

1. **メンデル遺伝の法則**
2. **常染色体優性遺伝**
3. **常染色体劣性遺伝**
4. **X連鎖優性遺伝**
5. **X連鎖劣性遺伝**
6. **Y連鎖遺伝**

ヒトの遺伝病のうち、単一遺伝子の異常によっておこる病態はメンデル遺伝の法則に従うのが原則です。

ここでは、一般的な単一遺伝子病の遺伝様式について説明します。

1. メンデル遺伝の法則

- **優性の法則** ヘテロ接合で表現される変異形質を優性, ホモあるいはヘミ接合でのみ表現される形質を劣性という
- **分離の法則** F1世代の交配で表現型が3:1に分離すること
- **独立の法則** 異なった表現型は独立して伝達されること

メンデルの法則とはメンデルが1865年に発表した非常に重要な遺伝の法則で、優性の法則、分離の法則、独立の法則からなります。エンドウの交配実験の結果得られた興味深い結果から導き出されたものです。ヒトでは交配実験ができませんので、経験的観察事項の積み重ねから、多くの遺伝病の発症・伝達様式がメンデルの法則に合致することがみい出されています。

まず、最初にメンデル遺伝の法則について再確認しましょう。

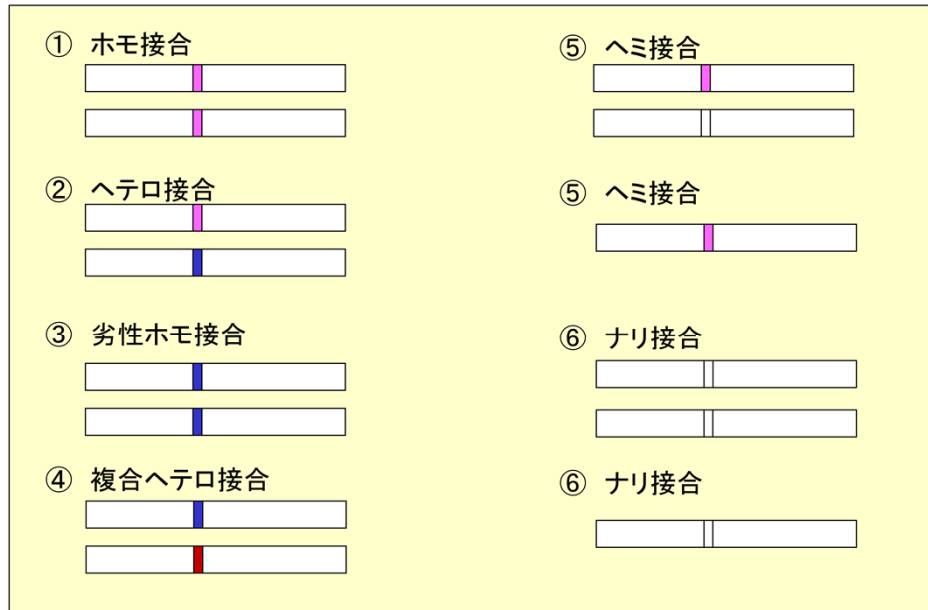
- 個体の様々な特性(疾患を含めて)は遺伝子(遺伝因子)と環境因子・確率因子によって規定される。
- 疾患の発症に遺伝子が関わっているとき遺伝性疾患と呼ぶ。
- 遺伝子の発現が規定する観察可能な個体の特性を形質(遺伝的形質)と呼ぶ。
- 遺伝子是对をなしておりそれぞれは父と母に由来する対立遺伝子(アレル)である。
- 一对の遺伝子の組み合わせ(遺伝型)の結果生じる個体の特性を表現型と言う。しばしば1つの表現型には複数の遺伝子が関与する。

