

## 8. 遺伝性疾患

### 1. Introduction

先天異常 先天奇形

分類：遺伝性疾患 染色体異常 胎児障害

先天異常の要因

遺伝要因：遺伝子異常- 染色体異常- 環境要因 遺伝要因+環境要因  
突然変異

### 2. メンデルの法則に従う疾患 (単一遺伝子の異常による疾患)

3つの遺伝様式

常染色体優性 マルファン症候群 家族性高コレステロール血症

常染色体劣性遺伝 フェニルケトン尿症 リソソーム貯蔵病 Tay-Sachs 病

Niemann Pick 病 Gaucher 病 神経線維腫症

伴性劣性遺伝

非定型的な遺伝様式をとる単一遺伝子疾患

Cf. 多因子遺伝

### 3. 染色体異常

数の異常、構造の異常

常染色体の異常- Down 症候群

性染色体の異常- ターナー症候群 クラインフェルター症候群

## 1. Introduction

### 先天異常

生まれたとき、生まれる前から見られる異常のこと 新生児の約4%

- ・特に、形態学的な異常のことを先天奇形と呼ぶ。
- ・と云われている

→胎児期の先天異常はより高頻度であるが、多くは生存維持できず、流産・早産

### 先天異常の分類（異常の種類による）

遺伝障害 生殖細胞中の遺伝子・染色体の異常によるもの

遺伝性疾患：もともと親の遺伝子に異常があるもの

染色体異常：生殖細胞から精子・卵子が形成される際に異常が生じる

胎児障害：発育中の胎児に異常が生じたもの

### 先天異常の要因

1. 遺伝要因 遺伝子異常、染色体異常
2. 環境要因 主に胎児障害
3. 遺伝要因+環境要因

### 遺伝的要因と環境的要因

ほぼ全ての疾患は遺伝的要因（内因）と環境的要因（外因）の両方の支配を受ける

### 突然変異：DNA の不可逆的变化

点突然変異 DNA 中の単一の塩基が異なる塩基に置き換わること

ミスセンス変異 ナンセンス変異

フレームシフト変異 3ヌクレオチド反復突然変異

（ロビンス図 7-1）点突然変異 ミスセンス（突然）変異 missense mutation

塩基置換によってコードするアミノ酸が変化する場合 例）鎌状赤血球症

（ロビンス図 7-2）点突然変異 ナンセンス（突然）変異 nonsense mutation

塩基置換によって終止コドンとなる場合

（ロビンス図 7-3）フレームシフト変異

- ・ 1 あるいは 2 塩基対が挿入(insertion)ないし欠失(deletion)すること
- ・ DNA の読み枠（1つのコドンをなす 3 塩基ずつの単位）がずれて、全く異なるアミノ酸に置換され、大抵は途中で終止コドンが出現してそこで途切れる

（ロビンス図 7-4）3 塩基欠失

- ・ 3 塩基対単位での挿入・欠失であればフレームシフトせず、アミノ酸の増減が生じる

## 2. メンデルの法則に従う疾患（単一遺伝子の異常による疾患）

5000以上の病型が知られている

3つの遺伝様式がある 常染色体優性 常染色体劣性 伴性

(ロビンス表 7-5) 異常遺伝子がコードする分子は多種多様である

酵素 受容体 物質輸送 構造蛋白質 増殖制御 その他

(ロビンス表 7-1) 出生児に見られる単一遺伝子性疾患の頻度

疾患 有病率

常染色体性優性

家族性高コレステロール血症 1:500 多嚢胞腎 1:1250

Huntington 病 1:2500 遺伝性球状赤血球症 1:5000

Marfan 症候群 1:20000 (本邦は 1:5000)

常染色体劣性

鎌状赤血球貧血 1:625 (アメリカ黒人) 嚢胞性線維症 1:2000 (白人)

Tay-Sachs 病 1:3000 (アメリカユダヤ人) フェニルケトン尿症 1:12000

ムコ多糖蓄積症 1:25000 ガラクトース血症 1:50000

伴性劣性

Duchenne 型筋ジストロフィー 1:7000 血友病 1:10000

## 1. 遺伝要因

優性遺伝：1 対の相同遺伝子のうち、片方の異常のみで疾患が発現する遺伝形式

劣性遺伝：1 対の相同遺伝子の、両方の異常によって疾患が発現する遺伝形式

染色体 常染色体：男女ともが共通にもつ 22 対の染色体  
性染色体：男女の性を決定する X 染色体と Y 染色体

### 1) 常染色体優性遺伝

・患者と健常者の子供では約 50%の確率で発症

#### ○マルファン症候群

・常染色体優性遺伝

・疫学 5000～1 万人に 1 人。20～30 歳代で診断がつくことが多い

・原因 フィブリリン 1 遺伝子の変異 (15q21)

