

Essential
genetics 5

非メンデル
遺伝病

天使病院
臨床遺伝診療室
外木秀文

1. 多因子遺伝病
2. エピジェネティック病
3. 体細胞遺伝病
4. ミトコンドリア遺伝病

遺伝性疾患の分類

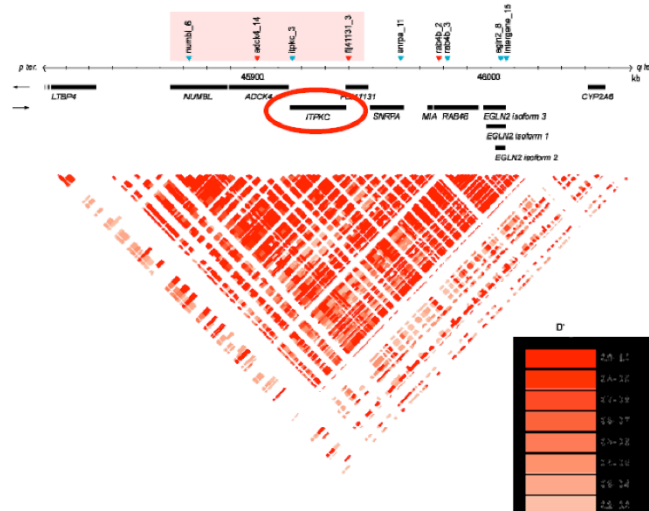
- **単一遺伝子病**:メンデル遺伝病と同義, 1つの(一組の対立)遺伝子の変異が原因.
 - ✓ **常染色体**上の遺伝子によって起こるものが大半
 - ✓ **性染色体**上にある遺伝子の関与する遺伝子病もある
- **多遺伝子(多因子)遺伝病**:複数の遺伝子さらには環境要因などが関与.
 - 連続形質:低身長, 高血圧など
 - 悉無形質:口蓋裂, 股関節脱臼など
- **エピジェネティクス**の関与する遺伝性疾患, インプリンティング関連疾患など
- **体細胞遺伝病**
- **ミトコンドリア遺伝病**:60種類知られている.
- **ゲノム病/染色体異常症**:複数の遺伝子のコピー数の増減

遺伝情報の異常にもとづいて発症すると考えられる疾患をその異常のタイプによって分類するとスライドのようなカテゴリーにまとめることができます.

単一遺伝子病は遺伝子型と表現型の対応の特徴から常染色体・性染色体/優性・劣性遺伝に分類できます. これは原則的にメンデル遺伝の法則に従うのでメンデル遺伝病とも呼ばれます.

ここではメンデル遺伝の法則に従わない遺伝形式をとる疾患, すなわち単一遺伝子病と異なる疾患群を非メンデル遺伝疾患として取り扱うことにします. それには疾患の発症に遺伝学的な要因(数多くの関連遺伝子の異常あるいは特徴)と環境要因, 確率的要因が相互作用し発症するとされる多因子遺伝病, 主に遺伝子の発現の調節に拘わるゲノム修飾機構に異常があるために発症する疾患(エピジェネティクスの関与する遺伝性疾患), 受精後の体細胞分裂の際に生じた遺伝子異常により発症する体細胞遺伝病, ミトコンドリア遺伝子の異常により発症するミトコンドリア遺伝病(紛らわしいことに細胞質遺伝病といわれることもある), 染色体の数的あるいは部分的な多寡により発症する染色体異常症があります. この章では染色体異常を除いた非メンデル遺伝病について解説します.

1. 多因子遺伝病



羽田明 多因子疾患の遺伝学 第55回日本人類遺伝学会 公開講義より

まず第1に多因子遺伝病について概説します. これは第55回日本人類遺伝学会公開講義の際の羽田先生のご講演を参考に構成しました.

多因子遺伝病(多因子疾患)とは

- 複数の遺伝因子(関連遺伝子と呼ぶ)と複数の環境因子がその発症に関与している疾患.
- ヒトの2/3が罹患する疾患common diseaseの原因
 - ①先天奇形(唇裂・口蓋裂, 内反足, 心奇形etc.)
 - ②精神病(精神分裂病, アルツハイマー病etc.)
 - ③生活習慣病(糖尿病, 心筋梗塞, 高血圧etc.)
 - ④がん
- 身長・血圧・知能なども多因子で規定される

多因子疾患の頻度

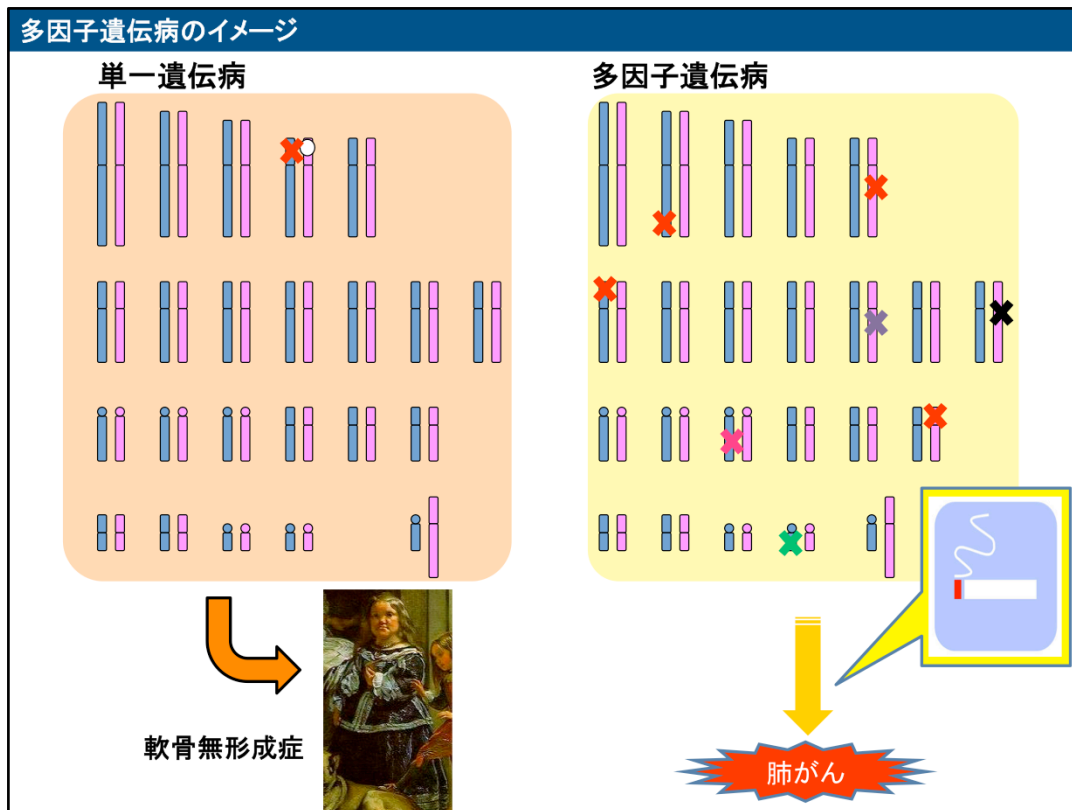
	出生時の頻度	25歳での有病率	集団での有病率
ゲノム・染色体異常	6/1,000	1.8/1,000	3.8/1,000 *
単一遺伝子疾患	10/1,000	3.6/1,000	20/1,000
多因子疾患	50/1,000	50/1,000	600/1,000

先天奇形, 心筋梗塞, がん, 精神疾患, 糖尿病, Alzheimer病など多くの比較的ありふれた疾患では, 患者の血縁者が同じ疾患に罹患する確率(再発率)が一般集団より高いことが知られています. すなわちこれら比較的ありふれた病気の発症には遺伝的要因が関与していると考えられます. これらの疾患はメンデル遺伝のいかなる様式にも従わず, その発症には, 複数の遺伝的要因に加えて, 複数の環境要因が複雑に相互作用して発症すると理解されており, 多因子(multifactorial)遺伝病と呼ばれます.

代表的な疾患はスライドに挙げた①先天奇形, ②精神疾患, ③生活習慣病と呼ばれるもの. ④がんなどですが, これら疾患以外にも, 身長・血圧・コレステロール値・知能などの定量可能な形質も多因子により規定されと考えられます.

下の表に示したように多因子疾患の有病率は圧倒的に高く, 多くの人が何らかの関与があると言っても過言ではありません.

* 図はThompson and Thompson genetics in medicine 7th edition メディカルサイエンスインターナショナル 2009からの引用です.



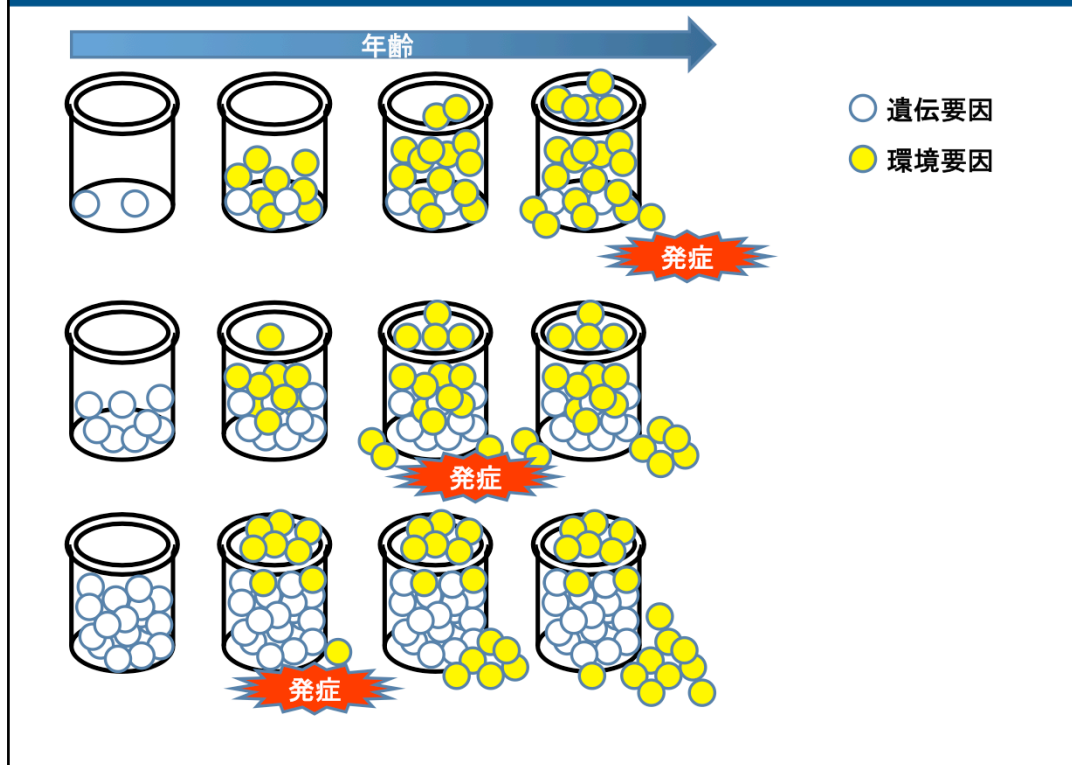
多因子遺伝のいくつかの特徴を挙げてそれを図示してみました。

- 1 単一遺伝子の変異によって表現型が変わらない。
- 2 複数の遺伝子の変異の結果、表現型が変わる。
- 3 要因となる遺伝子の変異はその発現量に影響するものもある。
- 4 環境因子や確率的要素が加味される。

単一遺伝子病(左)として軟骨無形成症(Achondroplasia)では4p16.1の繊維芽細胞成長因子受容体3(FGFR3)のp.G380Rにヘテロ接合体になることにより発症します。絵はベラスケスのラス・メニーニャスに描かれた患者マリー・バルボアです。

多因子遺伝病の場合(右)はいろいろな遺伝子にさまざまな変異や多型があり、産物の質的、量的な差が生じます。それらが複数重なり、さらに喫煙や食餌、ストレス、物理刺激位、感染などの環境因子や偶発的要因が加わり発症する(例は肺がんですが、心筋梗塞でもいいですね...)のです。

多因子疾患における閾値理論の考え方



多因子疾患の閾値理論と発症の1つの考え方です。

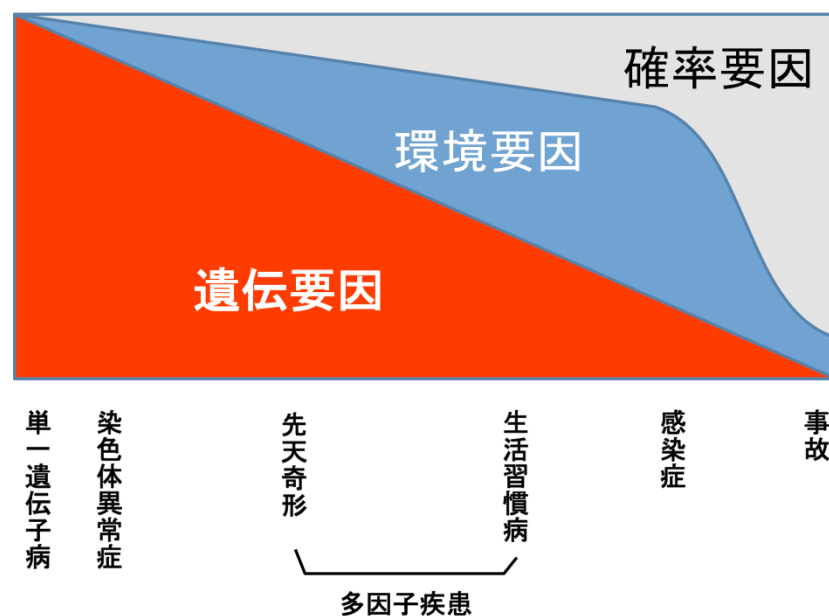
もともと遺伝要因の少ない個体でも環境要因が多数積み重なれば発症する場合があります。

最初からある程度遺伝素因があれば、ある時期になれば環境因子が積み重なるうちに閾値を超えていつれ発症を免れません。

一番下のように最初から遺伝素因が高ければ、すぐにでも発症してしまいます。

がん・代謝疾患などに適応できる考え方です。

病気における遺伝要因・環境要因・確率要因



極めておおざっぱに病因について論じるとすれば、1つの考え方として、遺伝要因と環境要因それに確率要因が複雑に関係して疾患が発症するモデルを考えることができます。その中で多因子疾患は遺伝要因と環境要因が重要な要素を占める一群です。

- 家系集積性
- 双胎 MZとDZ双胎児間の疾患一致率

血縁関係とアレル共有割合

血縁関係	
1 卵性双胎	1
親子・同胞 (第1度近親)	1/2
祖父母-孫 叔父・叔母-甥・姪 (第2度近親)	1/4
いとこ (第3度近親)	1/8

疾患	一致率 (%)	
	MZ	DZ
非外傷性てんかん	70	6
多発性硬化症	17.8	2
1 型糖尿病	40	4.8
統合失調症	46	15
双極性障害	62	8
変形性関節症	32	16
関節リウマチ	12.3	3.5
乾癬	72	15
口唇裂 (口蓋裂の合併を含む)	30	2
全身性エリテマトーデス	22	0

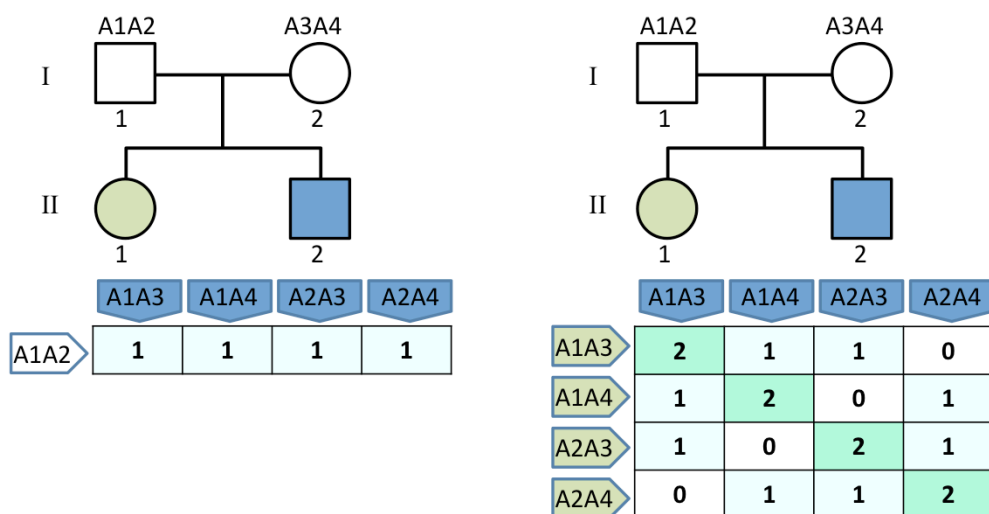
Thompson and Thompson genetics in medicine 7th edition
メディカルサイエンスインターナショナル 2009からの引用