ヒトの遺伝病の説明に先立ち、いくつかの原理と用語を確認しておきましょう。

遺伝子と遺伝的形質、表現型についての記載をしました。

血液型を例にとれば、血液型物質あるいは血液型が形質で、A型とかO型というのは表現型に当たります。

遺伝子の接合様式



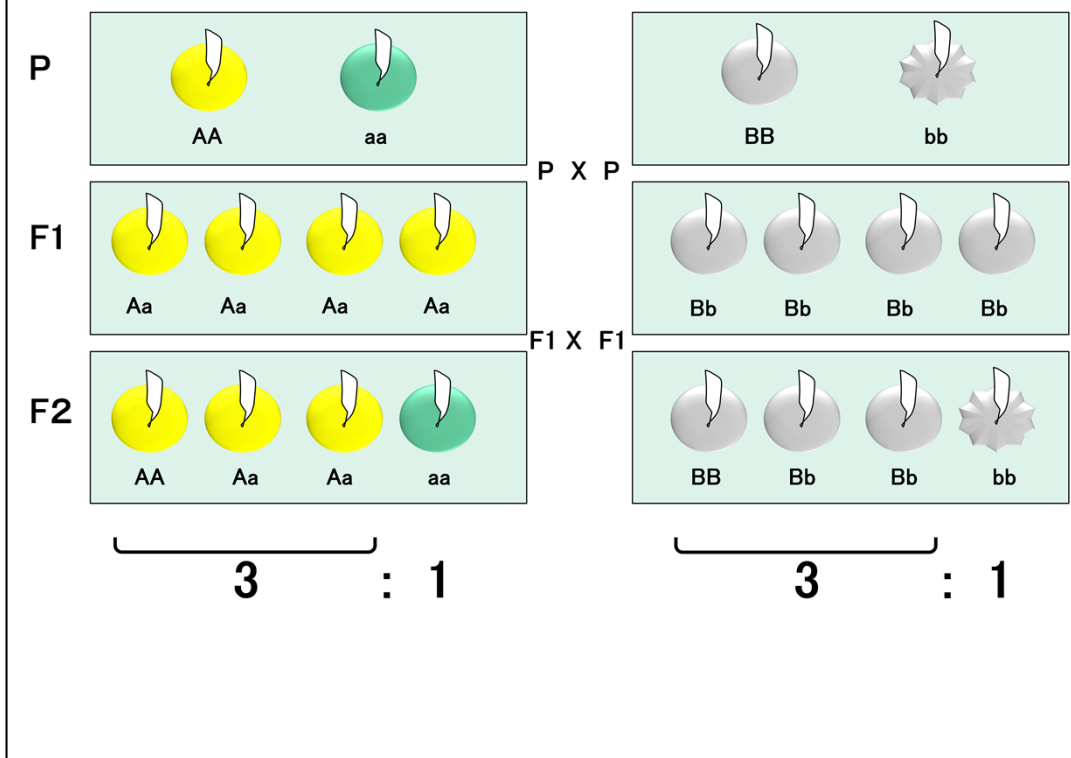
常染色体上の遺伝子の接合様式についてまとめました。

常染色体は男性でも女性でもペアになっているので、常染色体上のアレルの組み合わせ(接合様式)は左側の4通りとなります。

すなわち、① 野生型アレルが重なるもの(ホモ接合)。ホモとは‘同一の’という意味です。② 野生型アレルとそうではない変異型アレルが組み合わさった場合(ヘテロ接合)。ヘテロとは‘異なる’という意味です。③ 変異型アレルのホモ接合。④ 2種類の変異型アレルの接合があれば特にこれを複合ヘテロ接合(compound heterozygote)と言います。女性のX染色体上のアレルの組み合わせも同様です。

常染色体あるいは女性のX染色体において一方のアレルが欠失している場合⑤ ヘミ接合(ヘミは半分の意)と言います。男性のY染色体についてはもともとすべての遺伝子がヘミ接合体です。(ただし、例外的に偽常染色体領域にある遺伝子はX染色体上の対立遺伝子と対合します)⑥ 欠失などのため本来あるべきアレルが消失している場合ナリ接合と言います。例えば男性でX染色体の一部が欠失しているために、その領域に座位する遺伝子が欠失する場合ナリ接合となります。

メンデル遺伝の法則 1

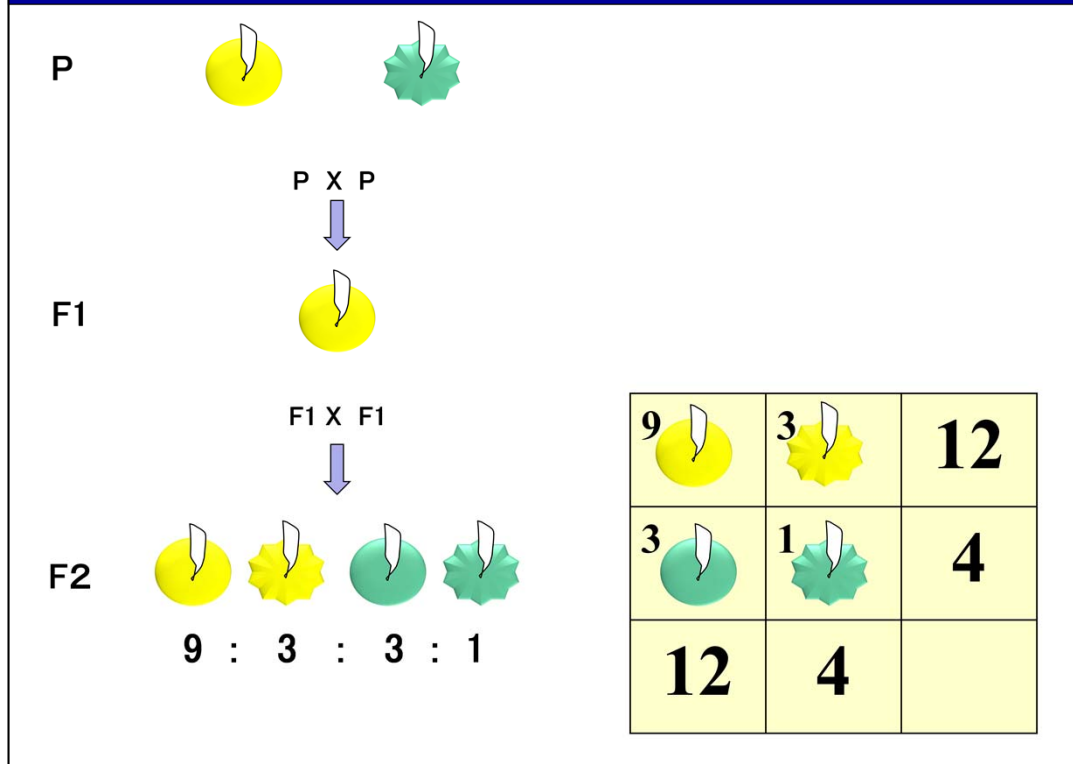


基礎知識としてメンデルの遺伝の法則を確認しましょう。

これはエンドウの種子の形態に関する遺伝の仕組みを示したものです。2種類の形質(種子の色;黄色vs緑色;種子の形;丸vs皺)についてそれぞれの表現型を持つ純系(同じ表現型を持つ株の交配を繰り返した末に得られたホモ株)を作成します。それぞれの形質について交配実験を行った結果は次の通りです。純系の親Pを掛け合わせて得られたF1世代は一方の形質が現れます。すなわち黄色いという表現型と 丸いという表現型です。

緑色や皺のよった種は出現しません。そこで、黄色や丸い形態を優性形質と呼ぶことにし(優性の法則)、F1世代では観察されなかったものの、F1同志の交配の結果3:1の割合で出現する形質(緑やしわ)を劣性形質と呼ぶこととしました。また、その優劣の表現型の比率(分離比)が3:1となることを分離の法則と呼びます。