フィブリリン 1 は結合組織の強度を保つマイクロフィブリルを産生する蛋白→ 結合組織の脆弱化→ 血管の中膜壊死、骨格の変形

・症状 長身・やせ型、手足が長い (クモ状指趾) 大動脈弁輪拡張症  
解離性大動脈瘤→突然死 僧帽弁逸脱症 水晶体亜脱臼→近視

#### ○家族性高コレステロール血症

遺伝様式：常染色体優性

病因：LDL 受容体 (レセプター) 遺伝子の異常

頻度：ヘテロ接合体は 1/500 人、ホモ接合体は 1/100 万人

血液：血清コレステロール異常高値 (ヘテロで 300mg/dl ↑)、血清 LDL 上昇

臨床・病理所見：粥状動脈硬化、心筋梗塞 (ホモ接合体では青年期)、

黄色腫 (眼瞼、手指、アキレス腱など)

発生機序：LDL 受容体の欠損、機能異常のため、血中に LDL が蓄積する。

LDL が血管壁で変性（酸化）し、この酸化 LDL がマクロファージによって取り込まれることにより、黄色腫や粥腫が形成される。

（ロビンス図 7-6）家族性高コレステロール血症

肝に発現するはずの LDL 受容体が欠損あるいは機能異常を呈するため、代謝されなかった LDL が血液中に流れて、高コレステロール血症をきたす。

過剰となった LDL がやがて様々な組織に沈着し、黄色腫や粥腫を形成する。

2) 常染色劣性遺伝

- ・保因者（キャリアー）：異常遺伝子をもっているが発症しない人
- ・保因者どうしの子供では 25% の確率で発症

○フェニルケトン尿症

- ・常染色体劣性遺伝 日本人で数万～十数万人に 1 人
- ・原因 アミノ酸代謝酵素の一つである  
フェニルアラニン水酸化酵素遺伝子の異常-同蛋白酵素の欠損  
・・・フェニルアラニンの異常蓄積とメラニンの欠乏
- ・症状 ネズミの尿のような臭いの尿  
(フェニルケトン[フェニルアラニンから生成される誘導体]を含む尿)  
赤毛、白色の皮膚 精神発達遅滞、けいれん
- ・治療 低フェニルアラニン食

○リソソーム貯蔵病 lysosome (storage) disease

A-B-C 一連の酵素のうちの一つの欠損リソソーム内に不溶性中間体が蓄積  
約 35 の病気が同定される

（ロビンス図 7-9）リソソーム酵素（酸性加水分解酵素）の異常により代謝されない中間生成物が蓄積する

ガングリオシド ganglioside

シアル酸を含む糖脂質の総称、脳の灰白質に多く含まれるのでこの名がある

天然ではスフィンゴ糖脂質にシアル酸が結合した化合物

スフィンゴ糖脂質

セラミド（スフィンゴシンのアミノ基に脂肪酸が結合したもの）に糖鎖が結合したもの。糖鎖部分の差異で 50 種類以上が存在する

○Tay-Sachs 病 (GM2 ガングリオシドーシス)：常染色体劣性

GM2 分解酵素であるヘキソサミニダーゼ A  $\alpha$  サブユニット の変異

ガングリオシドの蓄積-主に中枢神経系組織 精神遅延、盲目、神経障害

（ロビンス図 7-10）ニューロンの脂肪空胞 渦巻き状リソゾーム

○Niemann Pick 病：酸性スフィンゴミエリナーゼの欠損 常染色体劣性  
スフィンゴミエリンの蓄積 → どん食細胞（脾臓 肝臓 骨髄）ニューロン  
乳児期に臓器の腫大、神経変性  
（ロビンス図 7-11）肝細胞の泡沫状、空胞状変化

○Gaucher 病  
グルコセレブロシダーゼの変異 常染色体劣性  
グルコセレブシドの蓄積 - どん食細胞（脾臓 肝臓 骨髄）  
乳児期に臓器の腫大、神経障害 病的骨折  
（ロビンス図 7-12）Gaucher 細胞