多因子遺伝病の疫学

多因子遺伝病の第一の特徴は、家系内に複数の罹患者が集まる傾向です。これを家系(家族)集積性といいます。その要因は当然ながら、遺伝学的素因を共有するためですが、その他にも、生活様式、行動・食事・経済状態、宗教的行動が共有されます。疫学調査によりこれら環境要因が明らかにされつつある一方、遺伝学的にも大規模な連鎖解析から様々な関連遺伝子が次々に同定されてきました。

家系内で2人の血縁関係が近ければ近いほど共通祖先から受け継いだアレルを共有する割合が高くなります。逆に血縁関係が遠ければ共有するアレルは少なくなります。家系内の2人の血縁者がある疾患とともに罹患している場合これを疾患一致といい、どちらかのみが罹患している場合疾患不一致と言います。血縁関係が近くなるほど疾患一致の頻度は上がります。その論理から行くと遺伝的に一致している2個体(一卵性双胎)間の疾患一致率が下がることはその分環境因子が関与していることを示しており、双胎研究は重要な役割を担ってきました。

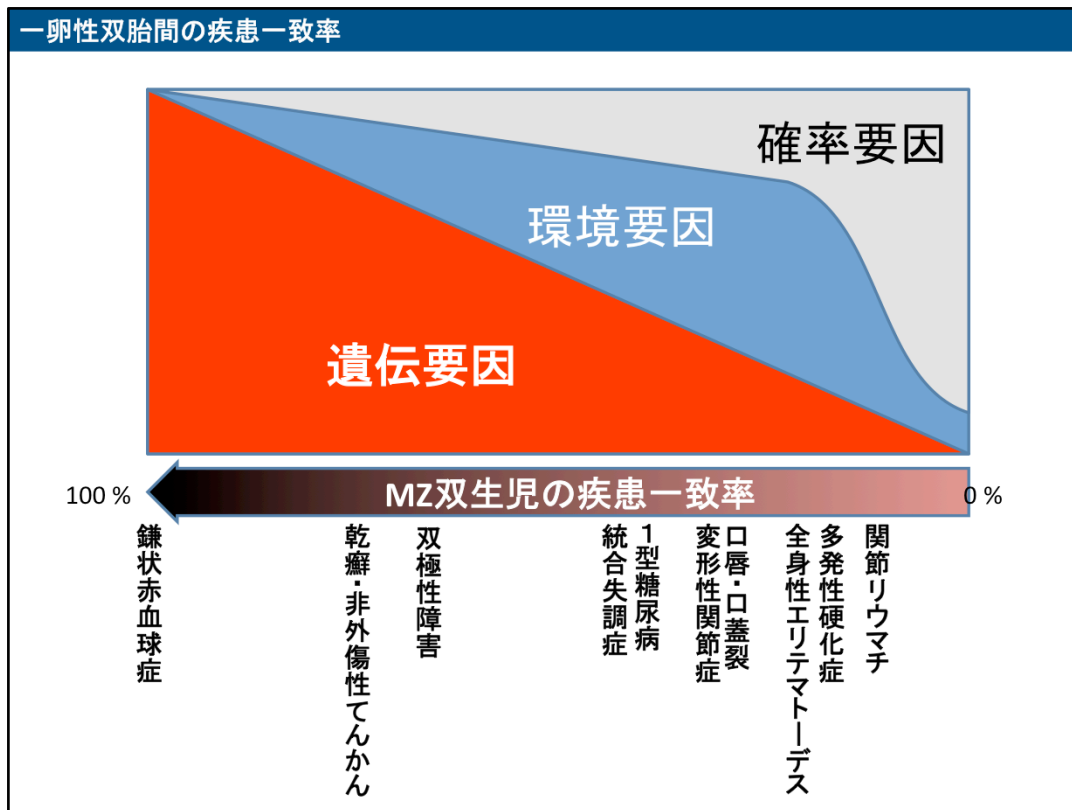
近親度とアレル共有（第一度近親について）



親子と兄妹/姉妹（同胞）はそれぞれアレルを1/2共有しておりともに第1度近親と称されます。民事の親等の等数と一致しないので注意が必要です。（民事では親子は1親等、同胞は2親等）

左の図では親子間のアレル共有について示したものです。両親(世代I)の遺伝子型は父がA1A2、母がA3A4とします。息子（II-2）の遺伝子型は表の上段の4通りとなります。父親との一致は常に1アレル一致（よく考えると当然ですね）です。息子と母も同様、娘（II-1）とそれぞれの両親も同じことです。親子では50%のアレルが共有されます。

右の図は同胞間のアレル共有について示したものです。娘II-1と息子II-2の遺伝子型をそれぞれ縦と横にしめし、可能性のある16通りの組柄合わせについてアレルの共有数を表示してみました。合計すると確率的に50%が共有されることが理解できますね。これが一卵性双生児であれば100 %共有されます。



一卵性双胎monozygotic (MZ) twinにおける疾患の一致についていくつかの遺伝性疾患について図示したものです。(Thompson and Thompson genetics in medicine 7th edition メディカルサイエンスインターナショナル 2009から引用し改編). 単一遺伝子病である鎌状赤血球症では一致率100%ですが, 例えばI型糖尿病は一方に罹患が認められても他方には40 %程度しか罹患が認められません. 疾患一致率が100%未満であるということは非遺伝的要因がその疾患に関与している有力な証拠となります. これには, 体細胞変異, 加齢, 女性双胎間ではX染色体不活化の違い, 感染, 食事などの影響が考えられます. また次の比較研究が意味を持ちます.

- ① 同性の二卵性双生児(DZ双生児)にくらべ, MZ双生児の方が一致率が著しく高い場合: 遺伝的関与が強いことを示唆
- ② 違う環境で育てられたMZ双生児間で一致率が変わらない場合: 遺伝的関与が強いことを示唆

多因子疾患の家族集積性と λ_r

相対リスク λ_r : 発端者の血縁者の罹患頻度を一般集団のそれで除した値

λ_r = 罹患者の血縁者における有病率/一般集団の有病率

rはrelatives(血縁者)の意味で同胞ならs, 親ならpである

多因子遺伝疾患の発端者の同胞におけるリスク比

疾患	λ_s
統合失調症	12
自閉症	150
躁うつ病	7
I型糖尿病	35
クローン病	25
多発硬化症	24

多因子疾患の家族集積性と λ_r

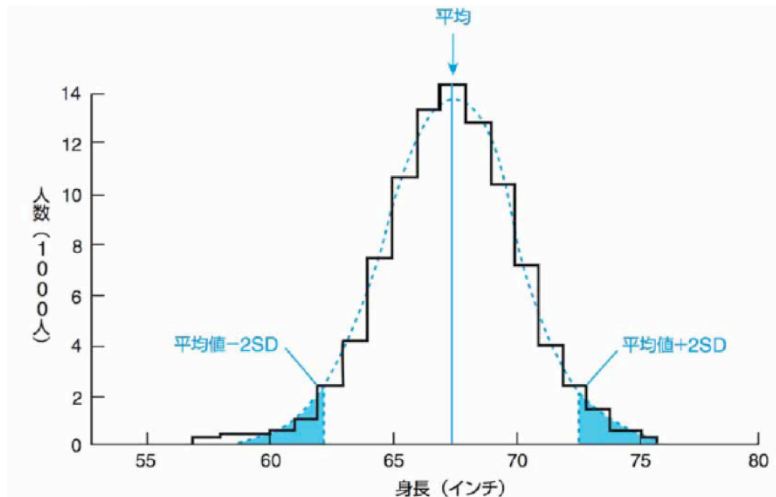
多因子疾患がいかに家族集積性が高いかを示す指標として用いられるのが相対リスク λ です。これは一般集団の有病率に対する、血縁者における有病率(一致率)の比を見るものです。

患者同胞の有病率は λ_s (s: siblings)で表現しスライドに示しました。例えば多発性硬化症(multiple sclerosis)の場合、MS患者同胞の約3.5 %はMSに罹患していることがわかっています。これは一般集団の罹患率に比べ25倍高いとされています。これは家族集積性が高いことを示しているものです。

量的形質の分布(身長を例にとって)

量的形質とは

計測できるデータ: 身長, 体重, 血圧, 血清コレステロール値, BMI
知能, 音感, 皮膚色, 才能, 持久力



Thompson and Thompson genetics in medicine 7th edition
メディカルサイエンスインターナショナル 2009からの引用

量的形質とは, 個人の身長や体重, 知能, 血清中のコレステロールの値などおよそ計測できるさまざまな形質で, 多くの等分的, 相加的に働く遺伝因子が関与します。

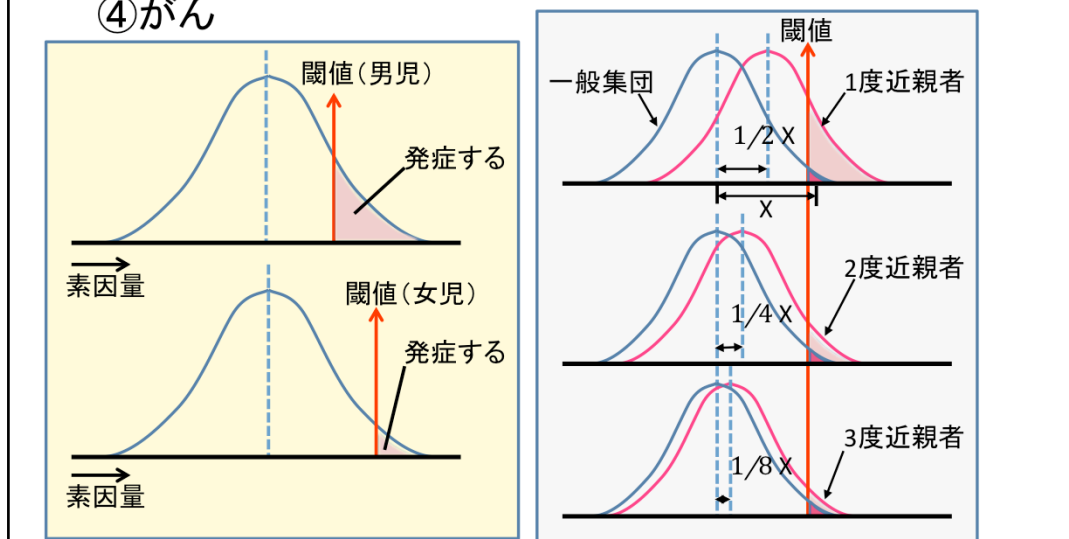
それを反映してか, この形質の分布(例えば身長の分布など)は正規分布に近い形をとります。スライドはイギリス人男性の身長の分布を示したものです。

ただ, 血圧についていえば, ある程度の等分的加算効果のある遺伝素因の他に, 1から数個の影響力の段違いに大きな遺伝子による効果によって高血圧が発症する可能性はあります。このような遺伝子を主効果遺伝子と言います。例えば, レニン-アンジオテンシン系, キニン-カリクレイン系, カテコールアミンなどの体液因子, 種々のイオンチャンネル, ATP-aseなどの膜タンパクなどの関与は主効果遺伝子と考えられています。

また, 身長という形質については成長ホルモンやIGF1,あるいは甲状腺ホルモンなどは主効果遺伝子と言えるでしょう。

質的形質と閾値モデル

- 質的形質とは all or none trait
 - ①先天奇形(唇裂・口蓋裂, 内反足, 心奇形etc.)
 - ②神経疾患(精神分裂病, アルツハイマー病etc.)
 - ③生活習慣病(糖尿病, 心筋梗塞, 高血圧etc.)
 - ④がん



遺伝的素因となる遺伝子の効果が相加的にはたらず、ある一定のレベルを超えると発症するというモデルを仮定するとそのレベルとなる架空の閾値を規定しておくとうわかりやすいでしょう。

数多くの遺伝子がある質的形質に関与していれば、その遺伝子効果の度数である素因量の分布は正規分布に近づきます。

左の図は幽門狭窄症の発症にかかわる閾値の性差を概念的に示したものです。男児では女児に比べ発症頻度が数倍高く、閾値は低くなります。

右の図は口蓋裂の多因子モデルです。一般集団での発症頻度は出生1000に対し3人、0.3%です。相加的な遺伝子効果はあるレベルの閾値を超えると発症するとして(濃いピンクで示したエリアです)。ある人が口蓋裂に罹患していたとするとその人の遺伝的因子の合計は一般集団の中央値より平均しX個多いと仮定します。そうするとその同胞、すなわち親にとって次の子供に発症するかどうかは第一近親はアレルの50%を共有するので $1/2X$ だけ遺伝素因が多いと考えられますので一番上に出した分布を取ります。2度近親者のリスク、3度近親者のリスクは図で示したようにかなり一般集団に近づいたものになります。

これでわかるように、多因子病の再発リスクは近親度が強ければ高いが、血縁が薄ければ一般とあまり変わらなくなることがわかります。

Hirschsprung 病が多因子疾患であることの証明

Hirschsprung 病 (HSCR):

腸の副交感神経の遊走障害→ガングリオンのない大腸の蠕動障害→

重度の便秘, 腸閉塞症状, 口側の腸管の強度の拡張.

罹患部位は短いものから長いものまで様々

【疫学】

5000人に1人

$\lambda_s = 200$,

MZ双胎で一致率は100 %にならない

AD, ARとしては再発率は50 %にも25 %にもならない

男児が女児の2倍罹患する

【関連遺伝子】

RET (10q11.2) チロシンキナーゼ型受容体

GDNF グリア細胞由来神経栄養因子: RETのリガンド

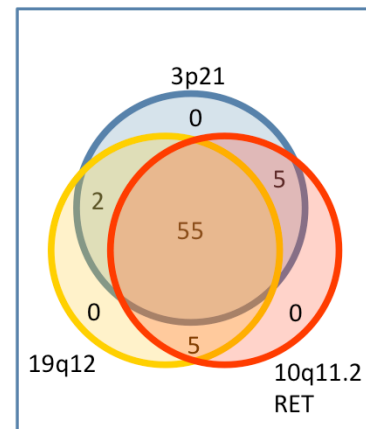
EDNRB (13q22) Gタンパク共益型エンドセリン受容体B

EDN3 (20q13) エンドセリン3: EDNRBのリガンド

ultra-short typeは最も頻度が高くメンデル遺伝に従わない.

67罹患同胞対:55組に10q11.2, 3p21, 19q12のアレルを共有.

【結論】ultra-short HSCRはRETを1つの関連遺伝子とする多因子疾患



Hirschsprung 病 (HSCR)とは腸粘膜下の副交感神経細胞の遊走障害によりおこる大腸の蠕動運動不全で, 重度の便秘, 腸閉塞症状, 神経細胞欠失部位より口側の腸管の強度の拡張(メガコロン)をきたす疾患です. 頻度は5000人に1人. この疾患は $\lambda_s = 200$ ですが, MZ双胎で一致率は100 %になりません. 遺伝形式としては, AD, ARも想定されるものの再発率は50 %にも25 %にもならず, また, 男児が女児の2倍罹患することから多因子遺伝と考えられています. 現在想定されている関連遺伝子は以下のものです.

