

遺伝について

国立病院機構刀根山病院

齊藤利雄

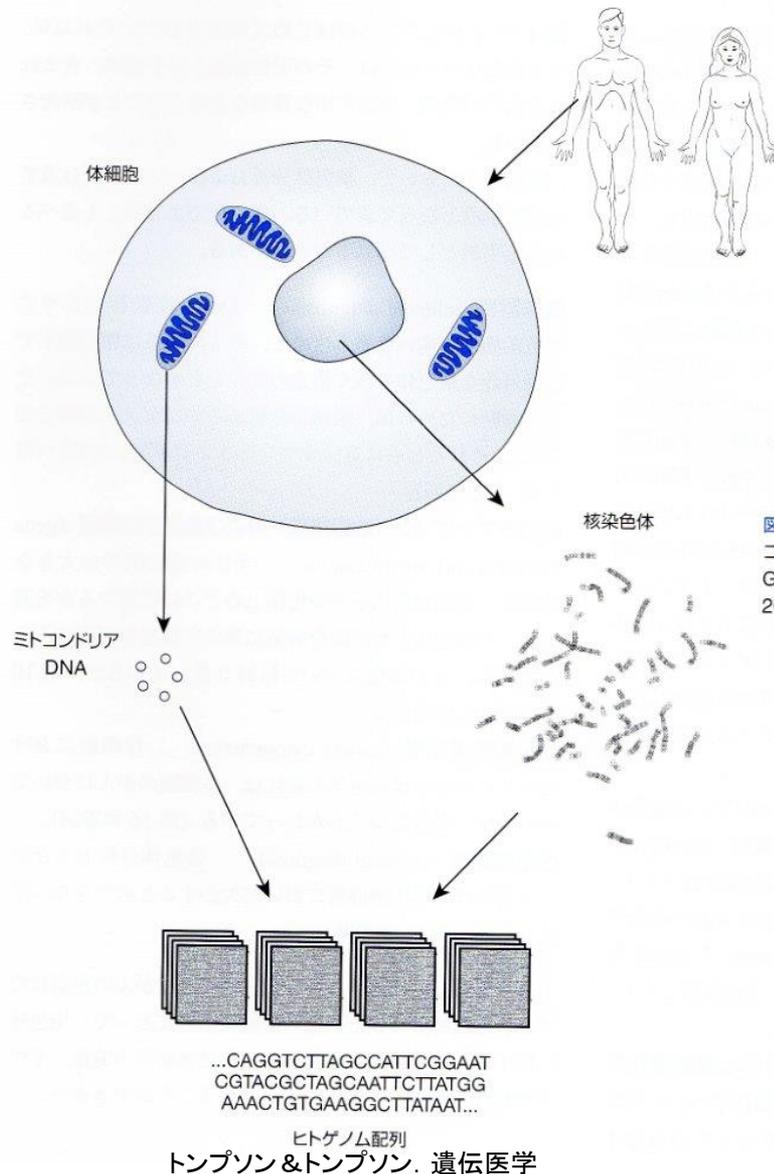


図 2.1 核およびミトコンドリア DNA 両方にコード化されているヒトゲノム。(Brown TA: Genomes, 2nd ed. New York, Wiley-Liss, 2002 から改変)