メンデル遺伝の法則 2



次に黄色くて丸い種と 緑の皺のよった種の交配をしてみましょう。

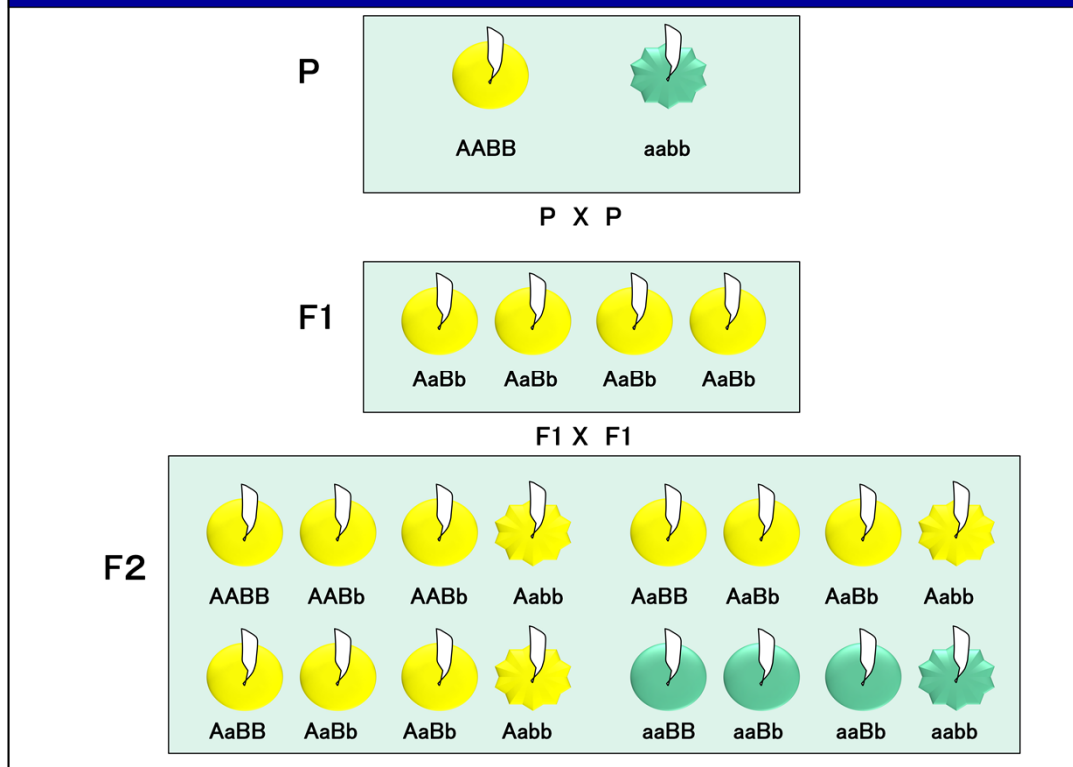
F1世代ではすべての種に黄色と丸の表現型が示されます。

F2世代の分離比は図のようになります。

さて、これを黄色という色の形質について分けると黄色が12 緑が4で分離比は3:1になります。

同じく、表面の性状という形質について分けるとマルが12 皺が4で分離比は同じく3:1になります。

メンデル遺伝の法則 3



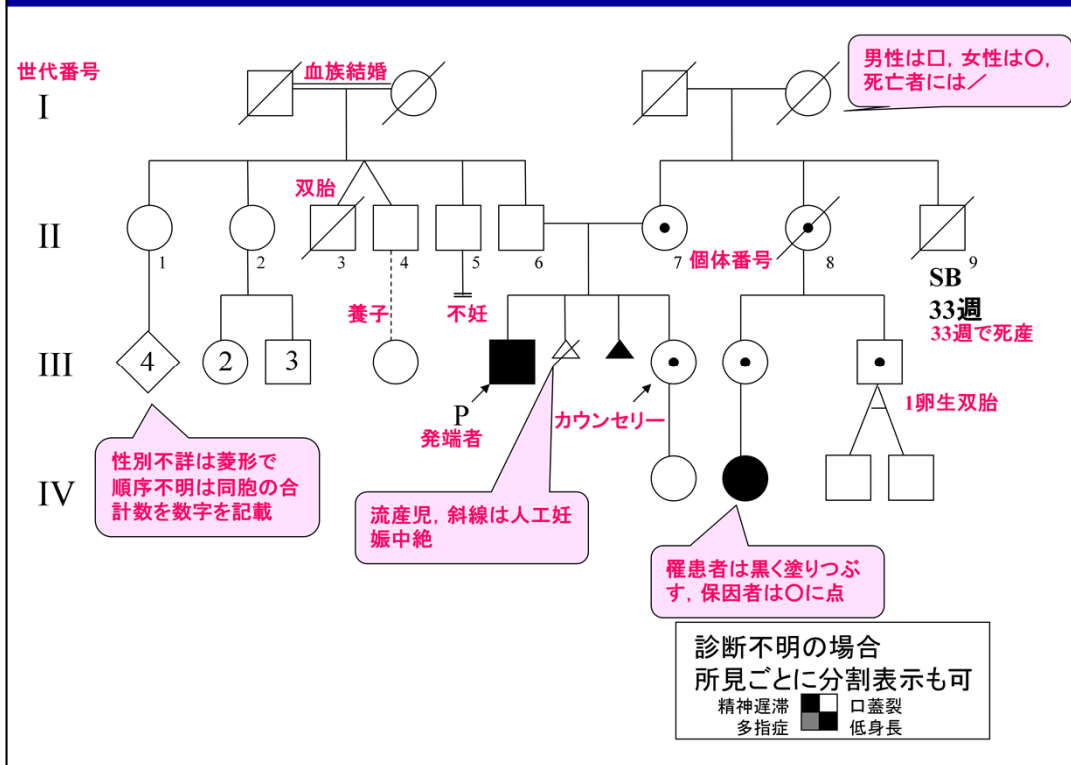
さて、前のスライドで示された分離比の特性を遺伝型にもとづいて考えてみましょう。色についてA:黄色アレル, a:緑色アレル, B:丸型アレル, b:しわしわアレルとしてみましょう。P世代は純系ですからそれぞれの遺伝型はAABB, aabbとなります。F1世代はどれをとってもAaBbとなります。これらをかけ合わせたF2世代の遺伝型と表現型の対応から分離比が裏付けられることをご理解ください。この場合、種の形と表面の形状の二つの遺伝的形質は独立していることが理解できると思います。