RET (10q11.2) チロシンキナーゼ型受容体 神経欠損範囲の長いLong segment type
HSCRには優性遺伝家系があり, その原因遺伝子となる

GDNF グリア細胞由来神経栄養因子 RETのリガンド

EDNRB (13q22) Gタンパク共益型エンドセリン受容体B

EDN3 (20q13) エンドセリン3 EDNRBのリガンド

欠損範囲の短いultra-short typeは最も頻度が高くメンデル遺伝に従わないとされており, Sib pair法(同胞対法)で関連遺伝子を検討しました. 67罹患同胞対にアレル共有があるか調べると, 55組に10q11.2, 3p21, 19q12がヒット(図)→ この55人すべてにRET第1エクソンに調節エレメントの機能を低下させる多型があった.

→ 10人はRET以外のいずれかのアレルを共有

→ 2人はRET以外の2つをともに共有

→ しかし, 1つだけのアレル共有あるいはどの領域のアレルも共有していない罹患同胞対はいませんでした. 以上から以下のことが言えます.

【結論】ultra-short HSCRはRETを1つの関連遺伝子とする多因子疾患

先天性心疾患

先天性心疾患 (CHD):

【疫学】新生児1000人に4-8人

【原因】単一遺伝子疾患, 染色体異常症, 感染症, 大部分は不明

【発生的原因】①流出路異常(50 %をしめる 左心低形成症候群, 大動脈狭窄・縮窄, 二次孔型心房中隔欠損, 肺動脈弁狭窄, 心室中隔欠損症, Fallot四徴症)②細胞移動の異常, ③細胞死の異常, ④細胞外マトリックスの異常, ⑤心組織の成長異常

【遺伝疫学】

- ・ 家族性を示す心疾患の多くは流出路異常,
- ・ 心奇形は先天奇形症候群にしばしば高率に合併する
- ・ 単独の心奇形は家族集積性がある
- ・ 流出路異常症では λ_{sib} は高値である.

先天奇形症候群に伴う代表的心奇形

先天奇形症候群	代表的奇形
ダウン症候群	AVSD
ヌーナン症候群	PS, HOCM
ターナー症候群	CoA
トリソミー18/13	VSD, ASD, PDA
22q11.2欠失症候群	TOF
マルファン症候群	MI, AR
ウィリアムズ症候群	SVAS
先天性風疹症候群	VSD, ASD

単独の心奇形の頻度

	一般集団での発生率(%)	同胞での頻度(%)	λ_{sib}
心室中隔欠損	0.17	4.3	25
動脈管開存	0.083	3.2	38
心房中隔欠損	0.066	3.2	48
肺動脈狭窄	0.044	2.6	59

先天性心疾患は最も多い先天奇形の1つですが, 原因は遺伝性(単一遺伝子病, 単一遺伝子病の合併症, 染色体異常症の合併症), 感染がありますが, 大部分は不明です. 先天奇形症候群に合併する心奇形は右図に示した通りですが(AVSD 房室中核欠損, PS 肺動脈狭窄, HOCM 肥大型閉塞性心筋症, CoA 大動脈縮窄症, VSD 心室中隔欠損症, ASD 心房中隔欠損症, PDA 動脈管開存, TOF ファロー四徴症, MI 僧房弁閉鎖不全, AR 大動脈逆流, SVAS 大動脈弁上部狭窄), 実際にはほとんどが家族性の発生を見ません. 一方, 単独の心奇形には家族集積性があり, その程度は左の表に示した通りです.

多因子疾患として知られる先天奇形の経験的再発率

疾患	新生児中の頻度 (%)	経験的再発率 (%)		
		同胞	こども	いとこ
口唇. 口蓋裂	0.18	4.0	4.3	0.3
口蓋裂	0.047	1.8	3.0	
内反足 (male prob./female prob.)	0.1	6.0/2.0		
先天性股関節脱臼	0.51	f11.5, m1.9	f17.1,m5.6	0.3
水頭症	0.45	12.0		
潜在性二分脊椎		6.9		
神経管閉鎖不全	1.33	5.9 (10.0)*		
肥厚性幽門狭窄 female prob.	m0.5, f0.1	m3.8, f2.7	m5.5, f2.4	
male prob.		m9.2, f3.8	m18.9. f7.0	
尿道下裂	0.32	m11-14		3.0
Hirschsprung 病	0.02	3.6		
CHD	0.69 – 1.17		2.28	
VSD/ AVSD		1.32/1.94	3.7/16.6	
ASD/PDA		1.05/1.88		
AS/PS		4.87/0.74		
TOF	0.69	0.69	8.33	2.0

スライドに代表的な多因子疾患として知られる先天奇形の経験的再発率を記します.

統合失調症・双極性障害の家族における再発率と相対リスク比

統合失調症の罹患者との関係	再発率 (%)	λ_r
両親ともが罹患者の子ども	46	23
子ども	9-16	11.5
同胞	8-14	11
おいまたはめい	1-4	2.5
おじまたはおば	2	2
いとこ	2-6	4
孫	2-8	5

双極性障害の罹患者との関係	再発率 (%) [*]	λ_r
両親ともが双極性障害の罹患者の子	50 ~ 70	75
子	27	34
同胞	20 ~ 30	31
第二度近親	5	6

^{*}双極性障害、単極性障害、または統合失調症の再発率。

www.nchpeg.org/cdrom/empiric.html. より引用。

『トンプソン&トンプソン遺伝医学』© 2009 メディカル・サイエンス・インターナショナル

精神疾患の代表である統合失調症と双極性障害の再発危険率を記載しました。先天性心奇形もそうですが、一度近親の再発率は非常に高いのに対し、それが2度近親、3度近親となると極端に低下するのが多因子遺伝病の特徴でもあります。

多因子疾患の判定と関連遺伝子の探索

- 多因子疾患の判定
 - 双生児による判定
 - 同胞による判定
 - 性差による判定
- 関連遺伝子の判定法
 - 候補遺伝子の患者一対照研究
 - χ^2 検定
 - 連鎖解析
 - 罹患者同胞対法
- 関連遺伝子のスクリーニング
 - ゲノムワイドSNPSによる関連解析

多因子疾患の遺伝素因すなわち関連遺伝子の探索と同定の方法について説明します。
まず、多因子疾患かどうかは一卵性双胎あるいは同胞での一致率からの判定します。
また、環境因子としての性差を利用することもあります。

関連遺伝子の同定のためには罹患者と一般集団間で候補遺伝子の異常を持つかどうかの有意差を χ^2 乗検定し行います。

罹患者同胞対法は罹患者同胞間に共通する遺伝子座を見つけていく方法です。

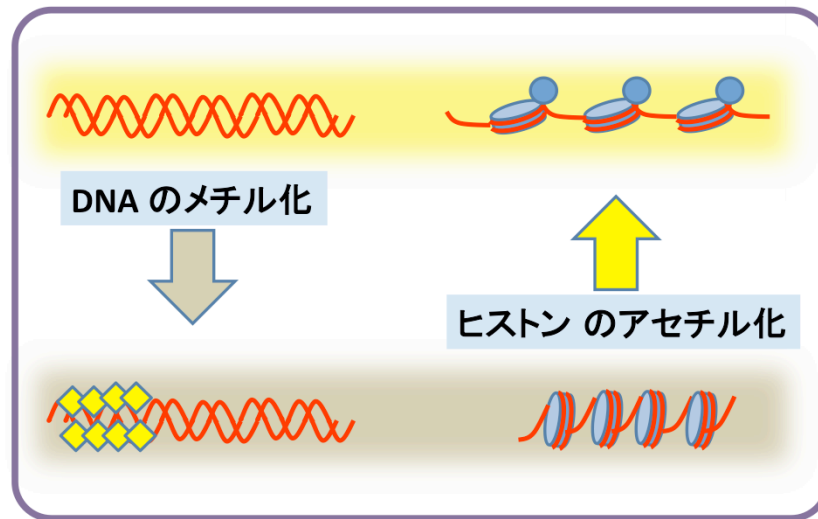
最近ではゲノムワイドにSNPSを用いた連鎖解析が行われるようになりました。

1. 多因子遺伝病のまとめ

1. 複数の遺伝因子(関連遺伝子と呼ぶ)と複数の環境因子がその発症に関与している疾患.
2. ヒトの2/3が罹患する疾患common diseaseの素因
3. 先天奇形などの質的形質と血圧・知能・身長といった量的形質に関与する.
4. メンデル遺伝形式をとらない
5. 家族集積性がある
6. 一卵性双胎で関連遺伝子を共有していても, 非遺伝因子が関与するために, 発症するとは限らない
7. 発端者の近い血縁者が最も発症するリスクが高く, 遠くなると共有する遺伝子が少なくなり発症するリスクは急に減る.

多因子遺伝病のまとめを示します.

2. エピジェネティック病



次の非メンデル遺伝病は適正な遺伝子の発現が塩基の修飾すなわちメチル化の調節に依存する場合、その破綻が引き起こす疾患群です。これらをエピジェネティック病と呼びそのメカニズムを学びましょう。

まずはヒトでエピジェネティック病が存在することを初めて知らせめたプラダーウィリー症候群を取り上げましょう。

Prader-Willi syndromeの臨床的特徴

症状	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

これから、遺伝性疾患の中でも興味深い疾患の1つであるPrader-Willi症候群（以下PWS）について説明します。

Prader-Willi症候群は、過食、低身長、精神遅滞、性発達不全、肥満を特徴とする稀な疾患で、ほとんどが散発発症します。頻度は約1万人に1人。

症状は新生児から、幼若乳児期にかけては筋緊張低下が非常に卓越します。多くで呼吸障害や哺乳障害がみられ、発育や発達が著しく遅滞します。色白で特異顔貌が診断の助けとなります。2-3歳ころから、次第に過食傾向が出現、成長が回復し肥満傾向が現れます。次第に過食はエスカレートし、成人に至る以前に行動異常や様々な適応障害をおこします。二次性徴は乏しく、女性では高頻度で無月経です。

Prader-Willi syndromeの染色体異常

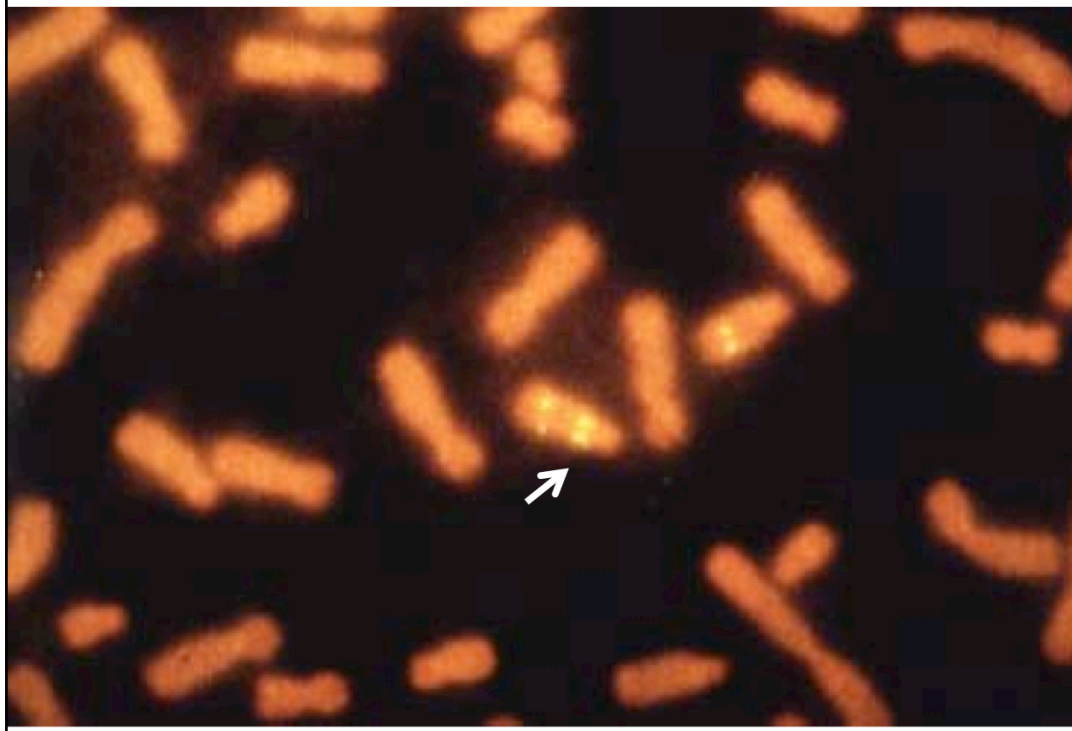
del(15)(q11-q12)



PWSの患者で、初めに証明された遺伝学的異常は染色体の欠失でした。

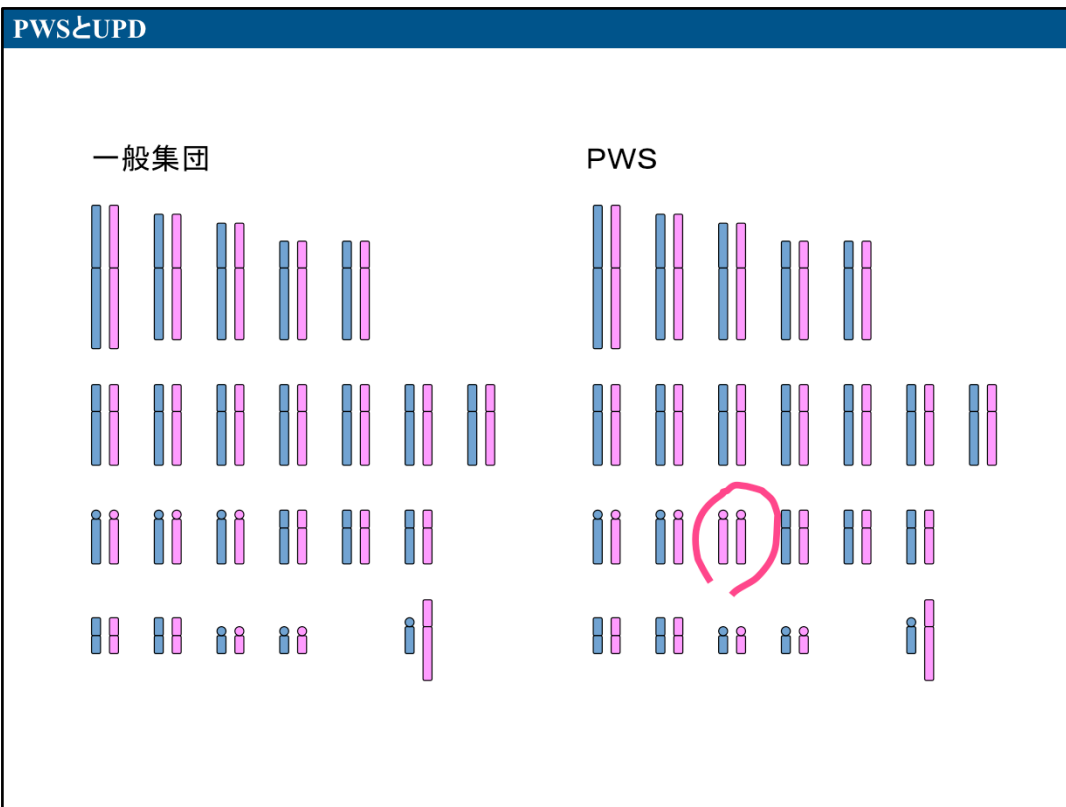
この疾患では染色体検査を行うと15番染色体の1本の長腕近位部に微細な欠失があることが数人の患者で示されました。その欠失領域はいずれも15q11-12です。

Prader-Willi syndromeの染色体異常 FISHによる解析



15qの欠失部位に存在するDNAマーカ―PML34をプローブとしてFISH法を行うと微細な欠失を高感度に証明することができます。この方法が実用化されると多くの患者にPML34を含む領域の欠失があることがわかり、大規模な検討ではPWSの患者のおよそ70%に欠失が証明されました。

多型遺伝マーカーを利用したDNA解析を行ったところ、PWS患者の15番染色体q11-12の欠失は、すべて父由来のものであることがわかりました。つまり、PWSの患者の70%でその父親由来の15番染色体q11-12の部分欠失があることが証明されました。

