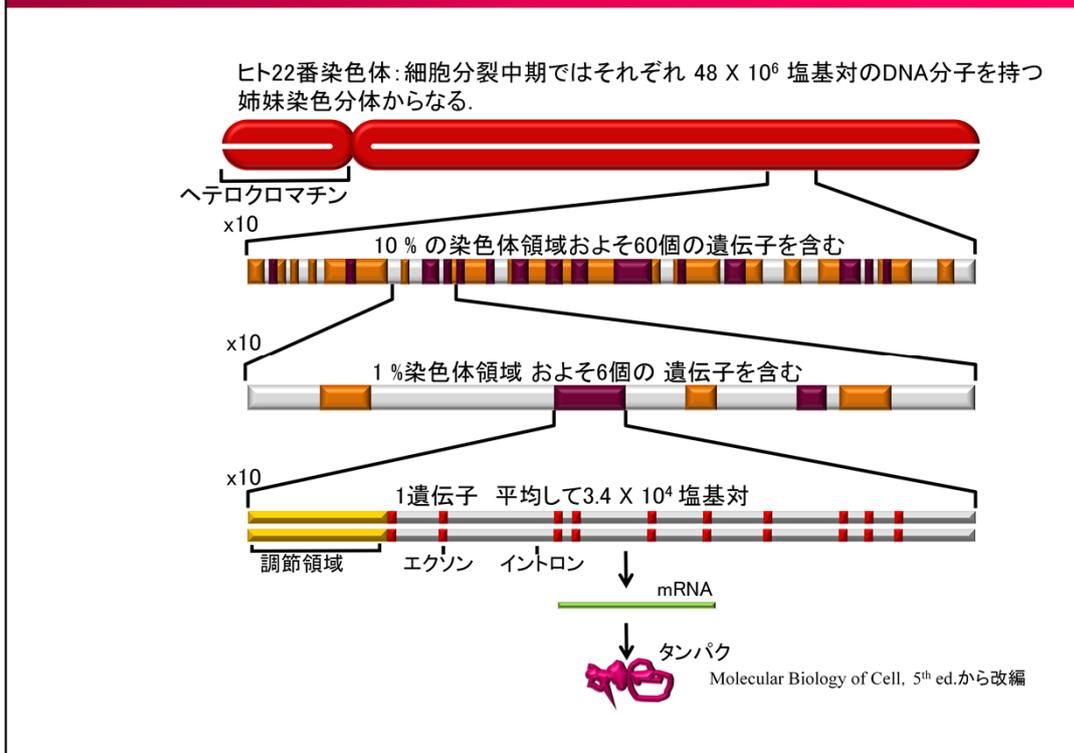
DNA分子の骨格は五炭糖であるデオキシリボースとリン酸が交互に多数結合したものです。この骨格構造をなす糖とリン酸にさらに塩基とが結合したものをヌクレオチドと呼びます。DNAはこのヌクレオチドが多数つながった鎖状の分子です。ヒトではそれがもう一本の鎖と組み合わせさせて2本鎖DNAを形成するというのが大きな特徴です。この2本鎖DNAは塩基間の水素結合で結合しています。2本鎖DNAの大きさは一般にこの塩基対 (base pair) の数を単位として示されます。アデニンとチミン, グアニンとシトシンがそれぞれbase pairを作ります。これらの塩基は頭文字をとってA, T, G, Cと表記されます。DN一本の染色体にははとてつもなく長大な2本鎖DNA1分子が存在します。その平均的な大きさは, 1.3億塩基対になります。

1. ゲノム (genome) とは生物の持つすべての遺伝情報.
2. 核ゲノムとミトコンドリアゲノムに分かれ存在.
3. 核ゲノムは約32億塩基対で24種の線状2本鎖DNAに分かれ染色体を形成.
4. 各染色体DNA中に遺伝子と呼ばれる領域が散在.
5. ミトコンドリアゲノムは6569塩基対の環状DNA, ミトコンドリア中に平均8000コピー.
6. ヒトの遺伝子数: 約25,000.
7. 遺伝子は全ゲノムのおよそ22%の領域.
8. 遺伝子の中でアミノ酸をコードしている領域 (エクソン) はその10%, すなわち全ゲノムの2-3%程度.
9. 全ゲノムのおよそ半分は反復配列によって占められ, その大部分がトランスポゾン (ゲノム上である位置から別の位置に挿入される反復配列).
10. ヒトは染色体が1つの細胞につき46本 2倍体 (diploid).
11. ヒトの配偶子は染色体数が23で1倍体 (haploid).



2 染色体・ゲノム・遺伝子とセントラルドグマ④ ゲノム・染色体・遺伝子

染色体は細胞分裂時に光学顕微鏡レベルで観察できる細胞内構造物です。遺伝子の複製・分離・発現・伝達に欠かせない役目を持ったいわゆる遺伝子の乗り物です。ゲノムとは個体の持つ遺伝的情報の全てを指す用語で、遺伝子とゲノムそれに染色体の関係を整理し理解する目的でスライドを作りました。