参考資料

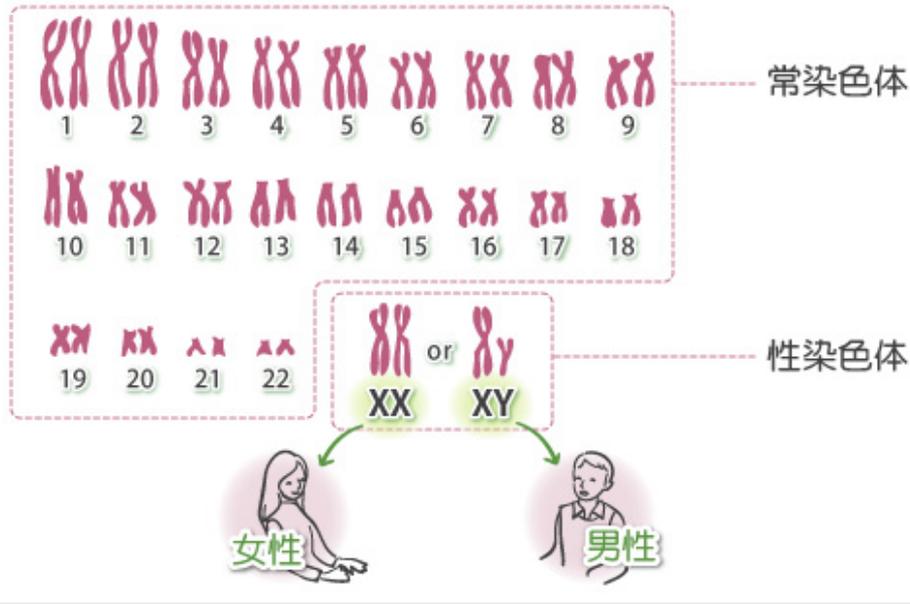
いまさら聞けない遺伝医学 メディカルドゥ
遺伝カウンセリングハンドブック メディカルドゥ
遺伝医学やさしい系統講義