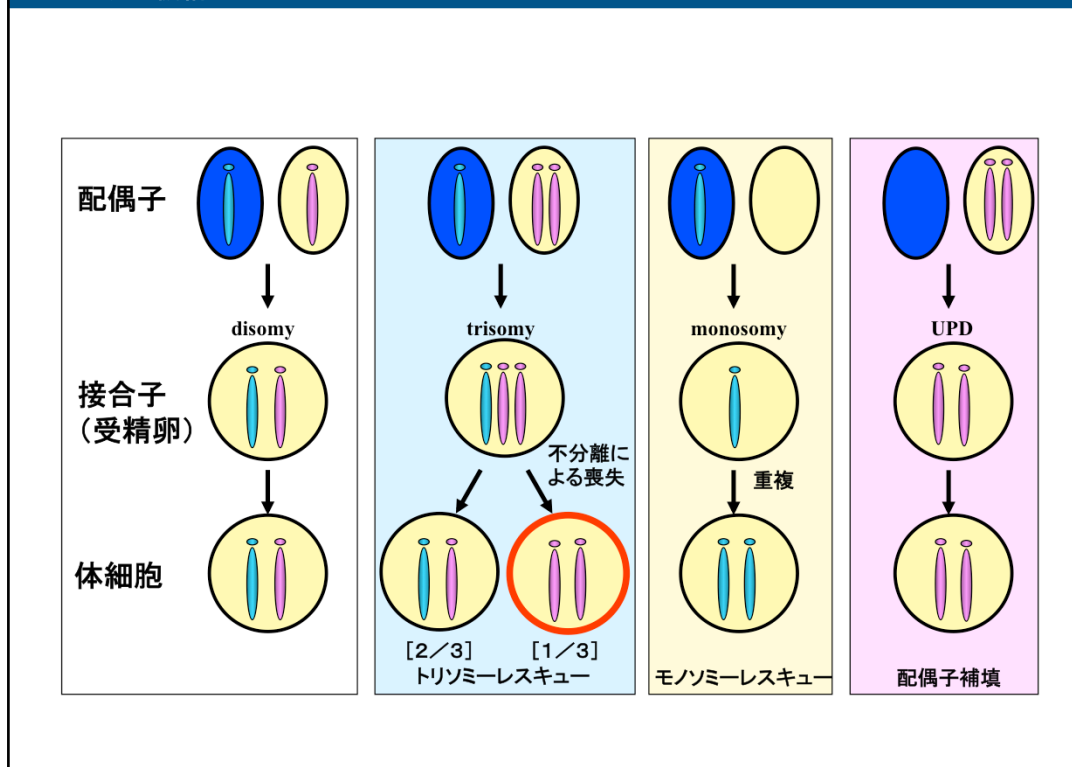


1989年 フロリダ州立大学のR. Nichollsは15番染色体同志のロバートソン転座をもつPWSの症例をNature誌に報告しました. この患者では母由来の15番染色体同志がもととその短腕を失って結合するロバートソン転座を起こしているので15番長腕が2つ分結合した染色体を形成してました. その一方で父由来の15番染色体はありません. 母由来の染色体にはFISH法でも欠失は証明されませんでした. そこで彼はこう考えたのです. PWS の患者では父由来の15q11-12が欠失することが重要で, 同じ領域であっても母由来のその部分が補うことはできない. 15q11-12の部分では遺伝子が母から由来するか父から由来するかで働きが違ふ. . . この発表後しばらくして驚くべき事実が報告されました. 残り30%のPWSの患者のほとんどが15番染色体だけがその母から2本とも由来しているということが分かったのです. これをuniparental disomy(UPD)と言います. そしてもちろんそのどちらの母由来の15番染色体にも欠失は認められませんでした.

- UPD:uniparental disomyとは両親由来の染色体(全体あるいはその一部あるいは特定の遺伝子座)について一方のアレルが欠如し, 他方が相補的に重複する.
- maternal UPDでは母方染色体の重複があり, 一方父方の染色体は失われる.

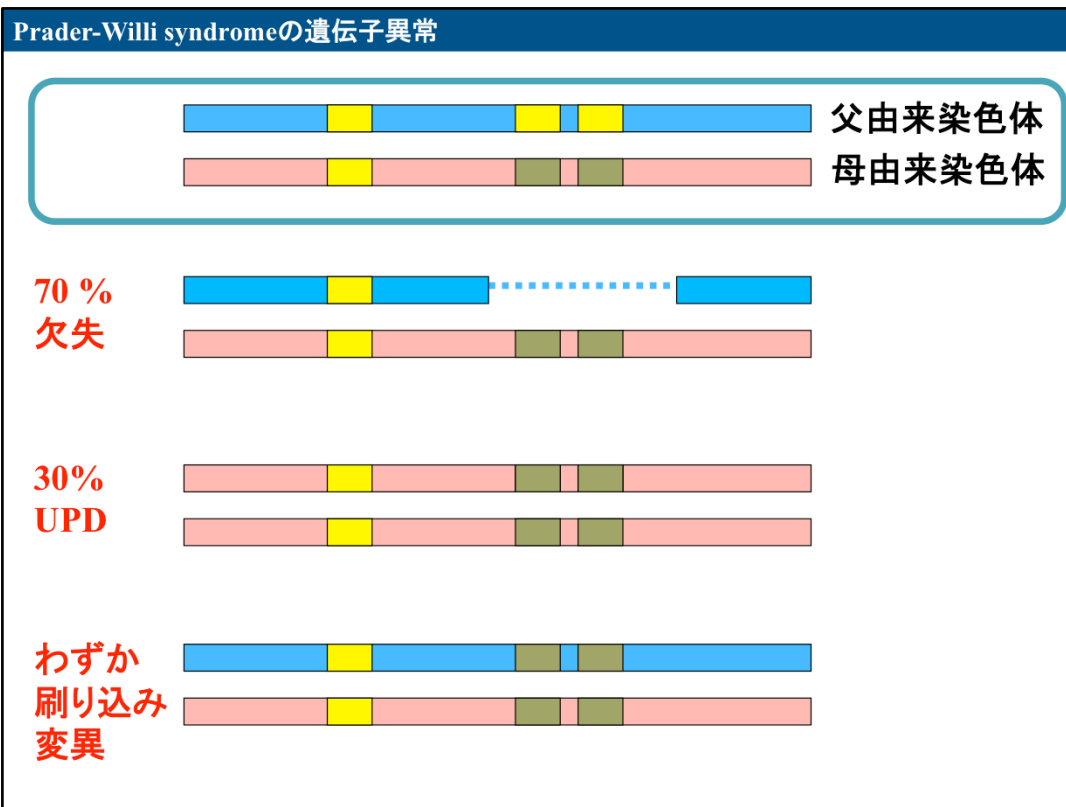
UPDについての説明です.

UPDの成立機構



UPDでは一般的に母親年齢の増加との関連が指摘されています。このことからトリソミーレスキューが最も理解を得られる発生機序です。

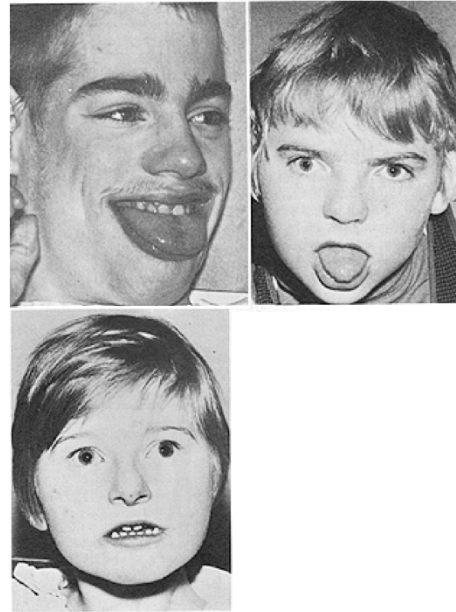
トリソミーレスキューとは染色体不分離現象の結果、受精後接合子でトリソミー15となったものの、すぐに1本の15番染色体を失って、2本になる(トリソミーのままだと普通、流産となる)ことです。このため細胞は生き延びることができるのです。不分離はほとんどが母由来ですから、この場合1/3の確率で父由来の15番染色体が脱落し、母由来のUPDとなるのです。



70%が父由来の欠失, 30 %が母由来のUPDという遺伝学的データからPWSの発生を説明する際, この領域が遺伝的インプリンティングを受けていると考えると非常に都合がよいことがわかりました. すなわち母由来の欠失領域の遺伝子是不活性で, 父由来のそれは活性化されている. つまり, この領域にある遺伝子は父由来の染色体にあってこそ発現するが, 母由来のアレルは発現が抑えられていると考えると図のようにPWSの発症を説明できます. この際不活化されるアレルをインプリンティング(刷り込み)を受けていると表現します. その実態はDNAの高メチル化です. ヒトなどの高等生物ではDNAの配列を変えることなく, そのシトシン残基に過剰にメチル基を付加するかどうかで発現を調節する機構があるのです. ごくわずかのPWSは両親由来の15番染色体をもち父由来には欠失がありません. この人たちでは刷り込み機構に異常があり父由来のアレルが不活化されていることが判明しました.

Angelman syndromeの特徴

操り人形のような失調性歩行
容易に誘発される発作的な笑い
大きな突出した顎
流涎をとまなう舌挺出
精神発達遅滞
けいれん



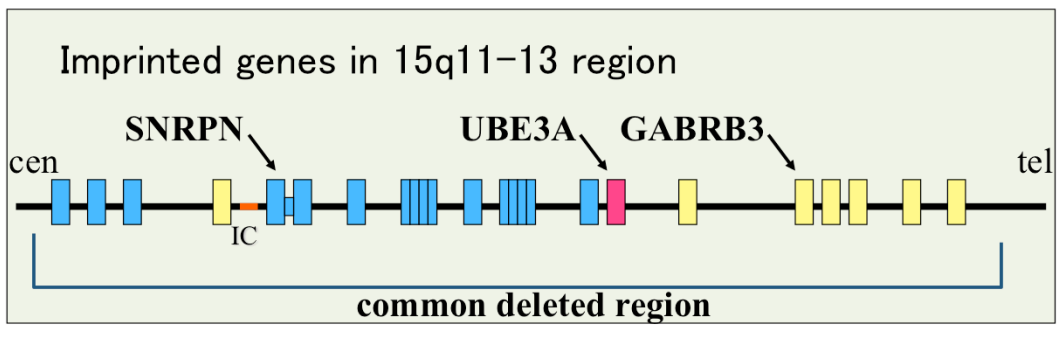
写真はGorlin RJ et al. ed. Syndrome of the Head and Neck 4th ed. (2001) より引用

アンジェルマン症候群はPWSとは異なる先天奇形症候群で、重度の精神遅滞や発作的な笑いが特徴です。PWSのように肥満となることは通常ありませんが、色白であるところが似ていたりもします。発達の遅れは極めて重症で明らかにPWSとは別の疾患として診断されます。

このアンジェルマン症候群にもPWS同様の15q11-12の欠失が証明されました。それはやはり70%ほどの患者に見られ母由来の染色体に限って起こっているものでした。PWSとは逆です。頻度もPWSと大きく変わりありません。

Angelman syndromeの遺伝子異常

- ◆ 15q11.2の微細染色体欠失 70 %
高精度分染法, FISHで検出可
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 %



アンジェルマン症候群(AS)は母由来の15番の欠失が70 %に認められます。その欠失範囲は図示した通りでPWSのそれと基本的に同一です。

その領域には青のボックスで示した父由来アレルが活性化されている遺伝子(SNRPNなどたくさん)や母由来アレルが活性化されている遺伝子(UBE3Aのみ)それと両アレルが発現する遺伝子があります。ICとあるのはインプリンティングセンターと言われる部分です。PWSと違いASでは父由来のUPDは殆どいません。その代りUBE3A遺伝子の変異と刷り込み変異が10%近くに証明されます。

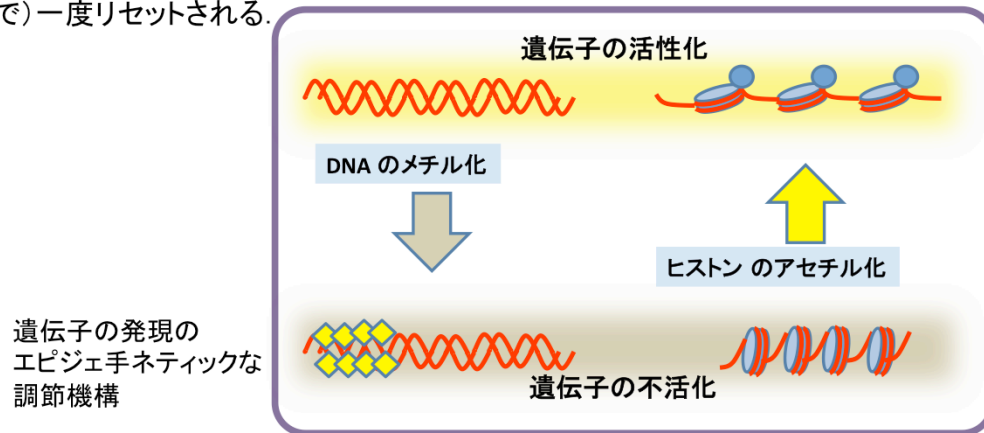
ASは生殖適応度がほぼ0なので子孫を残すことはありません。

PWSは女性では生殖適応度があり(ホルモン療法を受けていれば), 妊娠する場合があります。欠失のあるPWS女性が妊娠し, 男児を分娩したらその子がPWSになる確率はどれほどでしょう? また, ASになる確率はどれほどでしょう?

PWSで欠失のある人とUPDで症状のちがいはあるでしょうか? PWSとASの共通する表現型はあるでしょうか?

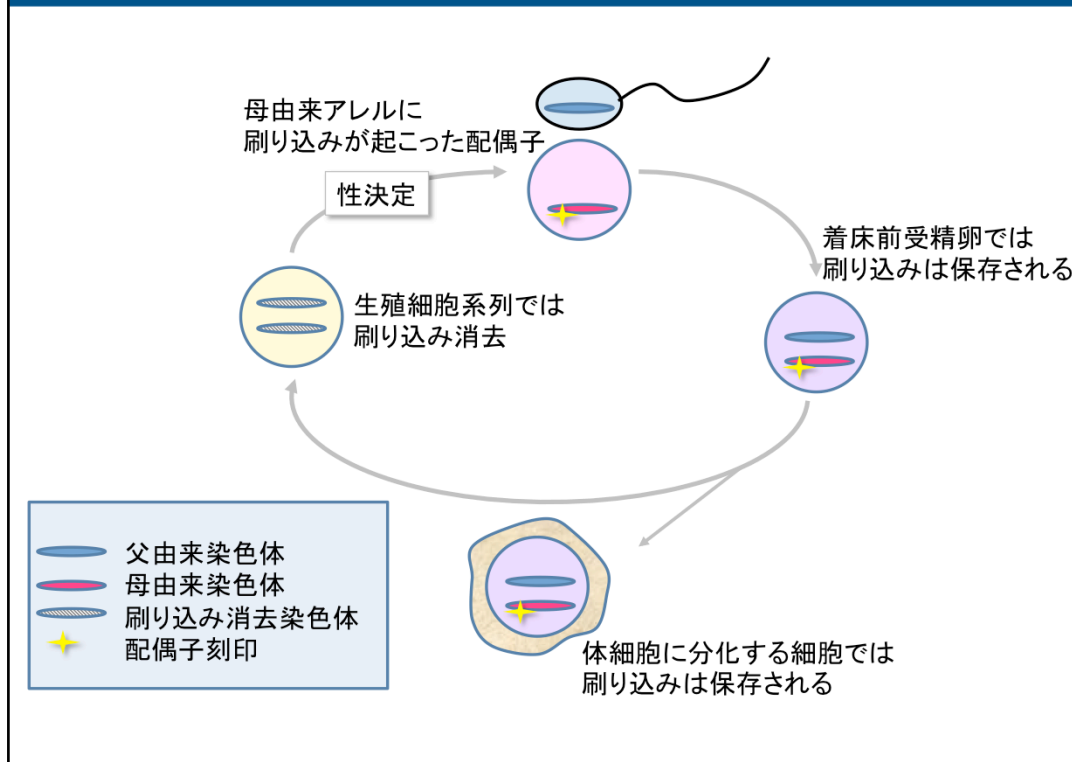
遺伝子の修飾と不活化

- 遺伝子には塩基配列を変化させることなく修飾することで機能を変化させる機構
①遺伝子調節領域のシトシン塩基のメチル化 ②ヒストン蛋白の脱アセチル化がある。
- これらは構造的に転写因子の結合を妨げる。
- これらの修飾はアレル特異的に起こる。(X染色体不活化では染色体特異的に起きる)
- これらの機構は細胞分裂を越えて、維持されるが、世代が変わるとき(生殖細胞で)一度リセットされる。