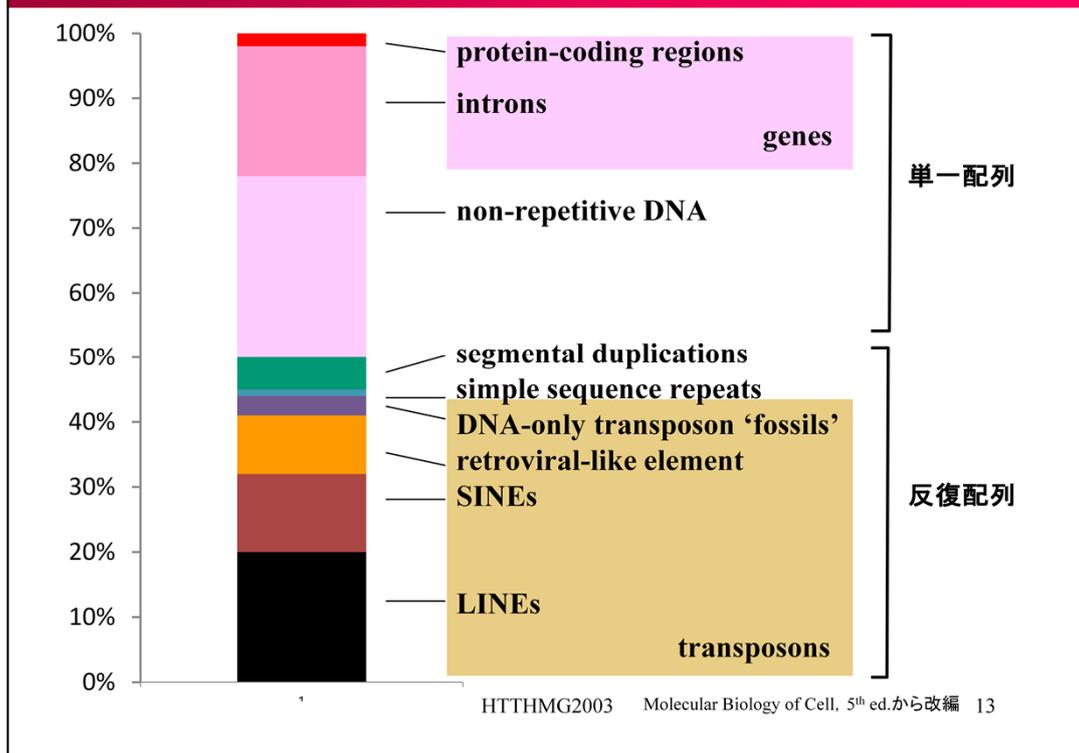


2 染色体・ゲノム・遺伝子とセントラルドグマ⑤ 染色体と遺伝子

染色体と遺伝子のスケールイメージをわかりやすく図にしました. この図は Molecular Biology of Cell の図を参考に改編したものです.

22番染色体はヒトの染色体の中で21番染色体に次いで小さいもので、4.8Mbpの線状DNA分子をもっています. この染色体はセントロメアの位置が著しく偏っており、短腕には機能的遺伝子を持たない端部着糸型染色体の一つです. この染色体には600個ほどの遺伝子が存在するとされており、染色体の1%に相当する領域にはおよそ6個の遺伝子が存在します. 遺伝子とは長大な2本鎖DNAの中の領域で遺伝子に相当する部分は全体のDNA分子のごく一部です. 遺伝子はさらに調節領域、アミノ酸暗号領域を含むエクソン(mRNAに転写される部分)、エクソンの間にあるアミノ酸をコードしない配列であるイントロンから構成されます.

タンパク質をコードしている遺伝子はその遺伝的暗号(アミノ酸配列情報)が mRNAに転写され、核外のリボゾームでアミノ酸に翻訳され、たんぱく質を合成します.



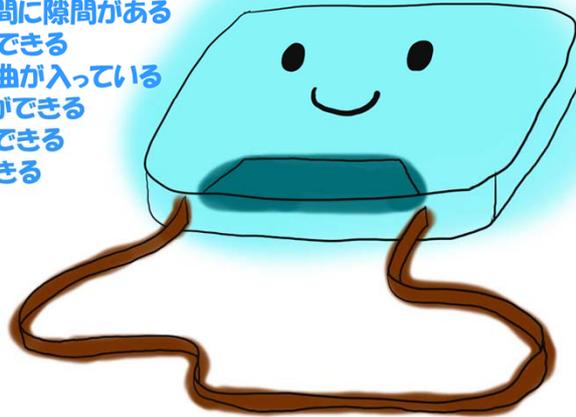
2 染色体・ゲノム・遺伝子とセントラルドグマ⑥ ヒトゲノムの構成要素

ヒトの全ゲノムを構成するDNAの要素の特徴を見てみましょう。ゲノムのほぼ半分はさまざまな反復配列から成り立っています。そのほとんどがトランスポゾンといわれるゲノム内を‘動く’配列です。一方非反復性の配列が残りの50%を占め、遺伝子はゲノム全体の20%程度を占めています。ただし、そのほとんどがイントロンでアミノ酸をコードしている領域はごく一部です。

染色体とDNAと遺伝子の関係はカセットテープになぞらえるとわかりやすいでしょう。
カセットテープはアナログでもう時代遅れかも知れませんが、染色体の説明にはうってつけです。

カセットテープの特徴

- 曲が順番に並んでいる
- 曲と曲の間に隙間がある
- 曲は再生できる
- 裏面にも曲が入っている
- ダビングができる
- 頭出しができる
- 編集ができる



染色体/DNAの特徴

- 遺伝子が順番に並んでいる
- 遺伝子の間に隙間がある
- 遺伝子は発現される
- 反対鎖にも遺伝子がある
- 複製ができる
- 目的の遺伝子が発現できる
- 組み換えが起きる