単一遺伝子病の遺伝

- 1 常染色体優性遺伝:ヘテロ接合で発症
 - 変異遺伝子産物の機能獲得変異
 - 変異遺伝子産物の優性阻害効果
 - 変異遺伝子の機能喪失・無発現(ハプロ不全)
 - 正常遺伝子産物の過剰発現
- 2 常染色体劣性遺伝:ホモ接合で発症
 - 劣性ホモ接合:機能喪失/低下
 - 複合ヘテロ接合:機能喪失/低下
- 3 X連鎖優性遺伝:ヘテロ接合の女性で発症
 - 機能低下, 機能獲得変異が発現.
 - 疾患によってはヘミ男性致死.
- 4 X連鎖劣性遺伝:ヘミ接合の男性で発症
 - 機能喪失・低下が表現される.
 - 女性保因者は無症状.
- 5 Y連鎖遺伝:ヘミ接合の男性で
 - 機能喪失・低下が表現される.

ヒトにおける単一遺伝子病の遺伝様式はその遺伝子がどの染色体にあるか(常染色体か性染色体か)と, 変異アレルの発現効果によって一般的に規定されます. これらの遺伝病は一般的にメンデル遺伝の法則に従って伝達されるのでメンデル遺伝病と称されます.

家系図の記載法の実例



遺伝病の理解に家系図は必須です。家系図は世代を降順に揃え、左から右へ出生順に個体を並べます。男性は□、女性は○。罹患者は黒塗りです。詳細は臨床遺伝学のレクチャーに記載します。

1. メンデル遺伝の法則 まとめ

- ヒトの遺伝病のうち単一遺伝子によっておこる疾患はメンデル遺伝の法則に従う。すなわち優性の法則、分離の法則、独立の法則である。
- ヒトの単一遺伝子病(メンデル遺伝病)はその染色体上の座位と変異の特性により常染色体優性、常染色体劣性、X連鎖優性、X連鎖劣性、Y連鎖の5種の遺伝様式に分類される。

メンデル遺伝の法則に従うヒトの遺伝病のまとめです。

2. 常染色体優性遺伝

この章のポイント

1. 常染色体優性遺伝病の一般原則.
2. 分離比に影響する問題
 - 浸透率と表現度
 - 生殖適応度と新生突然変異率
 - 表現促進
 - 従性遺伝と限性遺伝
 - 共優性と多型
3. 遺伝的異質性, アレル異質性, 表現型異質性と多面発現
4. 優性阻害効果

2 常染色体優性

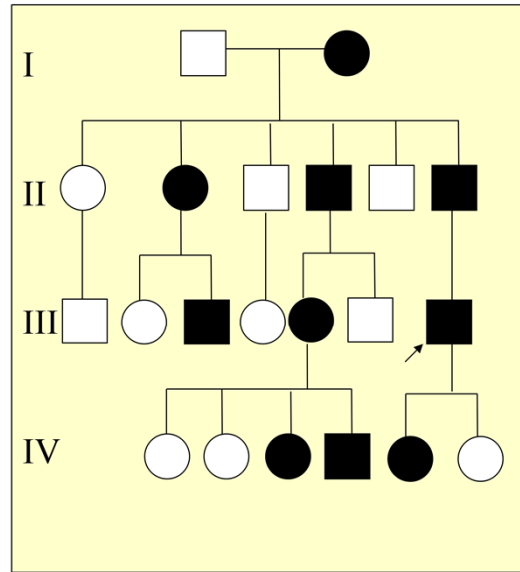
メンデル遺伝の法則に従うヒトの遺伝病をメンデル遺伝病と呼びます.

まず初めに代表的な常染色体優性遺伝疾患について話を始めましょう.

常染色体優性遺伝病の特徴と関連する遺伝特性について挙げました. これらについて順に解説します.

常染色体優性遺伝の一般原則

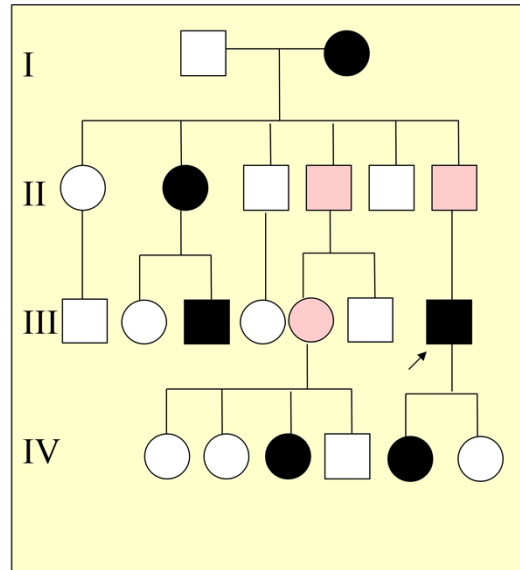
- 変異アレルをA, 野生型アレルをaとした場合, 遺伝子型Aaが表す表現型が野生型のホモ接合体aaの表現型と区別できるとき“A”の形質は“a”に対して優性であるという.
- ヘテロ接合体Aaが発症. AAは重症
- 罹患者は世代から世代へと連続して存在
- 罹患者の性比は1
- 分離比(再発危険率)は0.5