エピジェネティックな遺伝子発現調節機構を概説しました。

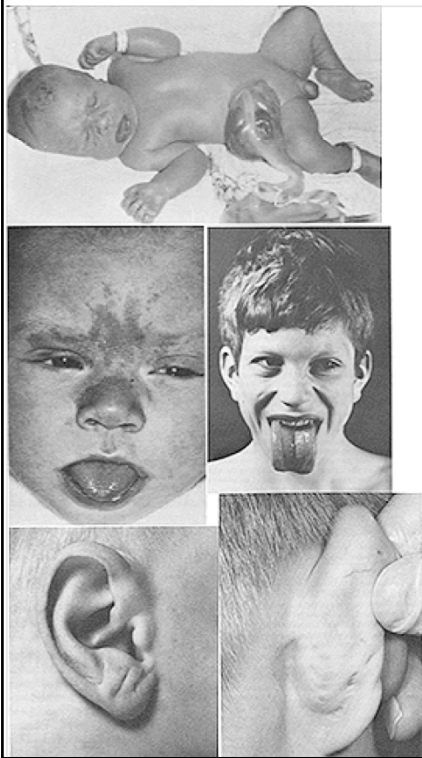
ライフサイクルとゲノムインプリンティング



インプリンティングの仕組みについて図示しました。

インプリンティングすなわち刷り込みあるいは刻印はその個体の親の世代の配偶子形成期に行われます。親個体が発生期にあるときその生殖細胞系列ではいったん刷り込みあるいは刻印が消去されます。これはすなわちメチル基がいったん取り払われることにほかなりません。そのあと、その性に従いメチル化がなされるのです。従ってここで男性と女性で生殖細胞系列に刻印が刻まれたことになるのです。その後配偶子は受精し、個体を形成しても刷り込みパターンはその体細胞系列において保存され続けるのです。

Beckwith-Wiedemann syndromeの特徴



巨大児(胎児期の過成長)
巨舌
臍ヘルニア
半側肥大
新生児期の低血糖
腫瘍
耳介の線状溝, 陥凹

遺伝子座: 11p15.5

写真はGorlin RJ et al. ed. Syndrome of the Head and Neck 4th ed. (2001) より引用

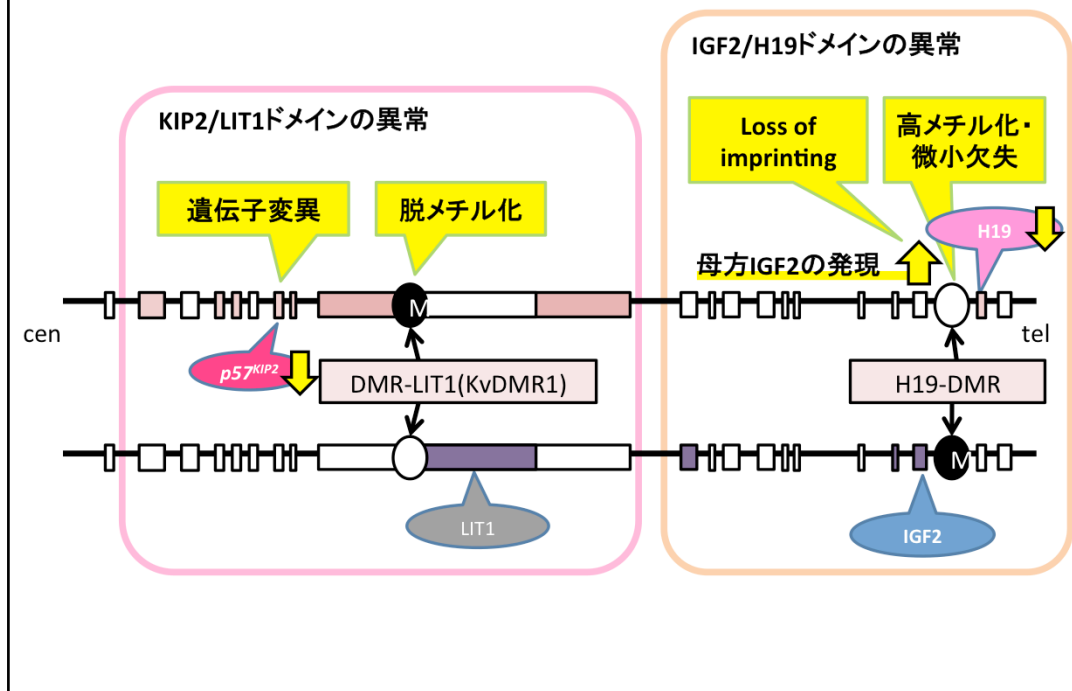
Beckwith-Wiedemann症候群(以下BWS)は巨大児, 巨舌, 臍帯ヘルニアを三主徴とする先天奇形症候群です。

遺伝子座は11p15.5に存在し, インプリンティング関連疾患のひとつです。

85%は孤発例、15%が常染色体優性遺伝を示すといわれています。

11番染色体短腕p15.5にある2つのDMR (differentially methylated region)により, それぞれ, サイクリン依存性キナーゼであるp57kip2とインスリン様成長因子2 (IGF2)は由来親特異的に発現の調整がされています。すなわち細胞増殖に抑制的に働くp57Kip2は母由来アレルが発現し, 増殖を促進するように働くIGF2は父由来が発現しています。

Beckwith-Wiedemann syndromeの多彩なエピジェネティックな異常



BWSのインプリンティング関連領域についてです。

この図はBWSの遺伝子座 11p15.5の中のインプリンティング領域であり、KIP2/LIT1ドメインとIGF2/H19ドメインが隣接します。

上が母由来、下が父由来で、色つきのボックスが母性発現遺伝子、あるいは父性発現遺伝子です。

これらの各ドメインのインプリンティング調節領域(ICR)は

KIP2/LIT1ドメイン ⇒ DMR-LIT1(KvDMR1)

IGF2/H19ドメイン ⇒ H19-DMRです。

DMRとはメチル化可変領域の意味で、母性アレルと父性アレルでそれぞれ異なるメチル化状態を示すDNA領域のことです。図では黒丸がメチル化されており、白丸がメチル化されていません。本来はこのようなパターンとなりますが、このメチル化の異常がBWSの主たる遺伝子異常のとなります。

まず、KIP2/LIT1ドメインについてですが、このドメインの主要なインプリント遺伝子は母性発現する増殖抑制因子CDKN1C($p57^{KIP2}$)と父性発現するLIT1遺伝子です。

LIT1は詳細な機能は不明です。

BWSの患者のあるものでは、図のようにDMR-LIT1は母由来の遺伝子がメチル化、父由来が非メチル化されています。結果的にKIP2の発現が低下し、細胞増殖が過剰となります。これがBWSの原因となる遺伝子異常のひとつです。

また、母由来アレル上のCDKN1C($p57^{KIP2}$)の遺伝子変異でも同様に、KIP2の発現が低下しBWSの原因となります。

次にIGF2/H19ドメインについてですが、このドメインの主要なインプリント遺伝子は父性発現するIGF2と母性発現するH19です。

IGF2はインスリン様成長因子であり、H19は腫瘍抑制遺伝子であるといわれています調節領域はH19-DMRで、この領域は本来、母性が非メチル化、父性メチル化されています(図右側)。この領域のメチル化によりCTCFと呼ばれる蛋白の結合が阻害され、結果的にその染色体からのIGF2の発現とH19の発現抑制が起こります。これらが過成長と腫瘍発現などのBWSの発症に関与します。

IGF2の両アレル発現はloss of imprinting, LOIといいますが、また、H19-DMRの高メチル化が認められなくてもLOIが認められる症例もあります。

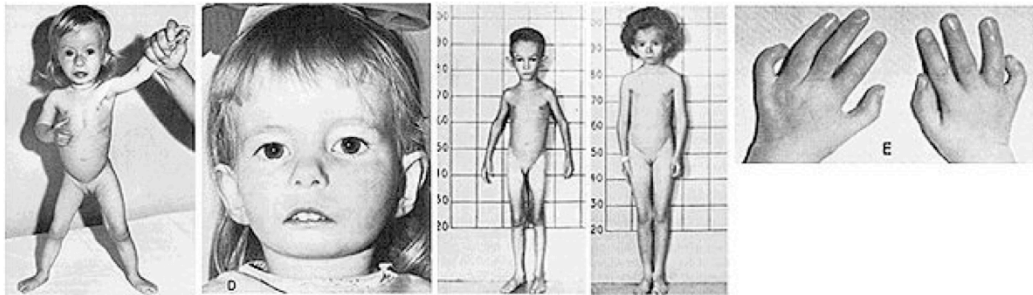
H19-DMRの微小欠失でも同様の現象が起こります。

Silver – Russell syndromeの特徴

- 出生前から始まる成長障害
- 逆三角形の顔貌
- 第5指の彎指症
- 左右非対称

10 % matUPD 7

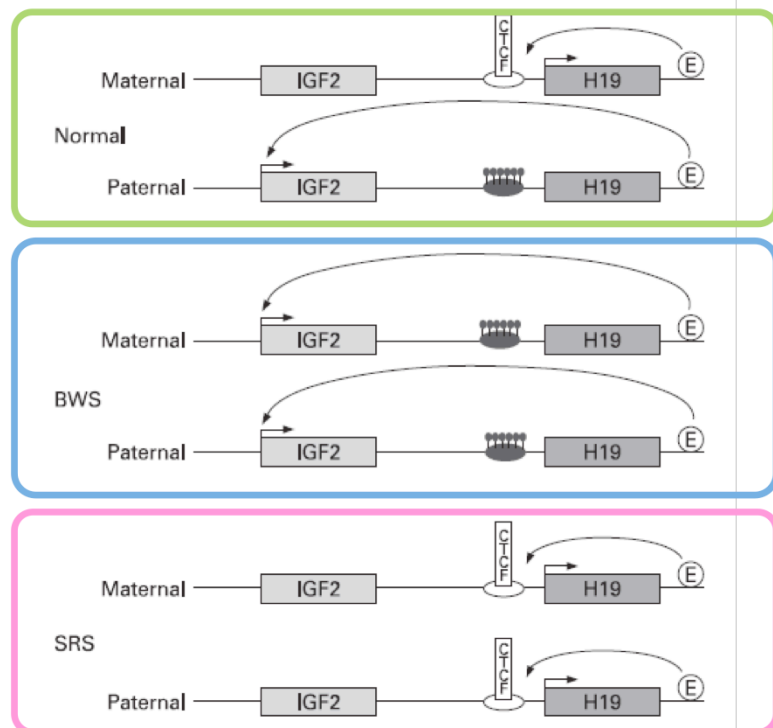
40 % Hypermethylation of H19-DMR



写真はGorlin RJ et al. ed. Syndrome of the Head and Neck 4th ed. (2001) より引用

Silver-Russel症候群は、出生前から始まる成長障害、頭蓋に比べ顔面が小さいため逆三角形の顔貌を呈すること、小指の彎指症、顔面体幹四肢の左右非対称を主な症状とする先天多発奇形症候群です。

H19- DMRのエピジェネティック疾患モデル

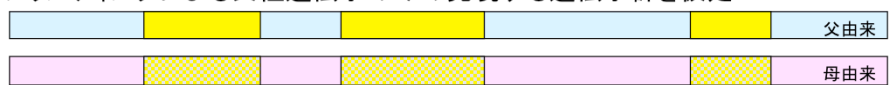


H19-DMR と成長障害のメカニズムを説明します。

通常は11p15.5のH19 は母由来アレルではその上流の領域(H19 differently methylated region::H19-DMR)がメチル化されておらず、ここにブロッカーであるCCCTC-binding factor (CTCF)が結合しエンハンサー依存性のIGF2の転写を阻害します。父由来アレルではH19-DMRがメチル化されるためCTCFが結合できず、エンハンサー依存性のIGF2が転写されます。過成長と左右差をきたす疾患であるBWSの患者では母由来のH19-DMRがメチル化されるためIGF2のbiallelicな発現が起きます。一方Silver –Russell症候群ではその反対に父由来アレルが脱メチル化されているのでIGF2の転写がブロックされます。これが成長障害の機序と考えられています。

エピジェネティクス関連病の機構

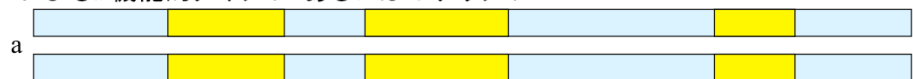
インプリンティングによる父性遺伝子のみの発現する遺伝子群を仮定



欠失あるいは機能喪失変異による機能的ナリソミー



UPDによるa 機能的ダイソミーあるいは b ナリソミー



インプリンティング異常による母由来アレルの発現／その逆で父由来アレルの不活化



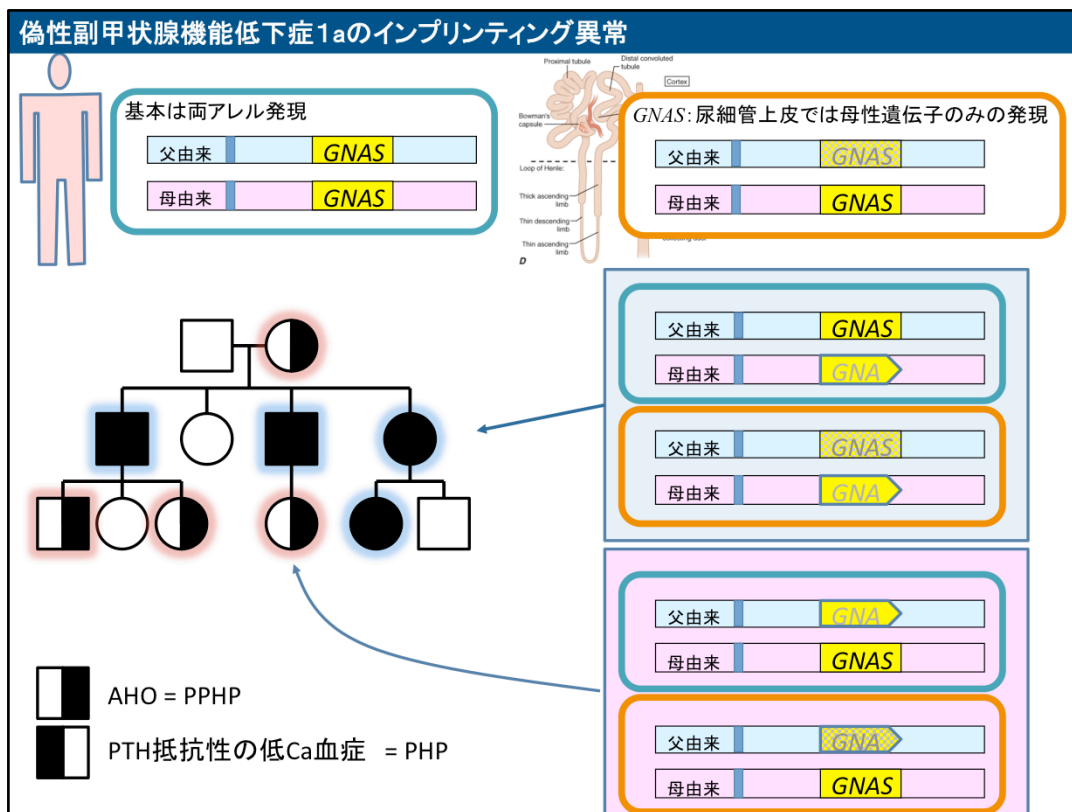
インプリンティングの関連する遺伝的異常を図示しました。

偽性副甲状腺機能低下症と偽性偽性副甲状腺機能低下症

疾患	表現型	分子基盤
正常	正常	GNASは腎ではPTHシグナルの細胞内伝達に関与。腎および内分泌組織でインプリンティングを受ける。父アレルが不活化，母アレルが発現する。
AHO	肥満・低身長 皮下石灰化・短指症	GNASの構成的ハプロ不全
PHP1a	AHOの表現型＋ 尿細管のPTH抵抗性 Ca代謝異常，PTH高値	母親から受け継いだGNASの構成的ハプロ不全。インプリンティングを受ける腎および内分泌組織で発現が完全に喪失
PPHP	PHP1aを生じる家系の 構成員がAHOのみを呈 する場合	父親から受け継いだGNASの構成的ハプロ不全。インプリンティングを受ける腎では母由来アレルが完全発現する。
PHP1b	PHP1aの内分泌異常の みでAHOの症状を伴わ ない	母由来GNASインプリティングセンターの変異。インプリンティングを受ける腎および内分泌組織で発現が完全に喪失 他の組織ではGNASがbiallelicに発現