2 染色体・ゲノム・遺伝子とセントラルドグマ⑦ 染色体の特徴

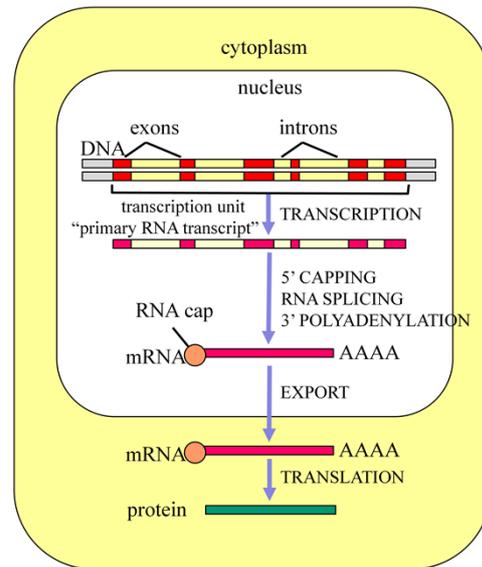
染色体はカセットテープになぞらえるとイメージ的にわかりやすいでしょう。

1. 遺伝子とは特定のポリペプチド鎖をコードし、それを発現させるための基本構造単位となるDNA分子内の連続した領域。
2. 遺伝子は主にアミノ酸配列をコードしている複数の**エクソン**およびエクソン間の非コード領域である**イントロン**、それから第1エクソンの5'側にある**調節領域**からなる。
3. 転写の開始点から30bpほど上流にTATA boxがあり TBP (TATA box binding protein)が結合することでここに転写開始の酵素複合体が形成され転写が開始される。
4. 転写開始点から下流に初めて現れるATG が第1アミノ酸であるメチオニンを指定する翻訳の開始コドンである。
5. イントロンはgtで始まりagで終わる。
6. 翻訳の**終止コドン**は TGA, TAG, TAAの3つである。転写はここからさらに数100bpほど先で終了する。
7. 終始コドンより3'側の領域を3'非翻訳領域と呼びここにはpoly A付加のためのシグナルとなる配列がある。
8. 遺伝子から5'側あるいは3'側に遠く離れた領域に**エンハンサー**と呼ばれる部分がある。ここに結合したタンパクが転写の開始点の酵素複合体に結合し転写の調節に関与する。
9. ハウスキーピング遺伝子(ほとんどすべての細胞で発現する基本的な遺伝子)の転写開始点周囲ならびにその5'側 2,000 bpほどの領域にはCpG islandと呼ばれる。CとGの多い領域がある。

2 染色体・ゲノム・遺伝子とセントラルドグマ⑧ 遺伝子の構造

それでは、遺伝子と呼ばれるゲノム内の領域について、その構造すなわちDNA配列の特徴を挙げてみました。

1. 遺伝子のコーディング鎖がRNAに転写される: **一次RNA転写物**
 2. このうちアミノ酸をコードしない部分(イントロン)が切れだされアミノ酸をコードする部分(エクソン)だけが連結した形になる:
RNAスプライシング
 3. 5'末端のリン酸にメチル基が付加される修飾: **5'capping**
 4. 3'側非翻訳領域の末端に**poly A tail**と呼ばれるアデニン塩基が複数連続して付加される。
 5. この後mRNAは核から細胞質へ移行し,
粗面小胞体上でたんぱく質に翻訳されます。
- 遺伝情報がDNAに貯蔵伝達され, RNAにコピーされ, タンパク質を合成し機能する分子として形質発現するシステムはすべての生物に共通しておりこれを**セントラルドグマ**という



2 染色体・ゲノム・遺伝子とセントラルドグマ⑨ セントラルドグマ

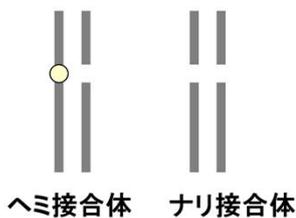
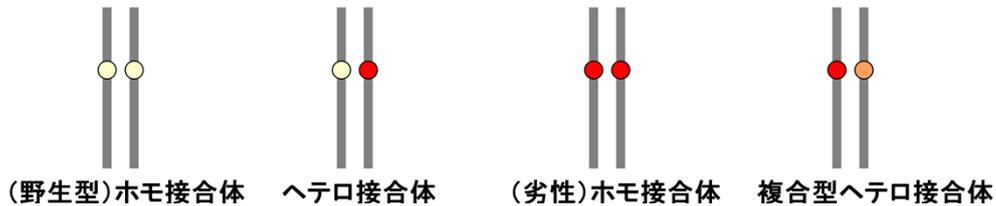
セントラルドグマとは, この地球上の生命体の大部分に共通した遺伝情報の発現の原則をいいます. 1956年にFrancis Crickが提唱したもので, 遺伝情報はDNAに貯蔵され, RNAにコピーされ, 特有の機能(化学反応を触媒したり, 形態を保持するための)をもった多彩な立体構造を持つ巨大分子であるポリペプチドを作り出す. すなわちDNA → RNA → タンパク質の一連の流れの事をいいます.

このセントラルドグマに対する例外はいくつか存在します. 1つはレトロウイルスで, このウイルスはRNAに遺伝情報を保存し逆転写酵素によりそれをDNAに転写します.

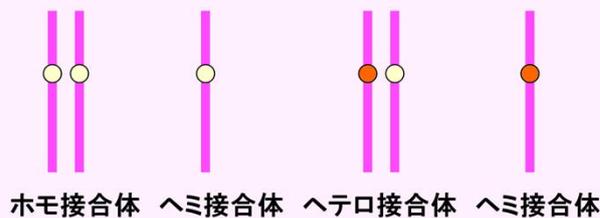
また, すべての生物でtRNAやリボゾームRNAは触媒作用を持つ分子として働いています. アミノ酸への翻訳作業がRNA分子が主体となっされていることは考えさせられるものがあります.

スライドは構造遺伝子の発現過程を図に示したものです.

常染色体上の遺伝子は同じものが2つずつペアになっている。
その1つずつを対立遺伝子といい、通常allele(アレル)と呼ぶ。



X染色体上の遺伝子については男性と女性で接合性が異なる



3 遺伝子の異常・多様性と疾患① 対立遺伝子の接合性

ヒトの遺伝子の異常と疾患の関係を理解するためには個体における遺伝子の組み合わせのパターンを理解する必要があります。

通常、常染色体ではその相同染色体上の同じ場所に同じ遺伝子があります。1つは父由来、他方は母由来で、対になっていることからそのそれぞれを対立遺伝子(アレル allele)と称します。アレルには塩基配列の違いがしばしば確認されますが、集団の中で最も多数を占めている型を野生型と称します。それに対して遺伝情報に変異があるものを変異型と呼ぶことにします。常染色体上の遺伝子座についてはアレルの組み合わせは野生型のホモ接合、野生型と変異型のアレルの組み合わせとなるヘテロ接合、変異アレルのホモ接合、遺伝情報に差異がある変異型のヘテロ接合(複合型ヘテロ接合)などのパターンがあります。欠失などにより一方の遺伝子座が失われている場合はヘミ接合、双方の遺伝子座が欠失している場合はナリ接合といいます。

X染色体上の遺伝子については女性は通常は野生型ホモ接合で、男性は野生型のヘミ接合となります。変異遺伝子は女性においてはヘテロ接合・ホモ接合(図には省略しました)・男性のヘミ接合となるのが代表的なパターンです。