常染色体優性遺伝の一般的原則について解説します. ヘテロ個体Aaとホモ個体AAで表現型に差がないとき(重症度に差がないとき)完全優性 **completely dominant** であると言います. これは非常にまれです. そうでない場合を不完全優性 **incompletely dominant** あるいは半優性 **semidominant** と言います. 例えば代表的な常染色体優性遺伝病である軟骨無形成症 (**achondroplasia**)は, ほとんどすべての患者が4p16にある繊維芽細胞成長因子受容体3の380番目のアミノ酸がグリシンからアルギニンになる変異をもつ四肢短縮型小人症ですが, 両親ともにこの疾患である場合, 次世代に変異型のアレルのホモ接合体となる個体が生まれる場合があります. これは非常に重症で多くの場合致死性となります.

右はある常染色体優性遺伝病の家系図の例です. 罹患者は男女性差なし. 世代から世代へ伝わる. 分離比(罹患者の子供の罹患者率)は0.5となります. 家系図では表現型正常の配偶者は省略されます. (第二世代以降).

- Aを持ちながらその形質がみられない場合, 不完全浸透あるいは浸透率が低いと言う.
- 表現型正常の変異アレル保有者: 保因者
- **浸透率**: 罹患者数 / 変異遺伝子保有者
- **表現度**: 症状の軽重



浸透率 *penetrance* とはある遺伝子の変異が個体レベルで病的表現型を示す確率です. これは *all or none* で表現される遺伝形質に適応される概念で, 口蓋裂・心奇形など先天奇形などの質的形質が相当します. 例えば裂手奇形 (*split-hand deformity*) が代表疾患です. 遺伝子型の異常があるにもかかわらず表現型が正常な個体がある場合 浸透率が低下しているといえます. 表現型正常な保因者 (遺伝型異常者) は変異アレルを下位世代に伝えますからあたかも世代をスキップして罹患者が生じるかに見えます. 図の家系では II-4, II-6, III-5 が少なくとも非浸透保因者です (スライドではピンクに塗りつぶした個体). 浸透率とは遺伝型異常者の中で表現型異常となる個体の割合です. 裂手奇形では浸透率は 70 % とされています.

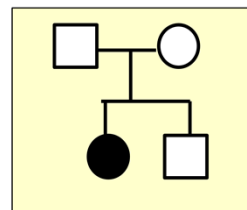
表現度 *expressivity* とは同じ遺伝子異常を持つ個体間の表現型の重症度の差異をいうものです. 同じ家系にあつては遺伝子変異は同一ですから複数の罹患者間に重症度の差があればそれはその形質に当該遺伝子以外の要素が影響するものと考えられます.

- **生殖適応度** : ある疾患の罹患者が子孫を残す確率.
- 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.
- 生殖適応度と突然変異率の間には逆相関
- 生殖適応度の低い疾患 : 軟骨無形成症
- 生殖適応度の高い疾患 : ハンチントン舞踏病

典型的な常染色体優性遺伝病では, 家系図をたどれば, 罹患者の親が罹患しており, そのまた親も罹患していることが示されると思われがちです. しかしながら, 実際には常染色体優性遺伝病と記載されている疾患と診断したものの, その両親は全く表現型正常である場合が多々経験されます. 浸透率の低い疾患であれば必ずしもそれは不思議なことではありません. 実際には, 臨床的に重要な常染色体優性遺伝病の多くは, 変異アレルを持たない表現型正常の両親から伝えられた配偶子に自然発生した新生突然変異により発症することが知られています.

新生突然変異が生じた場合, 集団内でその遺伝子変異が維持されるかどうかは, その変異を持つ人の生殖適応度で決定されます. 従って, 生殖適応度の低い疾患ほど変異は集団内から排除されるので相応の頻度で新生突然変異が生じると考えられています. 軟骨無形成症の患者の80%は新生突然変異体と言われています. 生殖適応度が0である場合, これを遺伝的致死 **genetic lethal** と呼ぶことがあります.