AHO Albright hereditary osteodystrophy は肥満・低身長・皮下石灰化・短指症を特徴とする常染色体優性遺伝性の疾患です。原因遺伝子はGNASで構造異常によるハプロ不全で発症します。これにさらに低カルシウム血症，PTH高値が加わった病態をPHP pseudohypoparathyroidismと言います。腎尿細管でのPTH抵抗性が責任病態です。尿細管の細胞ではインプリンティングによりGNASの母アレルのみが発現します。このPHPのいる家系にはカルシウム代謝異常すなわち，腎でのPTH抵抗性のないAHOそのものの患者が発生することがありこれを特にPPHP pseudo-pseudohypoparathyroidismと言います。

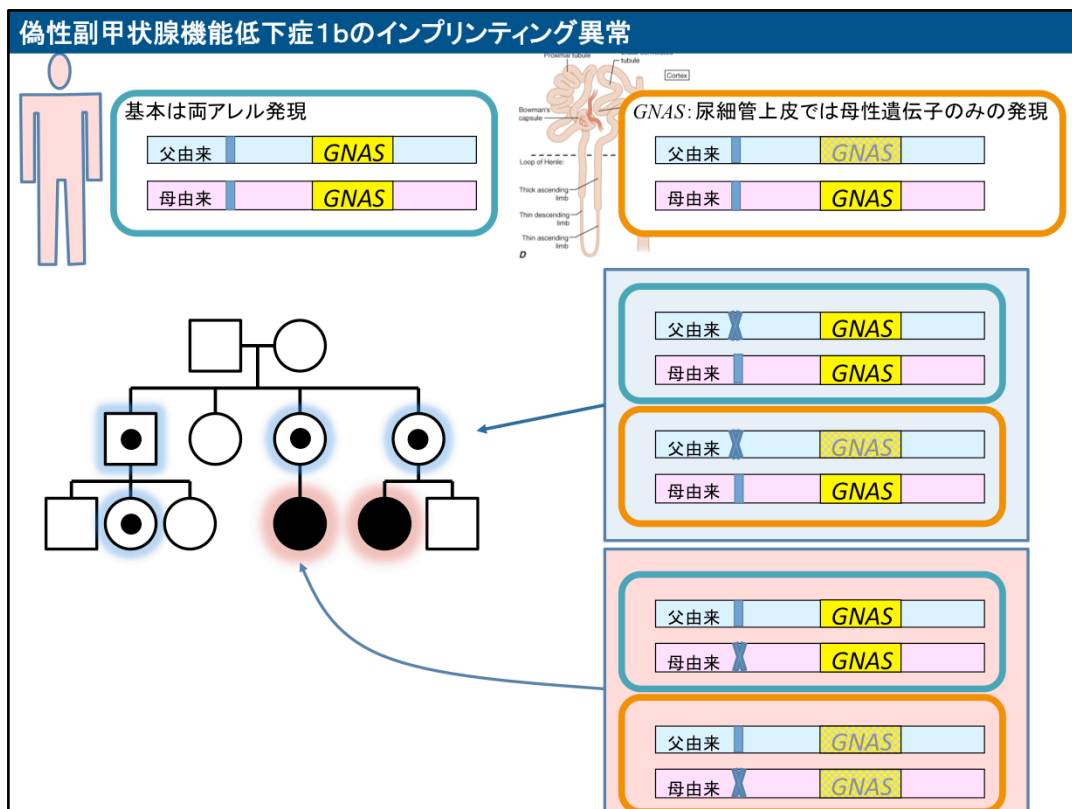
PPHPとPHPの双方がいる家系では同胞間では同じ病型を取るという特徴があります。次のスライドに図示します。インプリンティングとの関連で考察してみましょう。



さてそのPHPとPPHPのまじりあった家系を見てみましょう

半分が黒いシンボルはAHOのみ呈する症例で、ここではPPHPとなります。

両方黒いのは腎尿細管のPTH抵抗性を有する症例でPHPです。



さてPHPの中でAHOの症状を示さないものすなわち腎でのPTH抵抗性のCa代謝異常のみを持つ患者がいます。

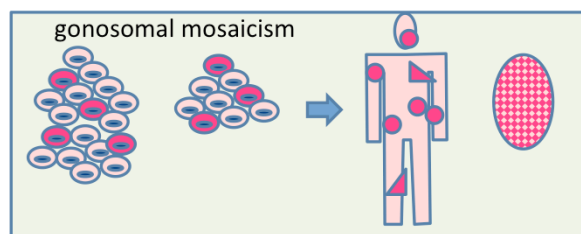
そこで、従来のPHPを分類し、PHP1aに対しPHP1bと呼ぶことにします。

この稀な疾患ではGNASのインプリンティングセンターの異常あるいは欠失により症状が起こります。罹患者は女性保因者から変異アレルを受け継ぐことが発症の条件となります。

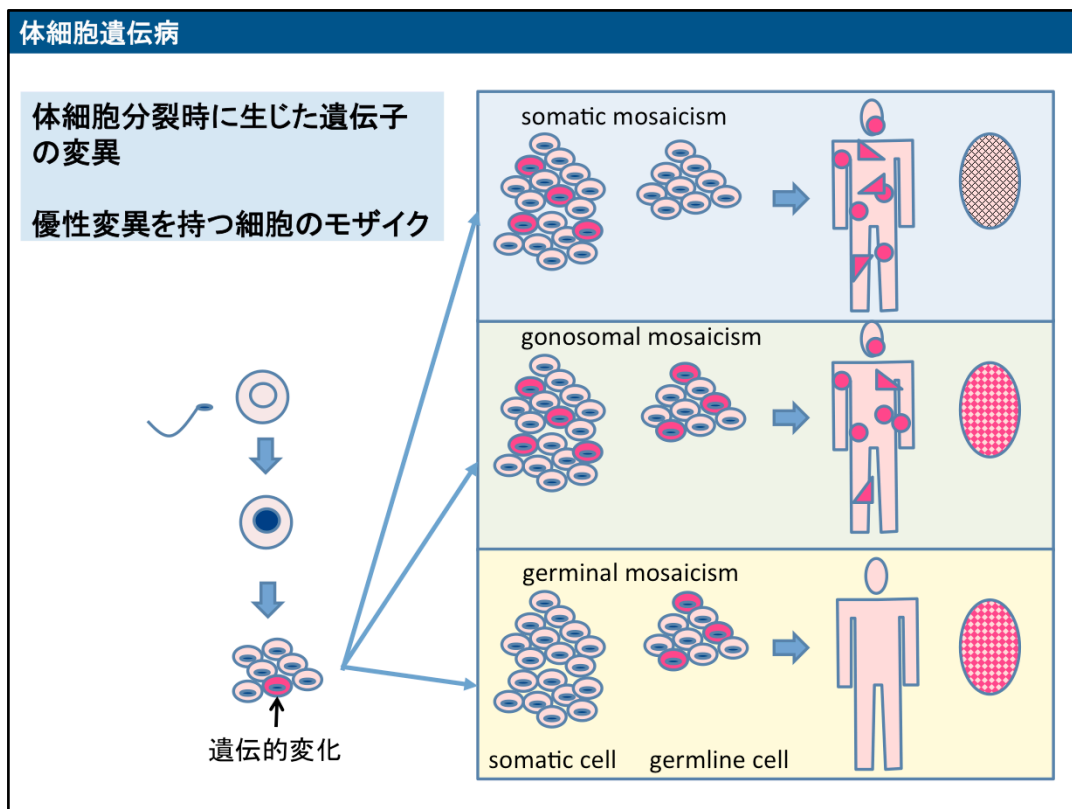
2. エピジェネティック病のまとめ

- 常染色体上の遺伝子は通常両アレルが発現するが、染色体の特定の領域にある遺伝子群やある特定の遺伝子は広く細胞で親由来特異的に不活化される仕組みがある（インプリンティング）。
- インプリンティングは遺伝子の調節領域のメチル化によるエピジェネティックな修飾によるものである。
- インプリント遺伝子の構造的な異常とエピジェネティックな発現調節機構の相互作用により特異な遺伝様式が現れる（偽性副甲状腺機能低下症）。
- インプリンティング機構そのものの異常で起こる疾患もある（BWS, SRS）。
- しばしば、UPDがインプリンティング異常と同じ表現型を呈する（BWS, SRS, PWS）。

3. 体細胞遺伝病



次は体細胞遺伝病について説明しましょう。



体細胞遺伝病とは個体の一部の細胞に共通する遺伝的異常により引き起こされる疾患です。従って罹患個体は体細胞モザイク(1つの接合子から発生した、遺伝的に異なる2つの細胞系統から成り立つ個体)であると称されます。

体細胞遺伝病とは2つの点でメンデル遺伝病と異なります。

1つはメンデル遺伝病では、遺伝子の異常は親から受け継ぐか、配偶子形成時に生じた新生突然変異によって受精卵にもたらされるのに対し、体細胞遺伝病では受精卵から細胞分裂が始まったあと体細胞分裂時に遺伝的異常が生じ、その子孫の細胞が病変を引き起こす点が違います(somatic mosaicism)。

2つ目は、体細胞遺伝病では変異を持った細胞が生殖細胞系列に入った場合(gonosomal mosaicism)のみ、子供に変異が引き継がれます。ただしその場合は親と異なりモザイクにはなりませんので、致死あるいは重症型の病型を取ることになります。体細胞分裂時の遺伝的変化が生殖細胞系列にのみもたらされた場合はgerminal mosaicismを起こし、遺伝型正常の両親から遺伝病が反復して発生することの原因となります。

体細胞遺伝病の特徴

- 体の一部の細胞に起こった遺伝子変異に起因する病態がある.
- 変異は体細胞分裂時に発生する.
- 細胞の増殖にかかわる遺伝子の異常であればそれは遺伝子異常をもった細胞群が増殖優位性をもつので疾患としてわかりやすくなる.
- 皮膚病変はBlaschko線に沿って分布する傾向がある
- 基本的に散発発生し, 家族例は例外的

体細胞遺伝病の特徴をまとめてみましょう.

- ① 変異は受精後の体細胞分裂時に発生し, 体の細胞全体の中に異常を持った集団が混在する体細胞モザイクとなる.
- ② 変異を持った細胞の機能の異常により病態が発生する. それが増殖を起こすものであれば顕在化しやすい
- ③ しばしば合併する皮膚病変はBlaschko線に沿って分布する傾向がある.
- ④ 基本的には患者は散発発生し, 家族例はない.

体細胞モザイクにより発症することが知られている疾患		
疾患	遺伝子	備考
MuCune-Albright 症候群	<i>GNAS1</i>	原則として体細胞モザイク
Proteus 症候群	<i>AKT1</i>	原則として体細胞モザイク
伊藤白斑	<i>HMI</i>	原則として体細胞モザイク
色素性失調症(男性例)	<i>NEMO</i>	原則として体細胞モザイク
骨形成不全症候群	<i>COL1A1, COL1A2</i>	gonosomal mosaicismによる親子例あり
Stickler 症候群	<i>COL2A1</i>	
Duchenne 型筋ジストロフィー	<i>DMD</i>	一部の患者は体細胞モザイク
Hunter 症候群	<i>IDS</i>	一部の患者は体細胞モザイク
網膜芽細胞腫	<i>RB1</i>	一部の患者は体細胞モザイク
神経線維腫症Ⅰ型,Ⅴ型	<i>NF1</i>	一部の患者は体細胞モザイク
神経線維腫症Ⅱ型	<i>NF2</i>	一部の患者は体細胞モザイク
X連鎖性難聴Ⅲ型	<i>POU3F4</i>	一部の患者は体細胞モザイク
血友病A	<i>FVIII</i>	一部の患者は体細胞モザイク
アンドロゲン受容体異常症	<i>AR, DHTR</i>	一部の患者は体細胞モザイク
発作性夜間血色素尿症	<i>PIG-A</i>	一部の患者は体細胞モザイク
慢性溶血性貧血	<i>PGK1</i>	一部の患者は体細胞モザイク

体細胞モザイクにより発症する疾患について表にまとめました。

体細胞モザイクであることが疾患として成立するために必須の条件である疾患。これを狭義の体細胞遺伝病とすればそれには表のトップ4つの疾患が当てはまります。これらの疾患では非モザイクでは致死となりますのでたとえ患者がgonosomal mosaicismであっても子孫には疾患は伝達しません。色素失調症はまれに男性罹患者がいます。これはもともとX連鎖優性疾患で、男性は致死です。実際は患者の2%は男性で、彼らはモザイクあるいはKlinefelter症候群です。

その一方で多くのメンデル遺伝疾患にもその罹患者の一部は体細胞モザイクによって起きていることが証明されています。

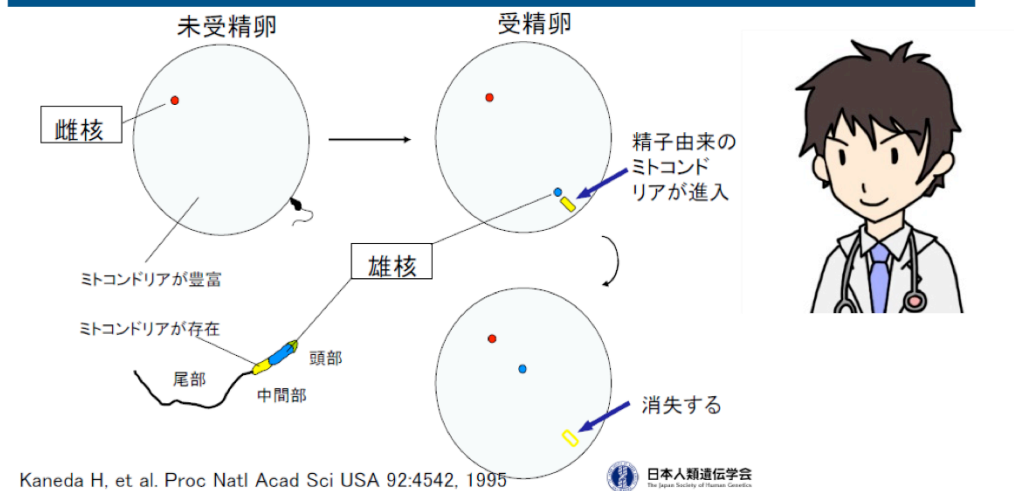
骨形成不全症候群や骨異形成症の1つであるStickler症候群の中には体細胞と生殖細胞系列の両方がモザイクになっていると考えられた例があり、重症度の異なる親子例として報告されています(もちろん子が重症)。また、Duchenne型筋ジストロフィー症や血友病では生殖細胞系列のモザイクによる罹患者の再発例がしばしば見られます。散発例のDuchenne型筋ジストロフィーを持った母15%までが体細胞に遺伝的変異がなくても、生殖細胞系列に突然変異を持つことが示されています。遺伝相談の際には留意すべき点です。

3. 体細胞遺伝病のまとめ

- 受精後の体細胞分裂に起因する体細胞の遺伝的変異が原因で起こる疾患がある.
- 個体レベルでは体細胞モザイク, あるいは体細胞と生殖細胞系列両方のモザイクを呈する.
- 体の一部, 或いは特定の臓器, 皮膚の部分などに特異な形質が表現される.
- モザイクでなければ致死となる疾患がある一方で, DMDや血友病など遺伝子病の一部にもみられる. 後者ではしばしば生殖細胞系列のモザイクがあり, 遺伝相談上注意が必要である.