常染色体の遺伝子座でのヘテロ接合で表現型として示される形質を規定する遺伝子は優性であるとされ、ホモ接合体になり形質が表現型として認められるものを劣性遺伝子といいます。遺伝子座についてアレルの組み合わせのパターンを遺伝子型といいます。

[正常] 遺伝子が適正なレベルで発現され、正しい遺伝子産物が合成される。

[異常1] 適正なレベルで発現されない

過剰発現
発現低下
無発現

[異常2] 異常な遺伝子産物の産生

機能の喪失
機能の低下
機能の亢進
別の機能の獲得(機能獲得変異)
タンパク複合体としての機能の阻害(優性阻害変異)

3 遺伝子の異常・多様性と疾患② 遺伝子の働きの問題

遺伝子の異常が疾患とどのような関係となるかを考えてみましょう。

1つのアレルが規定する効果を形質といいます。1つの遺伝子座におけるアレルの組み合わせを遺伝子型といい、その組み合わせを持った個体が示す個体レベルでの特徴を表現型といいます。通常は2つのアレルそれぞれが適正なレベルで発現され、正しい遺伝子産物が合成されるわけですが、アレルの異常がもたらす問題を2つに分けてみましょう。

第1には、1つのアレルの遺伝情報が適正なレベルで発現されない場合があります。① 過剰に発現し、トータルとしてタンパク質が過剰生産される。② 調節領域の異常などのため発現が低下し、タンパクの全体量が減少する。③ ナンセンス変異などがあるとそのアレルはまったく発現されないことがあり、全体のたんぱく質が半減する。などの問題が考えられます。③については欠失があれば同じ効果となります。これをハプロ不全といいます。

第2は、異常な遺伝子産物の産生をもたらす場合があります。① アレルの変異によりアミノ酸置換などが起こり本来の機能を喪失したタンパク分子が産生される。② 同様に機能が低下したタンパクが産生される。③ 機能が逆に亢進したタンパクが産生される。④ 本来のプロダクトとは異なる機能を持つタンパクが産生される。⑤ 複合体としての機能を損なうような優性阻害変異と称されるものなどがあります。

変異の部位	変異の種類		遺伝情報の変化	発現タンパクの変化
エクソンの変異	ミスセンス変異	一塩基の置換	コドン指定アミノ酸の変化	当該アミノ酸の置換
	ナンセンス変異	一塩基の置換	終止コドンへの変化	翻訳の途中終了 NMD
	欠失/挿入	3の倍数の塩基数	複数のアミノ酸の増加あるいは欠失	一部が異なるタンパクとなる
		3の非倍数の塩基数	フレームシフトと終止コドンの出現	異常なタンパクの合成, NMD
エクソン・イントロンの変異	スプライス変異	スプライシングのコンセンサス配列の変異	異常なスプライシングによる大きな欠失や挿入あるいはフレームシフト変異	異常なタンパクの合成, NMD

NMD nonsense-mediated RNA decay: 翻訳早期に終始コドンが挿入されていることをmRNA生成過程で検出し, そのようなRNAを分解してしまうメカニズム

3 遺伝子の異常・多様性と疾患③ 遺伝子の変異とタンパクの異常

合成されるポリペプチドに異常をきたすような遺伝子の変異の代表的なものを挙げ, それぞれの産物に対する影響を挙げてみました。

ミスセンス変異はアミノ酸の置換を起こさせるような塩基置換のことを言います。アミノ酸の置換の結果遺伝子産物は機能の変化を起こすこともありますし, そうならないこともあります。

ナンセンス変異は終始コドンに変化する変異ですが, 翻訳が途中で終了したタンパクができることもあれば, NMD(nonsense-mediated decay)といってそのような異常なmRNAを核内にあるうちに破壊してしまう現象が知られており, 異常なタンパク産物は産生されずに結果的にタンパク量が半減しハプロ不全効果となることもあります。アミノ酸コード領域の塩基の挿入や欠失はインフレームすなわち3の倍数であるかどうかで決まります。3の倍数であればフレームシフトは生じないので終始コドンの早期出現はありません。挿入/欠失に相当する部分のアミノ酸の増えたり欠けたりした異常を持つタンパクが合成されます。インフレームでなければフレームシフトにより必ず終始コドンが早期に生じます。異常部位からC末側に異常なタンパクが合成されたり, NMDのために全く合成されなかったりするかもしれません。

イントロンの変異などでスプライシングが異常なパターンで起きると上記同様の異常が出現すると予想されます。

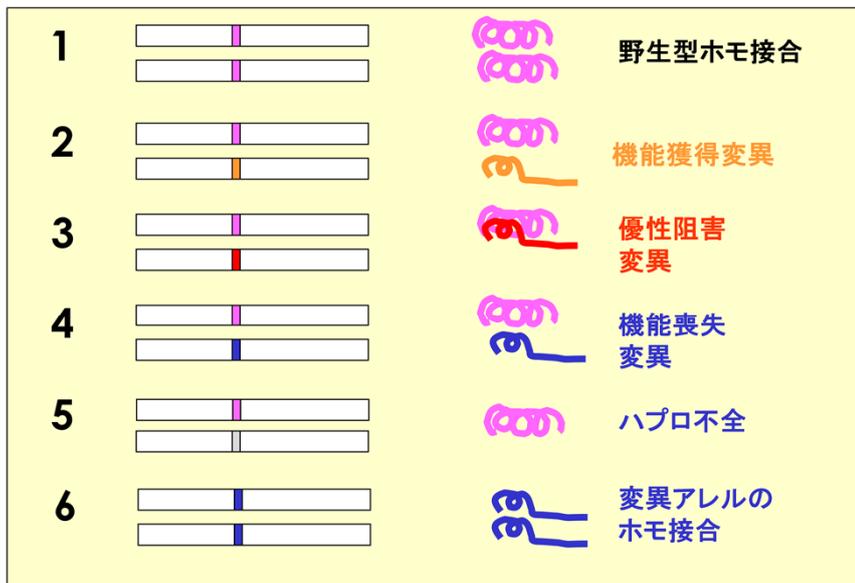
変異の種類	例	意味	
コード領域 (cDNA) の変異	一塩基の置換	c.1444g>a	cDNAの1444番に位置するグアニンがアデニンに置換
	数塩基の欠失	c.1524_1527delCGTA	cDNAの1524-27の4塩基CGTAの欠失
	数塩基の挿入	c.1277_1278insTATC	cDNAの1277と78の塩基間に4塩基TATCの挿入
イントロンの変異	ドナーサイトの変異	g.IVS33+2T>A	イントロン33の2つ目のチミンがアデニンに置換
	アクセプターサイトの変異	g.IVS33-2A>T	イントロン33の終わりから2つ目のアデニンがチミンに置換
アミノ酸の変異	アミノ酸置換	p.Glu6Val	6番目のグルタミン酸がバリンに置換
	ナンセンス変異	p.Glu39X	39番目のグルタミン酸が終始コドンに変化