メディカル・サイエンス・インターナショナル
トンプソン&トンプソン遺伝医学

メディカル・サイエンス・インターナショナル
遺伝医学セミナーテキスト 第22回, 第24回

核染色体

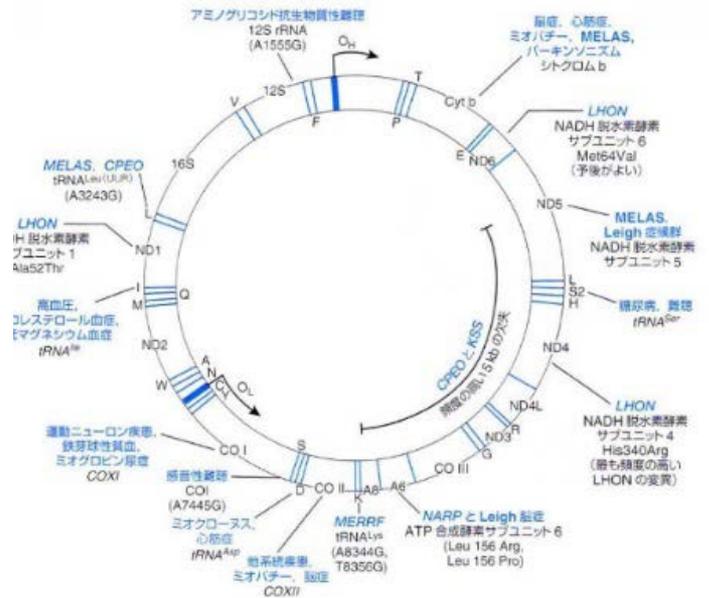
ヒトの細胞にある 23 組の染色体



22対の常染色体と1対の性染色体

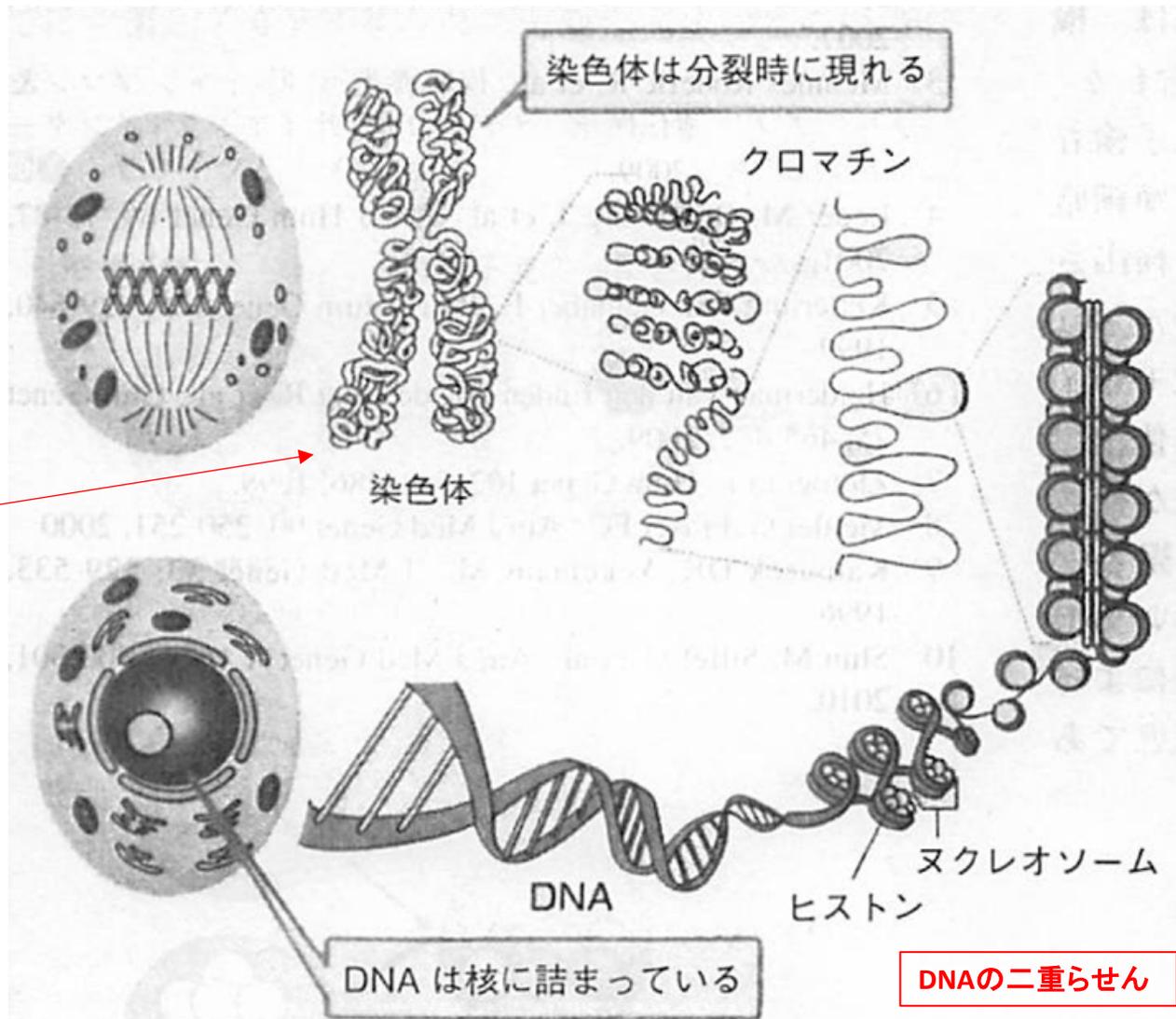
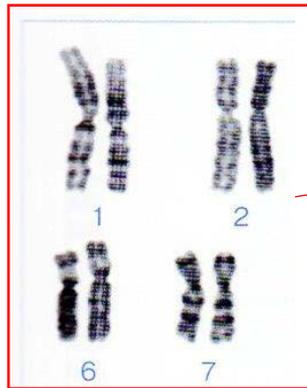
女子医大遺伝子医療センターHpから