体細胞遺伝病のまとめです.

4. ミトコンドリア遺伝病



ミトコンドリアは細胞質内に多数存在する小器官です。ミトコンドリアは主に代謝経路のなかで酸化的リン酸化を担当しいわゆる細胞内でのエネルギー産生を行っているところです。ここには核内の染色体とは独立した小さな環状DNAが何コピーもあり、いくつかの遺伝子をコードしています。遺伝的に重要なことはプラスミドの様にミトコンドリア内に多数のコピーがあること、精子にあるミトコンドリアは受精時に卵子に侵入するものの受け継がれることはないという特徴です。

ミトコンドリア



分子・オルガネラレベル

ミトコンドリアDNAを持つ
独自の蛋白翻訳系を持つ



ミトコンドリア
DNA

細胞レベル

酸素を利用してATPを合成
活性酸素の主要な発生源
アポトーシスへの関与
カルシウムの貯蔵庫



神経細胞

組織・臓器レベル(疾患)

ミトコンドリア脳筋症をおこす
老化で変異が蓄積、活性低下
神経変性疾患・糖尿病等と関連



脳

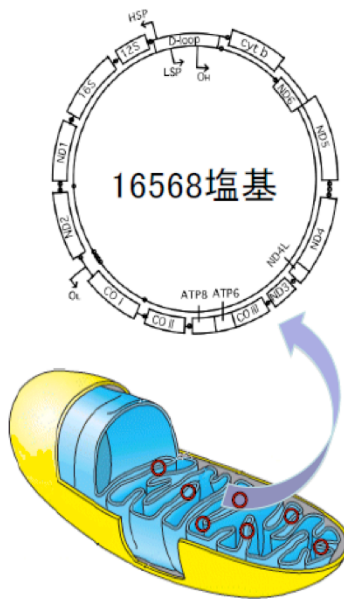
後藤雄一 ミトコンドリア遺伝 第55回日本人類遺伝学会 公開講義より

ミトコンドリアの機能と疾患に関して簡単にまとめました。

細胞の小器官として、エネルギーの産生その他、アポトーシスへの関与、カルシウムの貯蔵の役目があるようですが、活性酸素の発生源でもあります。

主たる病的変化は神経細胞に洗われやすい傾向がありますが、すべての細胞に異常が起こります。

ミトコンドリアDNA mtDNA



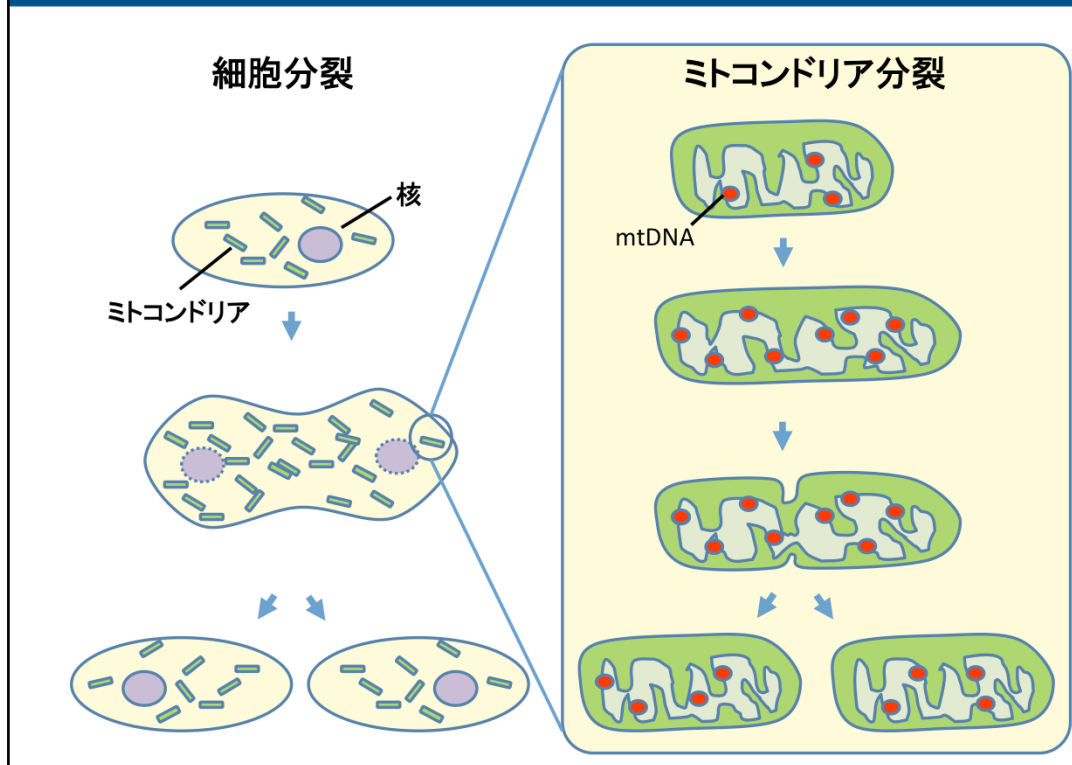
- 16568塩基対からなる2本鎖環状DNAで、1ミトコンドリアに10コピー程度存在
- 1細胞には数百のミトコンドリアがあるから1細胞あたり数千コピー
- 37の遺伝子を含む
 - 13の電子伝達系酵素複合体のサブユニット
 - 2つのリボゾームRNA
 - 22のtRNA
- 1500個程度のミトコンドリア関連タンパクが核DNA上にコードされて、ミトコンドリアに輸送される。
- 複製分離により娘細胞に受け継がれる。
- 核に比較すると10倍程度変異しやすく、疾患の原因となる100以上の再構成や100以上の点変異が同定されている。

後藤雄一 ミトコンドリア遺伝 第55回日本人類遺伝学会 公開講義より

ミトコンドリアDNAの特徴を列記しました。

特筆すべきは突然変異の率が核内の染色体の遺伝子に比べ10倍ほどになるということです。

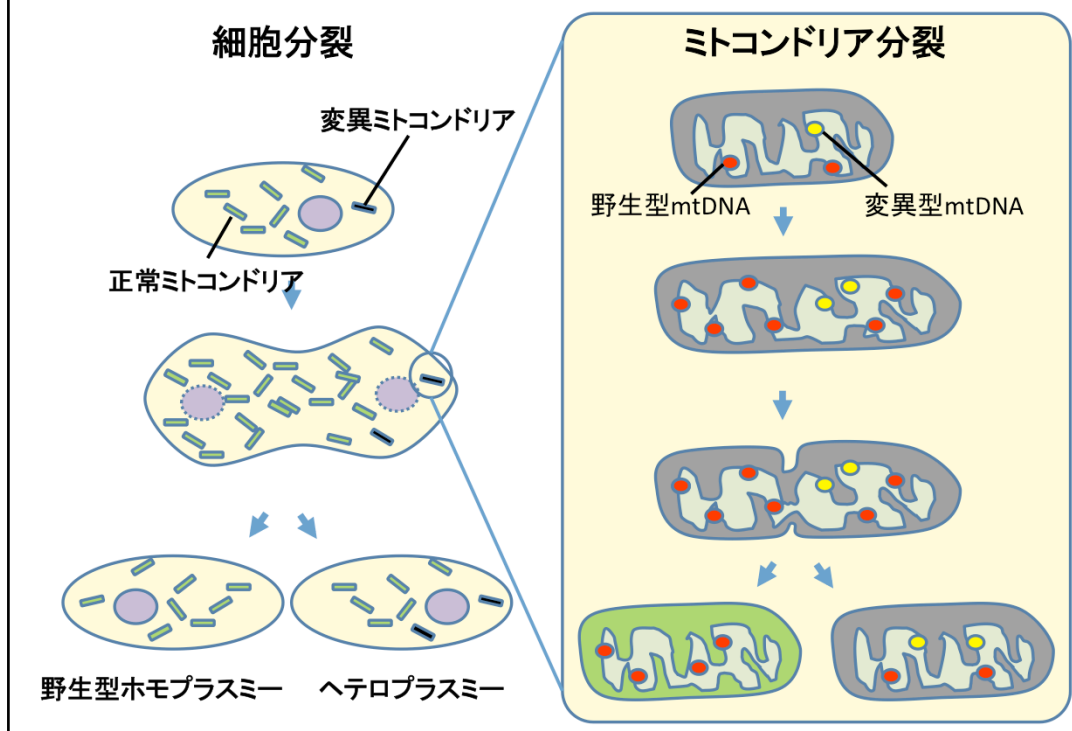
細胞分裂とミトコンドリア分裂



ミトコンドリアの分裂についてその特徴を説明します。

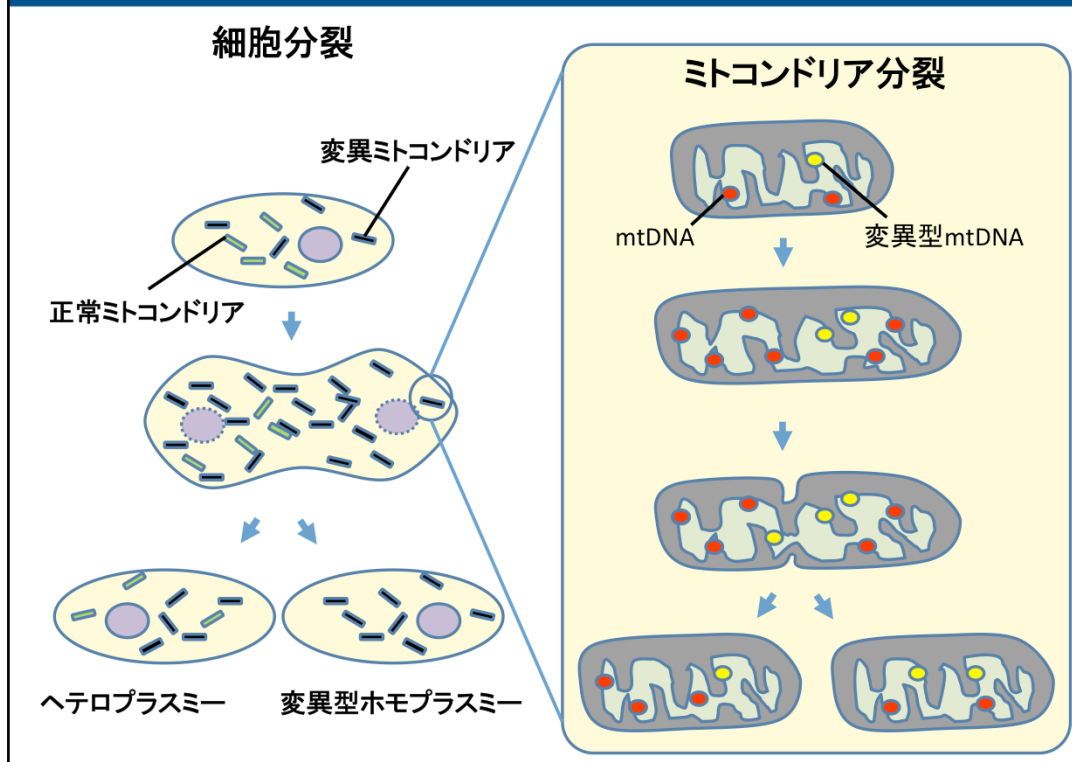
ミトコンドリアDNA(mtDNA)の複製と分離は核内の染色体DNAのように厳重にコントロールされたものではないということです。第一にもともとミトコンドリア1個あたりのmtDNAのコピー数は10個前後とまちまちなのですが、ミトコンドリアが分裂する際にミトコンドリア内で多数のコピーが複製し、分裂するミトコンドリアにランダムに振り分けれます。次にミトコンドリアが2つの娘細胞の間でランダムに分配されます。この過程は複製分離(replicative segregation)と称されます。

細胞分裂とミトコンドリア分裂

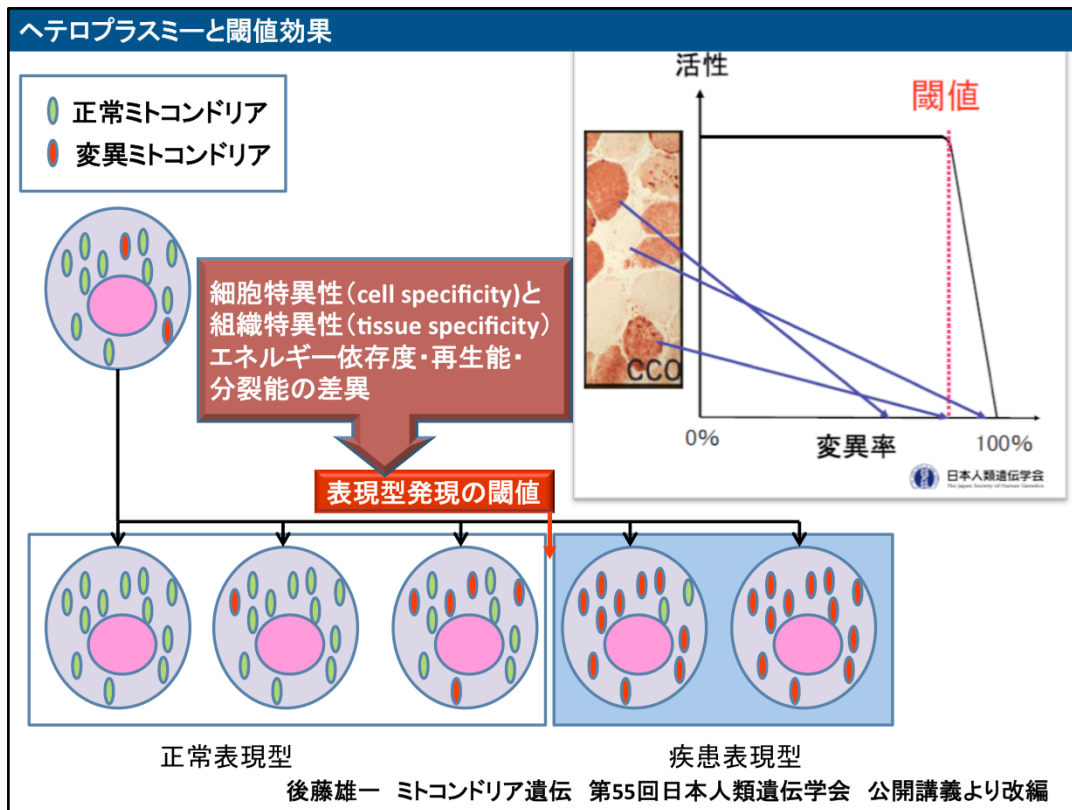


ミトコンドリアDNA(mtDNA)に異常が生じる場合、その変異は最初は1つのミトコンドリアのただ1つのmtDNA分子にのみ突然変異として発生します。しかし複製分離により、1つのミトコンドリアは複数の変異mtDNAコピーを獲得します。1つの細胞に正常mtDNAを持ったミトコンドリアと変異mtDNAを持ったミトコンドリアが混在する(ヘテロプラスミー)細胞は細胞分裂により、娘細胞にランダムにミトコンドリアを配分するので、ある娘細胞は偶然野生型mtDNAのみを持つミトコンドリアの集団を受け取るかもしれないし、変異型のみを持つミトコンドリアを受け取る(ホモプラスミー)かもしれないこととなります。