3 遺伝子の異常・多様性と疾患④ 遺伝子の変異の命名法

スライドによく記載される例についてまとめました。下段の図を参考にしてください。以下に遺伝子変異の命名法の要点を記載します。

1. 変異の位置はゲノムDNA, cDNA, ミトコンドリアDNA, タンパクについてそれぞれ g., c., m., p. を前につける。
2. 塩基の位置について:cDNAでは開始コドンATGのAを+1とする。その一塩基上流を-1とする。0はない。
3. 数塩基の欠失は欠失する最初の塩基の番号 アンダーバー (_) 最後の塩基の番号の順で記載し、そのあとにdelと欠失した塩基配列を記載する。
4. 数塩基の挿入は挿入された2塩基の番号をアンダーバー (_) でむすび そのあとにinsと挿入された配列を記載する。
5. ゲノムDNAについて、イントロン内部の変異についてはIVSについてイントロン番号を記したうえで、その5' 端から+1,+2, +3 ---とし、3' 端は --- -3, -2, -1 で終わる。
6. アミノ酸の変異については、正しいアミノ酸の略称、残基番号、置換後のアミノ酸の略称の順で記載する。アミノ酸番号はアミノ末端側のメチオニンを1とする。



4 メンデル遺伝病① 常染色体優性遺伝疾患の発症機構

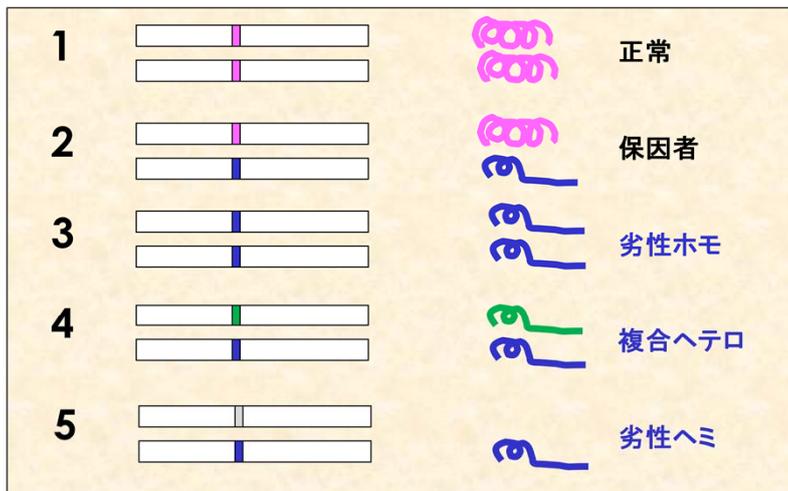
常染色体優性遺伝病の原因となる遺伝子変異で、病態(表現型)がどのように発生するかは病的アレルの発現量と産物の性質が規定します。

- 1) 正常ではそれぞれ正常の野生型アレルから正常の機能を持ったタンパクが合成される。
- 2), 3) 病的アレルの遺伝子産物がそれ自体で有害な機能を持ったり、正常な遺伝子産物の働きを阻害(優性阻害変異)する場合病気となります。
- 4) 病的アレルの遺伝子産物が、本来の機能を失ってしまうような場合は、全体として機能するタンパクの量が半減するために発症します。
- 5) 一方の遺伝子が全く欠ける(欠失)と、遺伝子産物は量が半減するので4)と同じこととなります。これをハプロ不全といいます。
- 6) 病的アレルがホモ接合するような場合はより重症な表現型となります。例えばFGFR3 (線維芽細胞成長因子受容体3)の変異によっておこる軟骨無形成症は優性遺伝病ですが、ほとんどの患者がFGFR3遺伝子の1138番目の塩基置換変異をもつ病的アレルのヘテロ接合体です。この患者同士が結婚すると、病的アレルのホモ接合体が生まれることがあり、非常に重症の四肢短縮型小人症となります。

1. 変異アレルをA, 野生型アレルをaとした場合, 遺伝子型Aaが表す表現型が野生型のホモ接合体aaの表現型と区別できるとき“A”の形質は“a”に対し**優性**であるという。
2. **ヘテロ接合体Aaが発症**. AAは重症。
3. 罹患者は**世代から世代へと連続**して存在。
4. 罹患者の**性比は1**.
5. **分離比(再発危険率)は0.5**.
6. **浸透率**: Aを持ちながら表現型が正常な個体の比率. このような個体が多ければ不完全浸透あるいは浸透率が低いと言う。
7. **表現度**とは症状の軽重の差のことを言う。
8. **生殖適応度**: 生命予後不良な重症疾患, 精神遅滞, 重大な心身障害があれば患者は結婚しないことが多く生殖適応度が低く, 子孫を残さない。
9. 生殖適応度と**突然変異率**の間には逆相関がある. 生殖適応度の高い疾患: 軟骨無形成症, 生殖適応度の低い疾患: ハンチントン舞蹈病。
10. **表現促進**: 世代が下がるに従って, 発症年齢が早く, より重症化する現象. 代表疾患: Huntington 舞蹈病や筋緊張性ジストロフィー。
11. **トリプレットリピート病**: 責任遺伝子にある**3塩基反復配列**の伸張が発症と重症化に関与すなわち**表現促進**をきたす。
12. **新規突然変異**: 健常者同志のカップルに常染色体優性疾患が誕生することがある. 生殖適応度の低い疾患でよくみられる. ほとんどが父の生殖細胞でおこる. 父の加齢と相関. 突然変異率(1世代・1配偶子・1遺伝子座あたりに起こる変異率)はほとんどの生物種でほぼ一定で $0.5-5 \times 10^{-5}$ (**平均して10万分の1**)。
13. アレル双方の形質が優劣なく共に発現される場合**共優性遺伝**という. 親から子へ共優性遺伝し, 生存におよそ中立的な形質を規定する遺伝子のバリエーションを多型と呼ぶ。