ミトコンドリアDNA



トンプソン&トンプソン. 遺伝医学

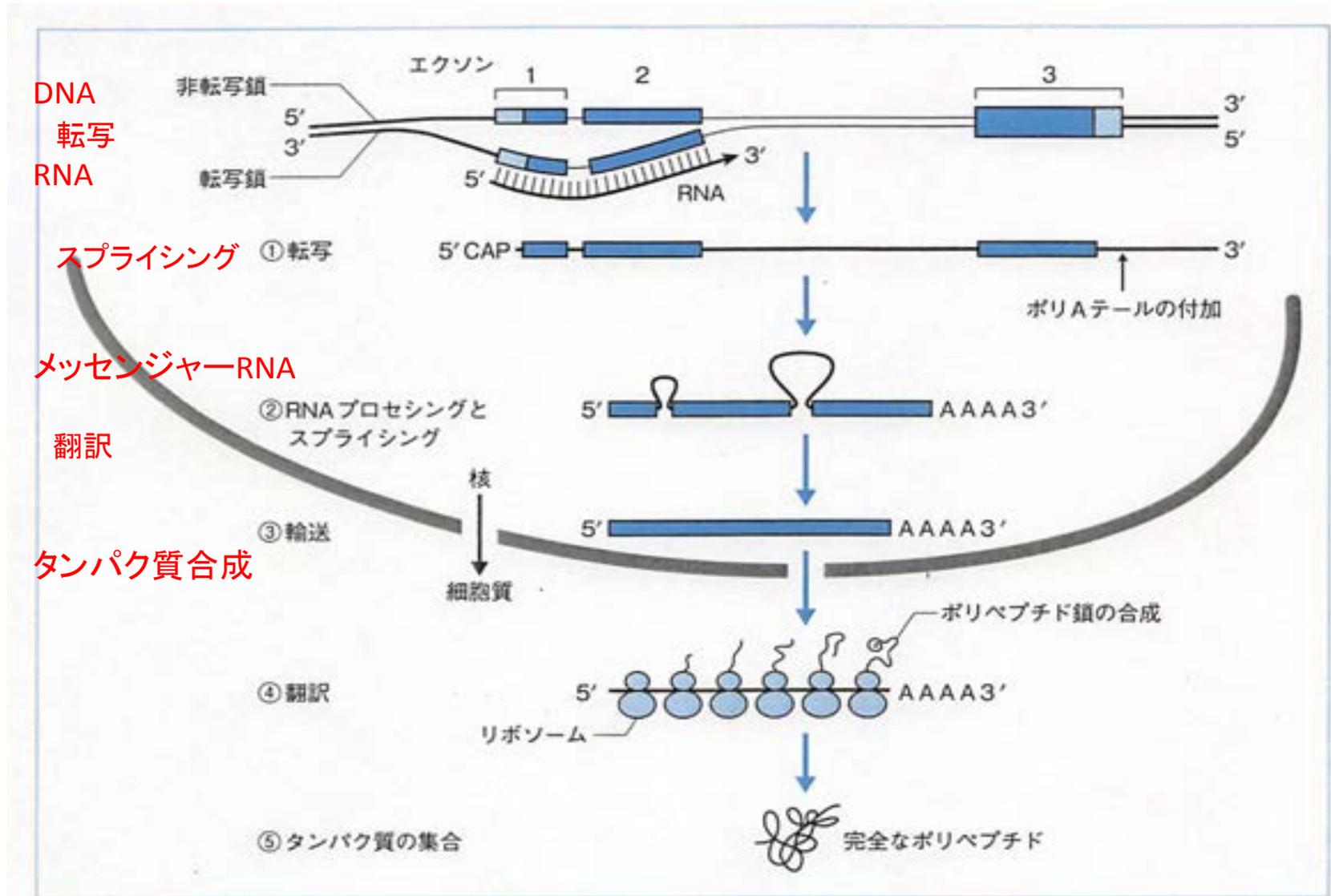
DNAの様々な形態



細胞が分裂する時には、核内のDNAはより緻密に折りたたまれて凝縮され、棒状の染色体になる。

セントラルドグマ

セントラルドグマ: DNAからRNA, タンパク質への情報の流れ



遺伝子疾患

染色体異常

21トリソミー(ダウン症), 13トリソミーなど,

染色体微細構造異常

プラダーウイリ症候群, アンジェルマン症候群など

遺伝子異常症(単一遺伝子疾患)