細胞分裂とミトコンドリア分裂



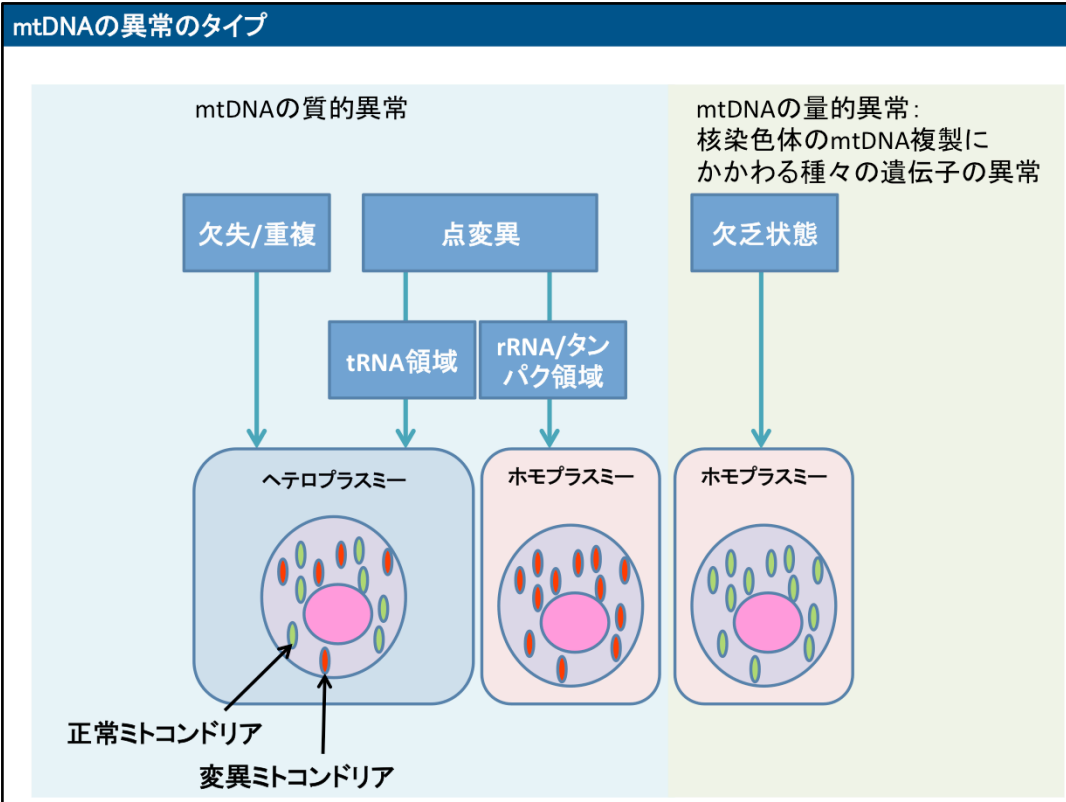
前項で説明した変異型ホモプラスミーの成立過程のモデルです。



ミトコンドリア遺伝子の異常による疾患の発症に関してキーとなるのが変異mtDNAを持つミトコンドリアの割合です。

複製分離によるランダムな変異ミトコンドリアの分配の結果、一定の閾値をこえて変異ミトコンドリアを得た細胞は機能不全に陥り表現型を発現すると考えられます。これはいくつかのミトコンドリア遺伝子疾患で異なります。上右図はミトコンドリア脳筋症 (MELAS)患者の筋組織のcytochrome c oxydase染色標本です。細胞ごとに様々なパターンに染まるミトコンドリアが示されておりそこから変異率が予想されることを図示したものです。

細胞や組織の特異性すなわち エネルギー依存度や再生能、分裂能などの差異は表現型発現の閾値に影響を及ぼします。



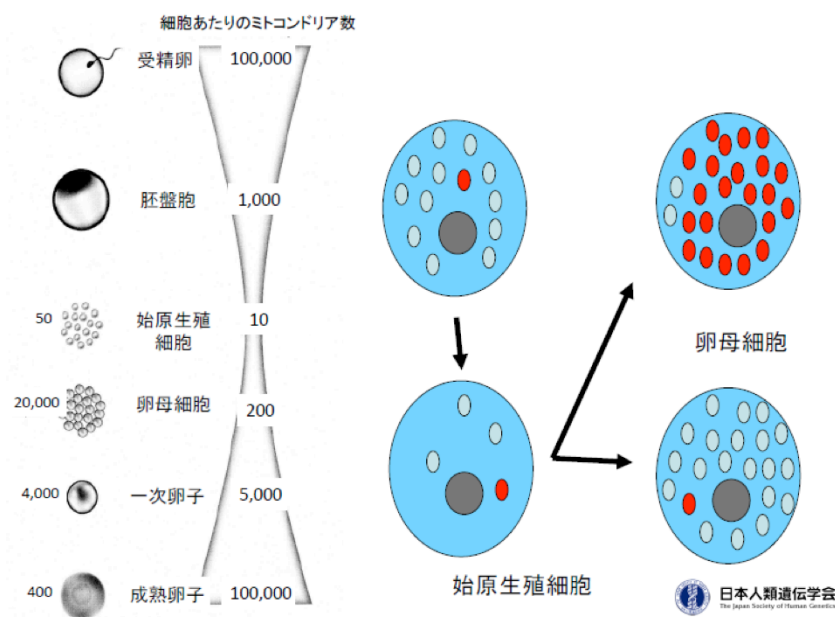
ミトコンドリア遺伝病は大きく分けてmtDNAの質的異常すなわち欠失や重複あるいは遺伝子の点変異と、ミトコンドリアDNAの量的欠乏によるものの2つがあります。量的欠乏はmtDNAの複製の障害で、核染色体にコードされている複製に関する遺伝子の異常によりおこるもので、DNAポリメラーゼ、プライマーゼ、ヘリカーゼ、その他、dNTPプールに関する酵素やsuccinate-coA ligaseなどの異常が知られています。欠失や重複などの大きな異常やタンパク翻訳上必須となるtRNAの異常はヘテロプラスミー状態で発症し、タンパク領域やrRNA領域の点変異はホモプラスミーとして検出されることが多いとされています。

mtDNAの母系遺伝

- mtDNAは母親から受け継がれ、精子のミトコンドリアは胚から排除される.
- mtDNA変異のホモプラスミー女性の子すべてがその変異を受け継ぐ.
- 男性罹患者の子は変異を受け継がない.
- ヘテロプラスミー女性からの伝達にはボトルネック効果が関与する.
- 欠失変異のヘテロプラスミーの場合は臨床的には母から子への伝達は観察されない

ミトコンドリア(遺伝子)の世代間伝達についてまとめました.

卵子形成過程で起こるmtDNAのボトルネック効果



後藤雄一 ミトコンドリア遺伝 第55回日本人類遺伝学会 公開講義より

受精後、女兒では胚形成期を経て、出産に至る間に卵母細胞から一次卵子へと成熟しますが、この過程で、生殖細胞系列で1細胞あたりのミトコンドリア数は(従ってmtDNAの分子数も)一度極端に少なくなり、その後増幅されて成熟卵母細胞で見られる膨大な数になります。この卵子形成過程での、mtDNA分子数の極端な減少とその後の増大はボトルネック効果と言われ、その分裂後の卵母細胞に変異mtDNAの比率が増加した細胞を生み出す現象として有名です。始原生殖細胞期に1細胞あたり10個くらいにまでミトコンドリア数が減少しますが、その時偶然変異mtDNAを多く含むことになった細胞ではその娘細胞以降での複製分離の結果、変異mtDNAが増幅する効果が出るのです。一方変異mtDNAが少ない細胞からはその後も変異mtDNAのそう多くない細胞が生じます。従って、ヘテロプラスミーの女性では変異の頻度が高ければ、より頻度の高い卵子が形成されるリスクが高くなり、子孫への罹患・発症リスクが増します。

- 三大病型
 - a. 慢性進行性外眼筋麻痺
 - b. ミオクローヌスを伴うミトコンドリア病(MERRF)
 - c. 卒中様症状を伴うミトコンドリア病(MELAS)
- その他の病型
 - a. Leber遺伝性視神経萎縮症
 - b. Leigh脳症
 - c. Pearson病
 - d. NARP
 - e. MNGIE
 - f. その他(Wolfram症候群, Alzheimer病など)

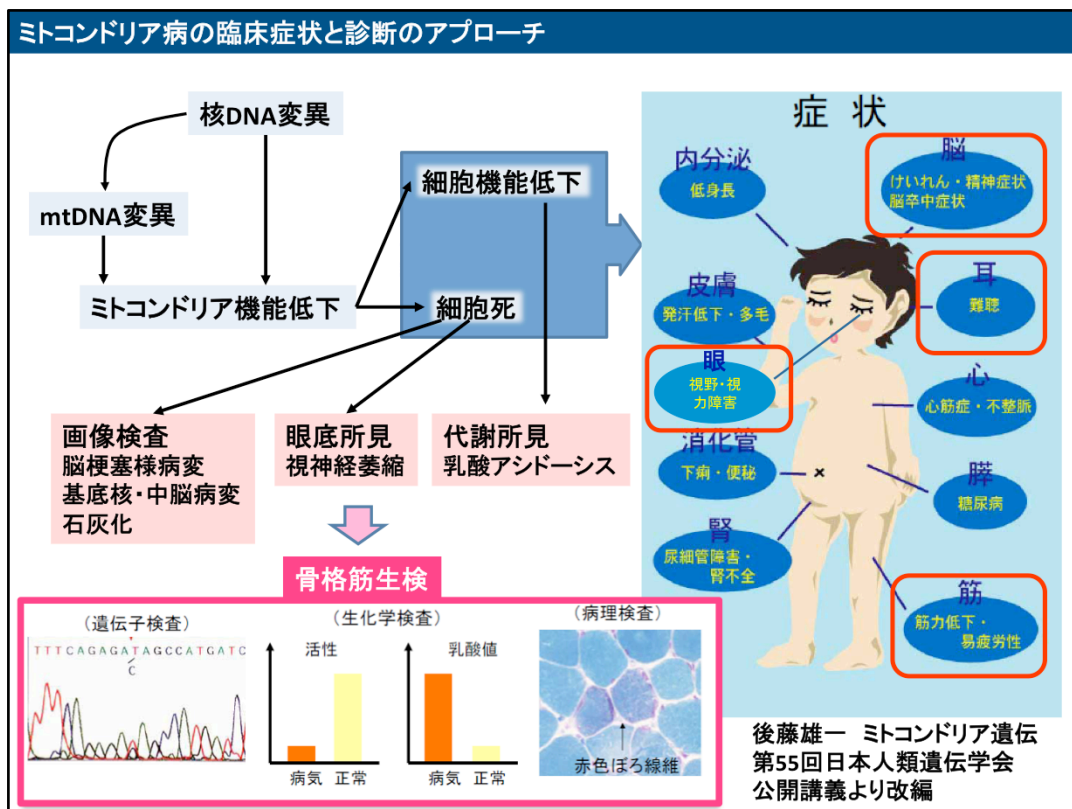
MERRF: myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers; MELAS: mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes; NARP: neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa; MNGIE: mitochondrial neuro-gastro-intestinal encephalomyopathy.

ミトコンドリア遺伝子の異常で起こる疾患を代表的なものを挙げてみました。

3大病型でaの慢性進行性外眼筋麻痺にはKearns-Sayre 症候群が含まれます。

この中で最も頻度が高く、臨床的に重要なのはMELAS mitochondrial myopathy, encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodesです。

最も特異的な症状は脳卒中症状で、意識障害、視野・視力障害、頭痛・嘔吐、片麻痺などです。このほかにけいれん、精神運動発達遅滞、感音性難聴、視神経萎縮などの中枢神経症状があります。それ以外にも、筋力低下、低身長などの症状が50%以上の患者に見られます。脳の画像検査では局在的な異常病変を80%に認めます、その他に基底核の石灰化などが見られます。筋の病理検査は必須でRRF (ragged red fiber), SSV (strongly SDH-reactive blood vessel), COX (cytochrome c oxidase) deficiencyが認められます。さらに生化学的検査とDNA検査を行います。



ミトコンドリア遺伝病ではミトコンドリアの異常はほぼすべての細胞で発現するため、多臓器にわたる細胞機能の低下や細胞死に基づく症状や所見を呈します。中でも中枢神経系の症状、筋、眼、耳の症状などが顕著でそれぞれの疾患を特徴づけるものになります。ミトコンドリア遺伝病では特定の責任遺伝子が特定の疾患と1対1対応しているわけではなく、多くの疾患にさまざまな遺伝子変異が認められ、多対多対応の遺伝子異常-表現型の関係があるのです。

しかも、核染色体にある遺伝子の異常によりミトコンドリア遺伝子の複製・転写・翻訳が障害されることもあり、mtDNAの遺伝的異常を起こしたり、ミトコンドリアの機能の低下をきたします。そのほかに100以上の核染色体遺伝子がミトコンドリアの機能をサポートしており、それらの変異でもミトコンドリアの機能障害が発生します。

臨床的な診断アプローチのなかでも骨格筋生検を行い、病理所見とDNA変異を証明することができれば診断上極めて有用な価値の高い情報となります。

ミトコンドリア遺伝病の代表的な遺伝子変異					
代表的な遺伝子変異と臨床像			3243変異と8993変異の比較		
疾患	3243変異	13513変異		3243変異	8993変異
MELAS	155	8	遺伝子	転移RNA-Leu	ATP6
慢性進行性外眼筋麻痺	5	0	存在様式	ヘテロプラスミー	ホモプラスミー
MERRF	4	0	症状の多様性	大	小
Leigh脳症	1	5	代表疾患	MELAS	Leigh脳症
非特異的脳症	35	0	発症前・出生前診断	しない	可能
糖尿病＋難聴	5	0			
合計	205	13			

Leigh脳症によく認めるmtDNA変異				
点変異の領域	点変異の位置	変異の存在様式	筋病理	生化学的異常
転移RNA	3243 in Leu 8334 in Lys	ヘテロプラスミー	RRF(+)	複数の複合体欠損
ATP6	8993 9176	ホモプラスミー	RRF(-)	ATP合成低下
ND	11778 13513	ホモプラスミー＞ヘテロプラスミー	RRF(-)	複合体 I 活性低下

ミトコンドリア遺伝病の臨床病型と遺伝子変異の関係は複雑ですが、いくつかのポイントにまとめてみました。まず圧倒的に多いMELASでは通称3243変異がその75%の発見されます。これはLeuを付加するtRNAをコードする部分の異常でこのためにミトコンドリアでの翻訳が障害され、さまざまなタンパクの合成障害から重大な機能異常をきたします。ヘテロプラスミーで各種臓器に異常形質をあらわし、MELASの他、非特異的な脳症、また糖尿病の1%の患者にも認められると言われています。13513変異はND5の変異でATP合成障害が起きます。この変異を持つ患者の筋組織ではRRFやSSVは認められないのが特徴でMELASのげんいんとなるほか、Liegh脳症の原因にもなります。Liegh脳症は乳児期に発症する重篤な脳症で発達遅滞・呼吸障害・てんかんなどの症状を起こします。その20%がmtDNAの異常で起こると言われそのほとんどが8993変異です。8993変異はATP合成酵素6の遺伝子にあり、その障害はATP産生低下を招きます。ほとんどがヘテロプラスミーでは発症せず、ホモプラスミーとなり発症します。

4. ミトコンドリア遺伝病のまとめ

1. 母系遺伝である。男性患者からは子孫に変異は受け継がれない。
2. ホモプラスミーの変異を持つ女性の全ての子供がその変異を受け継ぐ。
3. ヘテロプラスミー女性から子孫への異常mtDNA の伝達の際にはボトルネック効果とミトコンドリアDNA特有の複製分離のため、子供での変異mtDNAの比率はさまざまである。
4. 変異をヘテロプラスミーで持つ個体の異なる組織における変異ミトコンドリアの割合は非常に変化に富む。このような家系の構成員間では様座な表現型が引き起こされる。すなわち多面発現・多様な表現度が見られる。
5. 診断上、筋生検は重要で遺伝子変異、筋病理、生化学的検査を行うと確定診断に有用な情報が得られることがある。

ミトコンドリア遺伝病のまとめです

参考文献

1. 羽田明 多因子疾患の遺伝学 第55回日本人類遺伝学会 公開講義
2. 後藤雄一 ミトコンドリア遺伝 第55回日本人類遺伝学会 公開講義
3. 成富研二 UR-DBMS <http://becomerich.lab.u-ryukyu.ac.jp/top.html>
4. 医科遺伝学改訂第二版 松田一郎監修 医学書院
5. カラー図解 基礎から疾患までわかる遺伝学 新川詔夫, 吉浦孝一郎監訳 メディカル・サイエンス・インターナショナル
6. トンプソン&トンプソン 遺伝医学 福島義光監訳 メディカル・サイエンス・インターナショナル
7. 遺伝子診療学第二版 日本臨床