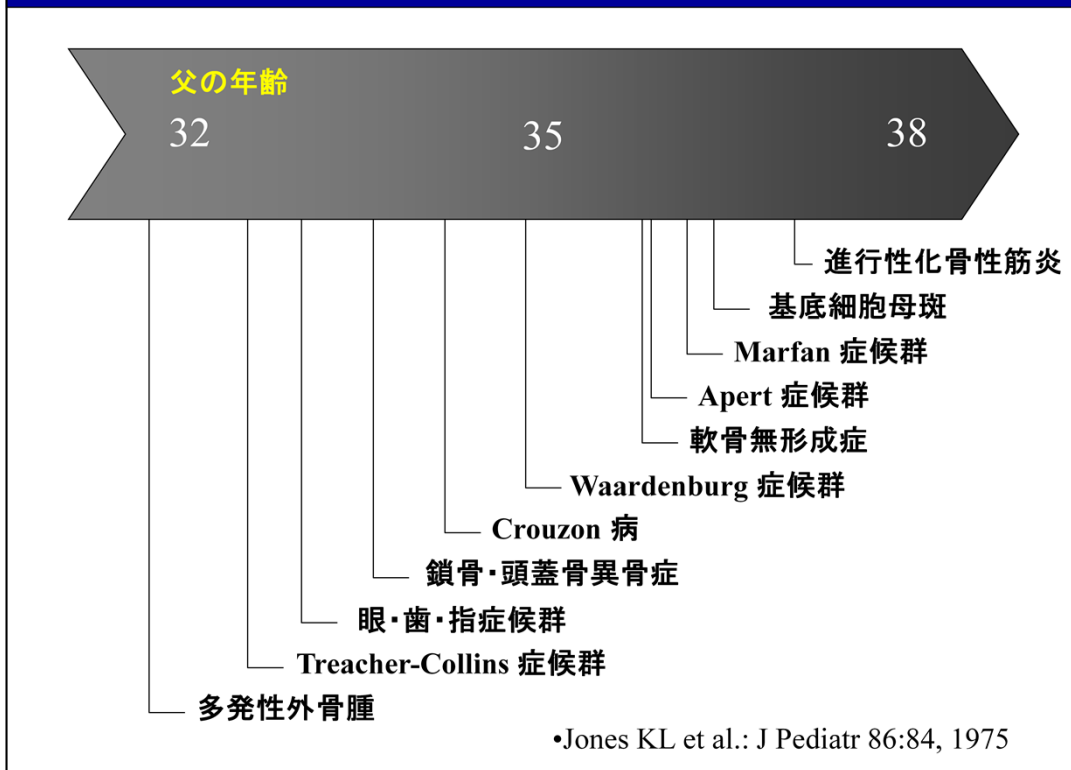
- 散発例 (sporadic case) は疾患が致死的であったり, 生殖適応度が低い場合に多くみられ, ほとんどは親の生殖細胞におこる新規突然変異に由来する.
- ほとんどが父の生殖細胞でおこる. 加齢と相関.
- 突然変異率は1世代・1配偶子・1遺伝子座あたりに起こる変異率でほとんどの生物種でほぼ一定で $0.5-5 \times 10^{-5}$ (平均して10万分の1)



スライドの図に示したような家族内に新しく生じた罹患者を散発例と言います。生殖適応度の低い常染色体優性遺伝病ではほとんどがこのような散発例となります。新生突然変異は散発例の優性遺伝疾患の原因のほとんどを説明するものであり, その多くが父の生殖細胞で生じると言われています。遺伝子の変異の頻度は平均して10万分の1ですから, 遺伝子が2万5千あるとして, 4つに1つの精子が何らかの遺伝子に新生突然変異を生じている計算になります。

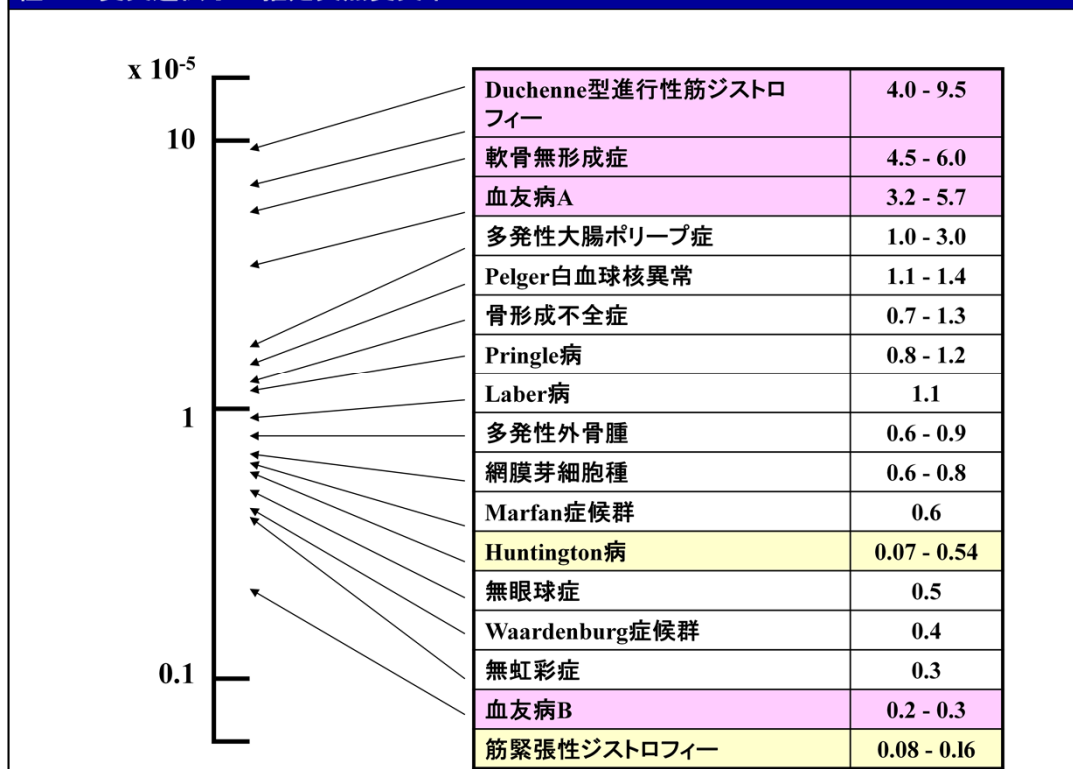
一般的に父由来を支持する疫学的情報は, 父の加齢とともに散発発症の優性遺伝病の頻度が増加することを示すもので, 次のスライドに疾患ごとのデータを示します。

常染色体優性遺伝病の散発例の父年齢



これは先天奇形症候群の散発発症例の出生時における父の平均年齢です。
常染色体優性疾患の散発発症例は父親の加齢と相関するというのが一般的に受け入れられている疫学的事実です。