4 メンデル遺伝病② 常染色体優性遺伝疾患の特徴

遺伝相談上, メンデル遺伝病の特徴を理解することは必須です. 常染色体優性遺伝病の特徴をここに挙げました.



4 メンデル遺伝病③ 常染色体劣性遺伝疾患の発症機構

常染色体劣性遺伝疾患においても、病態(表現型)は2つのアレル産物の総合効果で決まることは常染色体優性遺伝とは変わらないのですが、様式がいくらか異なるので理解が必要です。

1) 正常ではそれぞれ正常のアレルから正常の機能を持ったタンパクが合成されます。

2) 変異型のヘテロの個体は、1方の病的アレルから異常な遺伝子産物が産生されても、他方の正常な遺伝子産物の働きのため表現型が野生型(正常)となるので、保因者と称されます。

3) 4) 双方のアレルに異常があり、正常な遺伝子産物が合成されなければ病態が生じます。

5) 一方が欠失していれば、劣性のヘミ接合で発症します。もともとは2)のような保因者となるべきところが正常アレルが失われて、劣性のアレルの形質が表現されてしまうという意味でunmaskingと表現されます。

1. 変異アレル“a”が野生型アレル“A”に対して劣性. 従って**変異型ホモ接合体aaが発症.**
2. 罹患者の**性比は1.**
3. ヘテロ接合体は非罹患者で**保因者.**
4. 罹患者は**同胞発生**することがあり, 親・子孫・血縁者に罹患者がみられない.
5. 罹患者の両親は共にヘテロで血族結婚が多い.
6. **分離比は0.25.**
7. **近親婚:**常染色体劣性遺伝病の原因はほとんどがいとこ婚による.
例えば白皮症は保因者頻度1/100. であるから, 非血縁結婚では
 $1/100 \times 1/100 \times 1/4 = 1/40,000$ のリスク. 一方いとこ婚では $1/100 \times (1/4)^3 \times 2 = 1/3,200$
白皮症の約半分はいとこ婚である.
8. **遺伝的隔離:**まれな劣性遺伝病は遺伝的隔離集団(地理的, 民族的, 宗教的, 信条的理由により血族結婚の頻度が高まる)に多く発生する.
9. **創始者効果:**新規突然変異が受け継がれる状況は遺伝的隔離集団でみられやすい.
10. **近親交配** (inbreeding): 少なくとも1人の共通の祖先を持つもの同士の交配.
11. **近交系数** (inbreeding coefficient): 近親婚によって生まれる個体の1組の相同遺伝子が共通の祖先遺伝子から由来した同祖遺伝子である確率. いとこ同士では1/16
12. **親類係数:** 2個体の任意の1相同遺伝子が同一祖先に由来する確率.

4 メンデル遺伝病④ 常染色体劣性遺伝疾患の特徴

劣性遺伝病の特徴を列記しました. また, 劣性遺伝病の遺伝相談をするときにキーとなる用語について解説しました.

		劣性遺伝	優性遺伝
男性 1			正常男性
男性 2			罹患男性 ときに 男性致死
女性 3	 または 	 または 	女性保因者 罹患女性

4 メンデル遺伝病⑤ X連鎖遺伝疾患の発症機構

X連鎖劣性遺伝病では、通常病的アレルを持つ男性が発症します。女性では正常アレルと病的アレルのヘテロではライオン仮説により細胞ではどちらかのアレル一方が発現し、そのため表現型が正常であれば保因者となります。X連鎖優性遺伝病では、ヘテロ女性が発症し、ヘミ男性は致死となる場合があります。

- 1) 正常男性では正常遺伝子産物は1つしかできません(X染色体は男性では1本だから)。
- 2) その遺伝子に異常があると男性は病気を発症します。場合によっては致死となることがあります。
- 3) 女性では1方のアレルに異常があっても、他方のアレルの働きが正常であれば一般的に発症しません。このような人は保因者と称されこの疾患はX連鎖劣性遺伝病とされます。

同じ遺伝子型の女性が発症すればそれはX連鎖優性遺伝病です。

女性ではX染色体は体細胞ではランダムにどちらかが不活化されるので(ライオニゼーションといいます)、ライオニゼーションが極端に偏ると(つまり、野生型アレルを発現する細胞に比べ変異アレルを発現する圧倒的に細胞が多い場合)、劣性遺伝疾患の保因者であっても発症し罹患者となります。

I X連鎖優性遺伝

1. 変異アレルの**ヘテロ(女性)とヘミ(男性)が発症**.
2. ヘテロ女性の子供の**分離比は0.5**
3. 変異アレルのホモ女性の子供はすべて発症.
4. ヘミ男性の娘はすべて患者で, 男児は非罹患
5. **男-男伝達はない**.
6. 生殖適応性のよいXLDでは女性患者は男性患者の2倍(X連鎖性低リン血症など)

II X連鎖劣性遺伝

1. 変異アレルの**ヘミ男性のみが発症**.
2. ヘテロ女性は原則として無症状の保因者. まれにホモ女性がいて発症することあり.
3. **罹患男性の娘は全員保因者で, 息子は非罹患(分離比 0)**.
4. **保因者女性の息子の半分会罹患. 娘の半分会保因者(分離比 0.25)**
5. 生殖適応度の低いXLRの患者の**3割は新規突然変異によって発症**する. その大部分は**祖父の生殖細胞**でおき, 母を通して伝達される. この場合母出産時の祖父の年齢は高い
6. 新規突然変異はまれに母の生殖細胞のモザイクでおこることも証明されている.