○神経線維腫症 neurofibromatosis (NF) いずれも常染色体優性。

古くは単一の疾患(von Recklinghausen 病)と思われていたが、現在 2 つの原因遺伝子が解明されている。

Type 1: neurofibromin (17q11) の変異  
1/3000 人の割合（ヒトの遺伝性腫瘍症候群として最多）  
Café-au-lait 斑、皮膚神経線維腫、虹彩の Lisch 結節  
視神経・視床下部領域のグリオーマ（毛様細胞性星細胞腫）  
Type 2: merlin (22q12) の変異 1/50000 人の割合  
Café-au-lait 斑 両側性の聴神経腫瘍(シュワン細胞腫)と髄膜腫

○ グリコーゲン貯蔵病（糖原病）（ロビンス図 7-13）  
グリコーゲンの合成／分解に関与する酵素の異常  
肝型：グリコーゲン貯蔵による 肝腫大 低血糖  
筋症型：解糖系酵素欠損 エネルギー産生障害による 筋力低下  
混合型：心肥大、筋緊張低下

3) 伴性劣性遺伝 ・X 染色体上に原因遺伝子  
・保因者（女性）と健常人の子供は、男児なら 50%の確率で発症  
女児なら発症はない。50%の確率で保因者になる。

非定型的な遺伝様式をとる単一遺伝子疾患

3ヌクレオチド反復の突然変異によって起こる疾患  
脆弱 X 症候群 Huntington（舞踏）病 ミオクロヌスてんかん  
Friedrich 失調症 筋緊張性ジストロフィー  
ミトコンドリア(Mt)遺伝子の突然変異によって起こる疾患  
Leber 遺伝性視神経ニューロパチー ミトコンドリア脳筋症  
※Mt は母親由来 Mt 遺伝子に起因する疾患は「母性遺伝」  
遺伝子インプリンティング（刷り込み）に関連する疾患  
Prader-Willi 症候群 Angelman 症候群

#### 4) 多因子遺伝

- ・メンデルの法則に従わない
- ・ほとんどの先天異常はこれ
- ・先天異常以外の疾患の多くも多因子遺伝にしたがうと考えられる。  
例) 高血圧、糖尿病、痛風など  
閾値効果) 環境因子+遺伝子がある一定以上のレベルに達した時のみ発症

### 3. 染色体異常

#### 1) 染色体の数の異常

染色体不分離 ・モノソミー ・トリソミー

#### 2) 染色体の構造の異常

・欠失・逆位・環状染色体・転座・イソ染色体・重複

#### 常染色体の異常

21 トリソミー (ダウン症) 1 例/約 800 回出産 5 番短腕欠失 (5p-) (猫鳴き症候群)  
18 トリソミー : 1 例/約 8000 回の出産に 1 例 13 トリソミー : 1 例/約 15000 回出産

#### Down 症候群

歴史 : Dr. Down (英国の医師) が 1866 年に記載古くは蒙古症 (mongolism) と呼称  
罹患率 : 1/700~1/1000 人 高齢出産ほどリスクが高い (45 歳以上では 1/25 人)  
核型 : トリソミー 21 型 (47XY, +21; 47XX, +21) (95%がこのタイプ)  
転座型 (家族性発症を示す) (ロビンス 図 7-19) モザイク型  
症状 : 精神遅滞、平坦な顔貌 内眼角贅皮 (強調された蒙古ヒダ)  
早老症 (Alzheimer 病と同様な脳病変) 猿線 (手掌を横断する皮膚の溝)  
急性白血病、心奇形、内臓奇形

#### 性染色体の異常

##### ○ターナー症候群

疫学 2000~3000 人に 1 人 原因 45X0  
症状 低身長 二次性徴欠如 (乳房発育不全、無月経) 翼状頸  
外反肘 先天性奇形 (心臓、腎臓など)

(ロビンス図 7-20) 頭髪線低位 楕状胸 乳頭間距離拡大 色素母斑 短軀 大動脈縮窄  
不妊 無月経 末梢リンパ浮腫

##### ○クラインフェルター症候群

疫学 400~1000 人に 1 人原因 47XXY  
症状 高身長・やせ型・手足が長い 外性器発育不全、女性化乳房、停留睪丸  
学習障害、女性的な性格 不妊  
母体の年齢別にみた染色体異常の発生リスク