種々の変異遺伝子の推定突然変異率



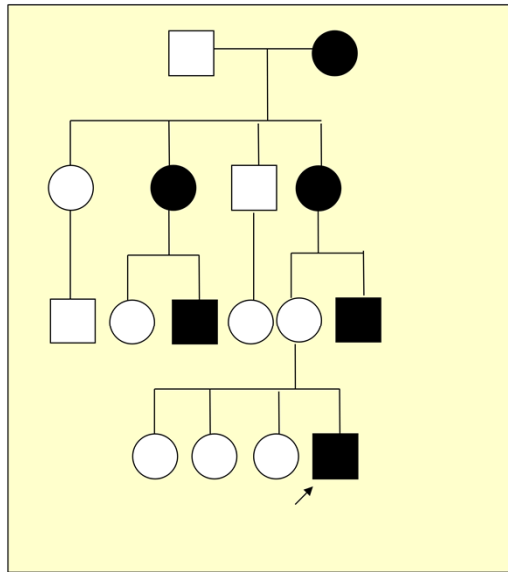
これは各種単一遺伝子病の新生突然変異の発生率です。

Duchenne型筋ジストロフィー症の原因遺伝子*DMD*(ジストロフィン遺伝子)は非常に大きい遺伝子ですから変異率が高いのもわかります。血友病Aの原因遺伝子(第8因子)も同様です。

一方軟骨無形成症はほとんどすべてが*FGFR3*の1か所の変異c. 1138 G > Aでおこります。また*FGFR3* 遺伝子自体そう大きいものではありません。

おおむね10万分の1の確率で最も多いDuchenne型筋ジストロフィー症でも1-2万分の1といったところです。これは遺伝相談上記憶に値する数値です。

- **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 舞踏病や筋緊張性ジストロフィー
- 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
- **トリプレットリピート病**と呼ばれる.



常染色体優性遺伝と考えられる疾患の家系で世代を下るに従い, 発症年齢の若年化, あるいは症状の重症化がみられる傾向が認められることがあります. これは表現度の差とは区別されるもので, 遺传的表現促進と称されます. その興味深い遺伝学的機序は不安定な反復配列の伸長によるものです. 原因遺伝子にある3塩基反復配列が世代を経るたびに増幅し, ある一定数を超えると遺伝子の発現や機能に異常をきたすようになり発症すると考えられていますが, この反復数の増加が重症度と相関することも知られています. 現在神経系統の疾患を中心に12種以上の遺伝病がこの機序で発生すると考えられています.

この家系図は筋緊張性ジストロフィーのもので, 生まれながらにして重度の筋緊張低下を持った発端者(♂)の若い母親は○で記されています. しかしその母も祖母も弟も罹患者です. 一見浸透率の低い疾患の家系にも見えますが, この若い母親は実はすでに叩打ミオトニーや握った手が開きづらいといった筋緊張性ジストロフィーの徴候が現れています. 本人が自覚していないだけで, 近い将来発症が予想されるのです. この母親の母の発症が中年期であったことを聞き出せば, この家系が世代を経ることに発症年齢が若くなる表現促進の典型的なものであることがわかるでしょう.

3塩基反復配列の伸張を示す遺伝病

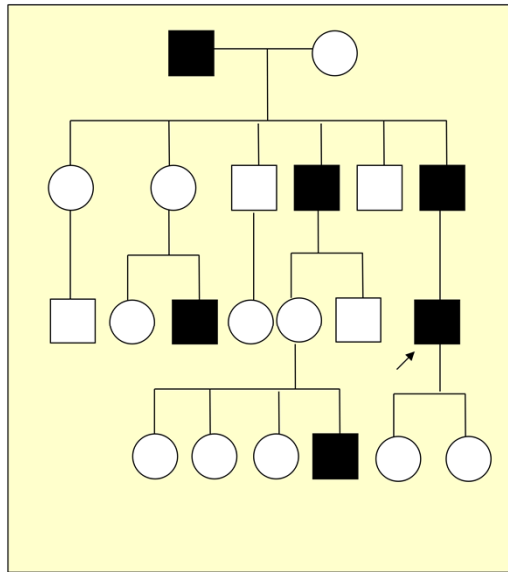
疾患	シンボル	遺伝	反復配列	反復回数		
				正常	前変異	完全変異
脆弱X症候群I型	FMR1, FRAXA	XL	CGG	5-20	50-90	>90
脆弱X症候群II型	FMR2, FRAXE	XL	CGG	6-25	25-200	>200
筋緊張性ジストロフィー	DM	AD	CTG	5-10	19-30	>30
Huntington 病	HD	AD	CAG	6-37		37-121
脊髄小脳変性症I型	SCA1	AD	CAG	6-39		41-81
歯状核赤核蒼球ルイ体萎縮症	DRPLA	AD	CAG	7-34		54-75
Kennedy 球脊髄性筋萎縮症	AR	XL	CAG	12-33		40-62

•松田一郎編 医科遺伝学 医学書院1999

代表的な3塩基反復配列の伸長にもとづく遺伝病についてまとめました。

表現形の性差 : phenotypic difference by sex

- 罹患者が一方の性に偏ることがあり、**従性遺伝** (sex-influenced inheritance) という。
- **男一男伝達**がある。つまり、X連鎖性遺伝とは異なる。
- 発症が一方の性に限る場合、**限性遺伝** (sex-limited inheritance) という。



性差によって、表現型が著しく差があるものがあり、従性遺伝あるいは限性遺伝と言われます。これは常染色体優性遺伝でありながら、その表現型の顕在化に性差に起因する環境因子あるいは遺伝的因子が関与するものをいいます。男性ばかりが罹患する家族性の疾患を見た場合、X連鎖遺伝病との区別の上で重要なポイントは男-男伝達があることです。

例: 若禿: 男性特有の体質です。ホルモン環境の性差に基づく発症モデルです。

* 常染色体劣性遺伝病でも例ではありますが: ヘモクロマトーシス: 男性に多い劣性遺伝病 HFE遺伝子のC282Y変異のホモで発症, 鉄が蓄積して発症. 女性では鉄分の摂取が少ない, アルコールを取らない, 月経で失血するなどの理由で罹患が少ないと考えられています。

- 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.
- 例: ABO血液型, HLA型, 耳垢型, RFLPs

共優性遺伝の代表はABO血液型です.