III 偽常染色体領域

1. X染色体短腕末端にはY染色体短腕末端領域と対合し, あたかも常染色体のように交叉, 組み替えを起こす領域(**pseudo-autosomal region PAR**)がある.

IV Y連鎖優性遺伝

1. Y染色体上の遺伝子異常で起こり **男-男伝達**がある.

4 メンデル遺伝病⑥ 性染色体連鎖遺伝の特徴

X連鎖遺伝, Y連鎖遺伝の特徴をまとめて記載します.

偽常染色体領域にはいくつかの遺伝子がありこれらはライオニゼーションによる不活化をまぬがれます.

ゲノム病理	異常の対象	遺伝性疾患のカテゴリー	代表的疾患
ゲノム不均衡による疾患	特定のゲノム領域の欠失	隣接遺伝子症候群	ウィリアムズ症候群
		インプリンティング関連遺伝病	PWS
	ゲノムの欠失	染色体異常	5p-症候群
	ゲノムの過剰	染色体異常	ダウン症候群
	UPD	染色体異常:片親性ダイソミー	PWS
単一の遺伝子内部あるいは周辺の異常あるいは多型	単一遺伝子病	メンデル遺伝病	マルファン症候群
		インプリンティング関連遺伝病	BWS:p57kip2
	塩基の修飾パターンの異常	エピジェネティック異常症	BWS:H19-DMR
	ミトコンドリア遺伝子の変異	ミトコンドリア遺伝病	MELAS
多数の遺伝子の異常あるいは多型	多型	個体差	身長・知能・耳の形
	多因子遺伝病(複数の遺伝子の異常・多型, 環境因子)	(先天性)疾患	先天性股関節脱臼
		生活習慣病	II型糖尿病
		体質	肥満

5 非メンデル遺伝病① 遺伝性疾患の分類

ヒトの遺伝情報に生じる変異或いは異常の結果として起こる病態の分類を試みました。

この中で、メンデル遺伝の法則に従う疾患は種類は多いけれどほとんどがいわゆる希少疾患:レアディーズ(rare diseases)と呼ばれるものです。それ以外の遺伝性疾患は非メンデル遺伝病と呼びます。遺伝的異常の特徴とその遺伝様式の差異からこれらは、染色体異常症や多因子遺伝病、インプリンティングの関連する疾患、ミトコンドリア遺伝子の異常症などに分類されます。

中でも多因子遺伝病には多くの先天性奇形や生活習慣病が含まれるばかりでなく、同じ原理で個人の体質やさまざまな個体差までも説明することができます。高血圧などのありふれ病気いわゆるコモンディーズ(common disease)の中にも遺伝的素因が大きく関与するものが多数あるということがわかってきたのです。

個体差まで言及したついでに補足しておきましょう。個体差はその差異が健康上の有害な問題にかかわらない程度のあいまいな概念として考えましょう。富士額やいわゆる福耳といった髪の毛の生え際のパターンや耳たぶの形は実はメンデル遺伝の法則に従う単一遺伝子に支配された形質です。身長や知能などはそれに比べると表現型として複雑な総合的なものでありますからある意味多因子であるのも理解できます。1つのアレルが決める遺伝的形質は時にはメンデル遺伝の形式をとりストレートに表現型を規定する一方、多くの場合他の遺伝的形質との関連の結果としての表現型に至るのです。

1. Hardy-Weinbergの法則

常染色体上に対立遺伝子 A と a があり, 集団内でのアレル頻度が p と q であれば,
 $p+q=1$, 遺伝子型 AA, Aa, aa の頻度はそれぞれ $p^2, 2pq, q^2$ で与えられ, 一定である.

2. Hardy-Weinbergの法則にもとづく遺伝的アセスメント: 例

アイルランドでは常染色体劣性遺伝病フェニルケトン尿症(PKU)の発生頻度は1/4,500
 病原性変異アレルをまとめて1つのアレルとして扱い, その頻度を q とする.

Hardy-Weinbergの法則から $q^2 = 1/4,500$ だから, $q = (1/4,500)^{1/2} = 0.015$

従って, 優性野生アレルの頻度 p は $1-0.015 = 0.985$

従って, ヘテロ接合体(保因者)の頻度は $2pq = 2 \times 0.985 \times 0.015 = 0.03$ (約3%)

3. Hardy-Weinbergの法則を乱す要素

階層化stratification: ランダム交配の障害

相対的に他の亜集団とは遺伝的に分離された状態: 米国における人種社会

同類交配assortative mating: ランダム交配の障害 言語・知的水準・身長・運動能力
 など表現型に左右され交配相手を選択する傾向.

近親婚consanguinity: ランダム交配の障害

遺伝的浮動genetic drift: 小集団ではアレル頻度が偶然(ある変異を持つ保因者の生殖能力や生存率の増加など)によって世代間で変動しうる.

変異・選択selectionの影響(変異アレルが集団内ですぐに消失するか, 安定して存在するか)は生殖適応度 f に影響する.

生殖適応度reproductive fitness (f): 生殖適応年齢まで生存した罹患者がもうける子の数を正常対象と比較した度数: 正常では $f = 1$ で死亡や不妊を引き起こすと $f = 0$ である.

6 集団遺伝① Hardy-Weinbergの法則

ある閉じた集団で, ランダムに交配が行われていると仮定された場合, 任意の遺伝子座のアレル頻度は変わらず, 遺伝子型の頻度と表現型の頻度は与えられたアレル頻度から算定できるとする法則の事です. 遺伝的なアセスメントに使用する場合の計算法や, Hardy-Weinbergの法則が適応できないことになる集団遺伝学上重要な要因についてまとめました.