ついでに言うと, 多型は共優性の延長としても理解できるものです.

ABOの血液型遺伝物質の座位については例外的問題として **cis AB locus**が知られている. これは遺伝子組み換えの結果, 一方がAB, 他方がnullとなったものであり, 遺伝相談上まれにあり注意が必要です.

- **遺伝的異質性(遺伝子座異質性)**: 個体レベルでは同一疾患のように見えても遺伝子局在が異なること。
例: 網膜色素変性
- **アレル異質性**: 同一遺伝子の別種の変異により形質すなわち表現型(臨床症状-診断名)に差が生じること。アレル特有の形質に有する複合ヘテロからは各形質は分離して子孫に伝わる。
例: HbC-HbS, 軟骨無形成症-軟骨低形成症
- **表現型異質性**: 同じ遺伝子の異なる変異が、まったく種類を異にする表現型を生じるもの
例: RET遺伝子: Hirschsprung病-多発性内分泌腫瘍症2A 2B

遺伝的異質性とは同一の疾患が数多くの単一遺伝子病の表現型であること
網膜色素変性には5つのX連鎖, 14の常染色体優性, 24の常染色体劣性の遺伝子座があると言われてしています。このほかにもマルファン症候群, 歌舞伎症候群など複数の原因遺伝子が存在する例が多々あります。

アレル異質性とはDMDとBMD,あるいは軟骨無形成症と軟骨低形成症・致死性異形成, あるいはHbCとHbSのようにそれぞれ1つの遺伝子の異なったタイプの変異が違った表現型(重症度の差に基づく異なる診断・疾患概念)を取るようなものをいいます。

表現型異質性とは同じ遺伝子の異なる変異が, まったくタイプを異にする表現型(疾患)を取るもの: RET遺伝子の変異によるHirschsprung病と多発性内分泌腫瘍症2A 2B が代表です。これはある意味, 極端な多面発現の差ととらえられます。

- **多面発現**: 一見して全く無関係に見える症状が単一遺伝子変異の表現型としてみられること.
- 例: Waardenburg症候群I型の難聴と部分白皮症 これはPAX3が胎生期に中枢神経系で発現し神経堤細胞のパターニングや遊走に関与する.

多面発現は 別に特異な現象ではわないと考えるべきです. 単一遺伝子の異常がもたらす効果はその遺伝子が発現する臓器・組織のスペクトラムとその遺伝子の発現の生物学的効果に起因するので, 多彩な症状やまったく関連しない異常が発生したとしても不思議ではありません. 前述したRET遺伝子も同様な例です.

- **優性阻害効果** : 野生型蛋白と変異型蛋白がそれぞれ50 %ずつ産生されるが, 変異蛋白が野生型アレル産物の機能を阻害し, 問題を生じること
- 例 : 軟骨無形成症の遺伝子FGFR3:4p16.3
4p-症候群では軟骨無形成症にはならない.

常染色体優性遺伝病の発症機序として, 変異遺伝子産物が野生型のタンパクの機能を阻害する場合に起こる問題で, dimer, trimer, tetramerを形成するようなタンパクをコードする遺伝子の変異はこのパターンで問題を起こすことがあり得る. 代表的なものは軟骨無形成症の患者の97%にみられるFGFR3遺伝子のG380R変異で, 罹患者ではシグナルの伝達が恒常的し, 軟骨版の成長に対し抑制的に作用するため正常な骨化の調節がなされず典型的な四肢短縮型小人症を呈するようになる.

2. 常染色体優性遺伝 まとめ1

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を持ちながらその形質がみられない場合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.

常染色体優性のまとめです.

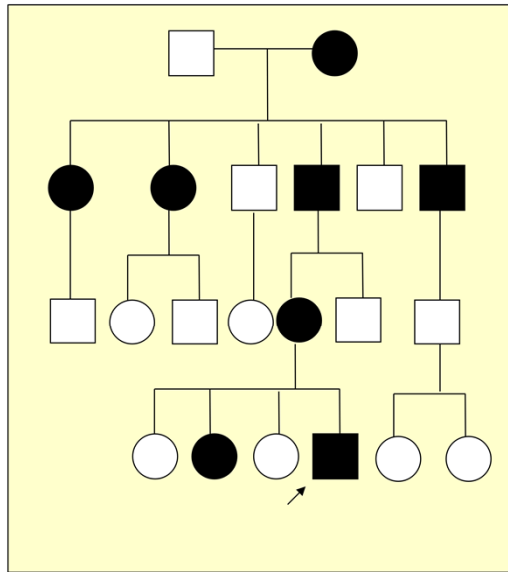
メンデル遺伝の法則に従うヒトの遺伝病をメンデル遺伝病と呼びます.

まず初めに代表的な常染色体優性遺伝疾患について話を始めましょう.

常染色体優性遺伝病の特徴と関連する遺伝特性について挙げました.

X連鎖優性遺伝の一般原則

- 変異遺伝子はX染色体上にある.
- 変異アレルのヘテロ(女性)とヘミ(男性)が発症.
- ヘテロ女性の子供の分離比は0.5
- 変異アレルのホモ女性の子供はすべて発症.
- ヘミ男性の娘はすべて患者で, 男児は非罹患
- 男→男伝達はない.



X連鎖優性遺伝(XLD)の一般原則を列举します. 右図はあるXLD典型例の家系図です.

ヘテロ女性(患者)の子供は異常遺伝子を受け継いだ半数が発症します.

遺伝子はX染色体上にあるので, 男性罹患者の息子には伝達されません. すなわち男→男伝達が見られないのが特徴です.