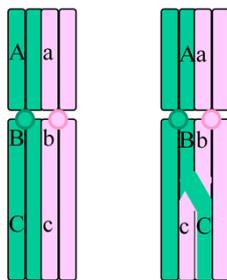
1. 常染色体劣性遺伝 (AR) 疾患: 選択が変異アレル頻度に与える影響は少ない. ホモ接合体が $f=0$ であっても, 変異アレルは正常の適応度を持つヘテロによって維持される. 交配がランダムに起こる限り, 劣性アレルのホモ接合体に対する選択があったとしても, **AR疾患の遺伝子型はHardy-Weinbergの平衡に従う.**
 - ▶ 例1 PKU:フェニルケトン尿症 多くの白人集団で $q=0.01$. 従ってヘテロの頻度は $2pq=2 \times 0.99 \times 0.01=0.02$ $q^2=0.0001$ なので劣性遺伝子の1/100が発症する. 選択が非常に緩やかである.
2. 優性遺伝 (AD) 疾患: 選択が変異アレル頻度に与える影響は大きい. ヘテロ接合体が $f=0$ であれば, 一代で変異アレルは除去される. 従ってこのような **$f=0$ のAD疾患では変異は親から伝わらず新規突然変異で発生する.**
 - ▶ 例2 軟骨無形成症 $f=0.2$ 従って80%が *de novo* の突然変異で生じる.
3. X連鎖劣性 (XLR) 疾患: 集団全体での変異アレルの1/3が男性に2/3が女性に保持される. ヘテロ接合の女性は保因者で選択されない ($f=1$) が, 劣性ヘミ接合男性が選択 (淘汰) される場合影響は大きい.
 - ▶ 例3 **DMD: $f=0$ なので1/3は *de novo* で発症**
 - ▶ 例4 Hemophilia A: $f=ca\ 0.5$ で15%が *de novo* で発症する
4. 超優性による平衡淘汰: ARの劣性遺伝子のヘテロ保因者の方が有利である場合.
 - ▶ 例5 鎌状赤血球症のヘテロ接合体のマラリア耐性 ヘテロはマラリアに罹患しないので, 西アフリカのマラリア流行地では変異アレル頻度は0.15に達する. その地域の成人12,387人でAA9365, AS2993, SS29 これからその $p=0.877$, $q=0.123$ → AA9527, AS2672, SS187すなわちHardy-Weinbergの平衡から逸脱する. 同じくHbC, サラセミア, G6PDなどがマラリア耐性と関与

6 集団遺伝② Hardy-Weinbergの法則と遺伝病における選択

遺伝性疾患の罹患者がどれだけ次世代の子孫を残せるかが生殖適応度 (λ) と いわれるもので, 適応度が低い場合すなわち選択を受け子孫を残せないとするなら, 変異遺伝子の頻度はどうなるかについて考えてみましょう. 集団の中において生殖適応度と新生突然変異の率は表裏一体の関係があることがわかります.

- ハプロタイプ: 同一染色体上の複数遺伝子座のアレルの組み合わせ
- ディプロタイプ: 2つのハプロタイプの組み合わせ

1. 2つの遺伝子座に対立遺伝子 Aa, Bb があり, それぞれの遺伝子頻度を $p, q; r, s$ とする.
2. この2つの遺伝子座に連鎖がなければ, (連鎖平衡)
ハプロタイプ AB, Ab, aB, ab の頻度はそれぞれの遺伝子頻度の積 pr, ps, qr, qs で与えられる.
ディプロタイプ: 遺伝子型 AB/AB の頻度は $(pq)^2$, ab/ab は $(qs)^2$,
 $Ab/aB = aB/Ab = AB/ab = ab/AB$ で $2psqr + 2prqs = 4pqrs$
3. 相同染色体の組み替えによって連鎖平衡が達成される. 2つの座位の対立遺伝子に特定の関連があれば連鎖不平衡が存在するとされる.



交差組み換えにより
新しいハプロタイプ ABc, abC が
生じる

6 集団遺伝③ 連鎖とハプロタイプ

個体における同一染色体上の複数遺伝子座のアレルの組み合わせをハプロタイプといいます。通常は減数分裂の際の交叉組み換えは平均して50か所で起こりますから, 1つの染色体について2か所でおこることになります。組み換えにより親とは異なるハプロタイプが子孫に伝わります。その中で2つの遺伝子座について組み合わせがいつも同じならその遺伝子座間で組み換えが起こる頻度がきわめて小さい, すなわち遺伝子間距離が短いことを示すこととなります。このような関係にある遺伝子あるいは遺伝的マーカーは連鎖しているあるいは連鎖不平衡にあると言います。

染色体検査	意義
G-バンド法	一般的染色体異常症のスクリーニング
Multiple color FISH	24種類の染色体をそれぞれ色分けして表示する検査法: マーカー染色体や染色体構造異常の由来染色体の同定
FISH法	4p-症候群 PWSなど部分欠失症候群あるいはsubtelomere領域の欠失などG-バンド法では解析困難な微細な欠失症候群の診断
間期細胞核FISH	特定の遺伝子断片がゲノム上に何コピーあるか調べる検査: 染色体欠失やトリソミー症などの迅速診断を要する場合
DNA検査	意義
サザンブロットニング	RFLPの検出, 欠失, トリプレットリピート病のリピート長の検出
PCR	DNA領域の存在証明 STR, VNTRなどゲノム多型の検出
塩基配列決定	遺伝子診断(塩基置換, 欠失などの決定)
メチル化テスト	PWSなどメチル化異常の診断
CGHアレイ	ゲノムの微小欠失・重複などのスクリーニングとその範囲の詳細な同定
SNPアレイ	網羅的な多型解析

7 遺伝学的検査法①

代表的な遺伝学的検査法について概説しました。

1. 生涯変化しない
2. 将来の発症を予測できる
3. 検査結果が血縁者に影響する
4. 医療行為なしで検体採取が可能
5. 結果の漏えいによる影響が大きい
6. 検査の標準化、精度管理が遅れている
7. 新しい検査が生まれるスピードが速い



7 遺伝学的検査法② 遺伝学的検査の特性です

倫理的な見地から、遺伝学的検査の特殊性について理解しておくべき事柄を記載しました。日本人類伝学会第55回大会 人類遺伝公開講義(2010年)からの引用です。