筋ジストロフィー, 神経変性疾患, 先天代謝異常

21トリソミー染色体

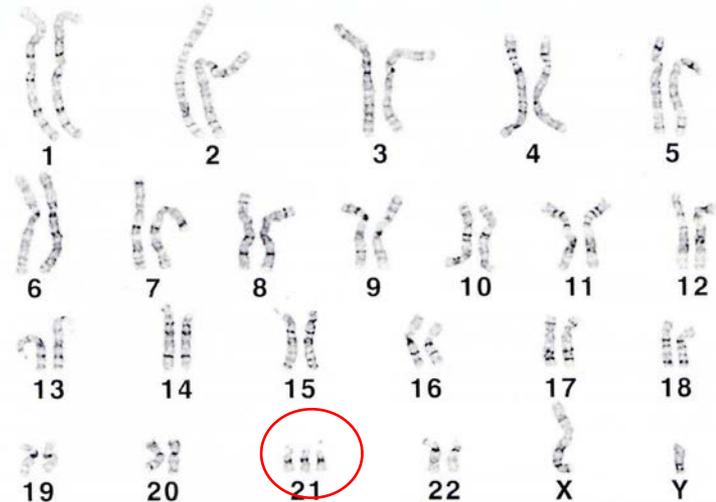


図 5.6 Down 症候群の男性患者の核型。3 コピーの 21 番染色体が認められる。(Center for Human Genetics Laboratory, University Hospitals of Cleveland の厚意による)

病気と遺伝要因・環境要因

単一遺伝子疾患

単一遺伝子の変異により発症

筋ジストロフィー

ハンチントン病

血友病

多因子遺伝疾患

複数の遺伝子と環境要因が加わって発症

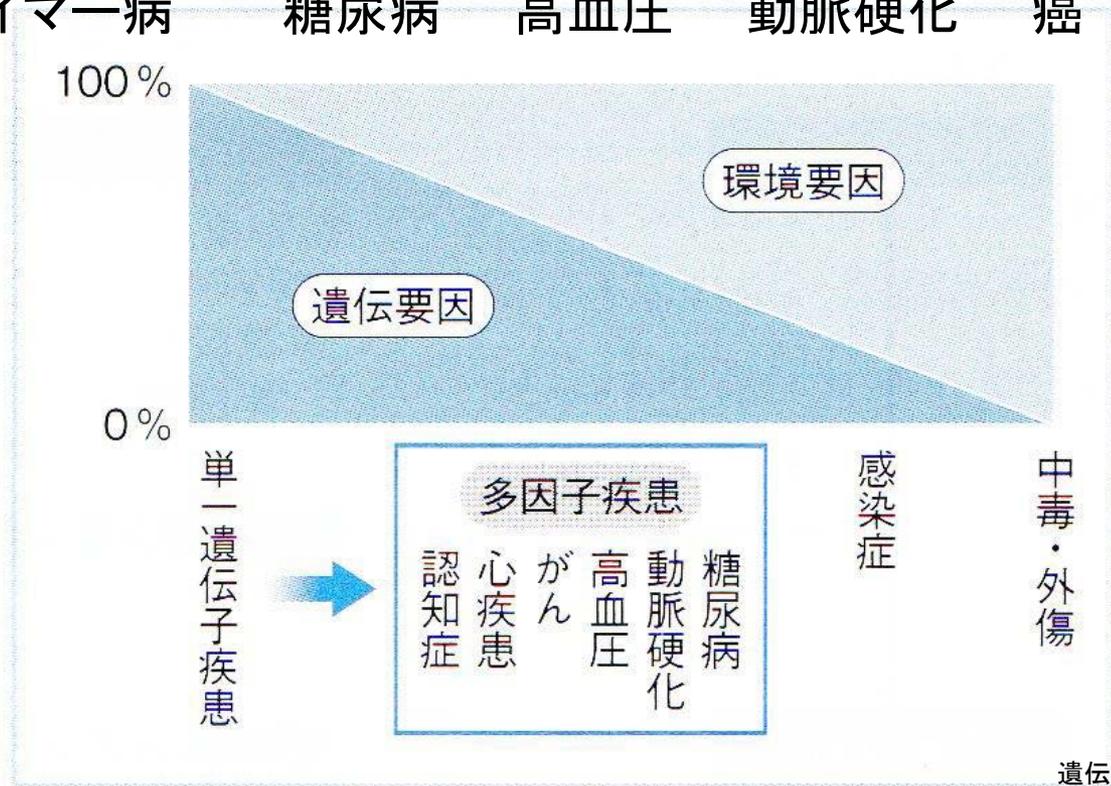
アルツハイマー病

糖尿病

高血圧

動脈硬化

癌



常染色体優性遺伝(AD)

原因遺伝子 常染色体上

1対2つある対立遺伝子のうち 片方の変異により発症する
罹患した親のどの子も, その形質を受け継ぐリスクは50%
何れの性のこどもにも表現型を伝達する

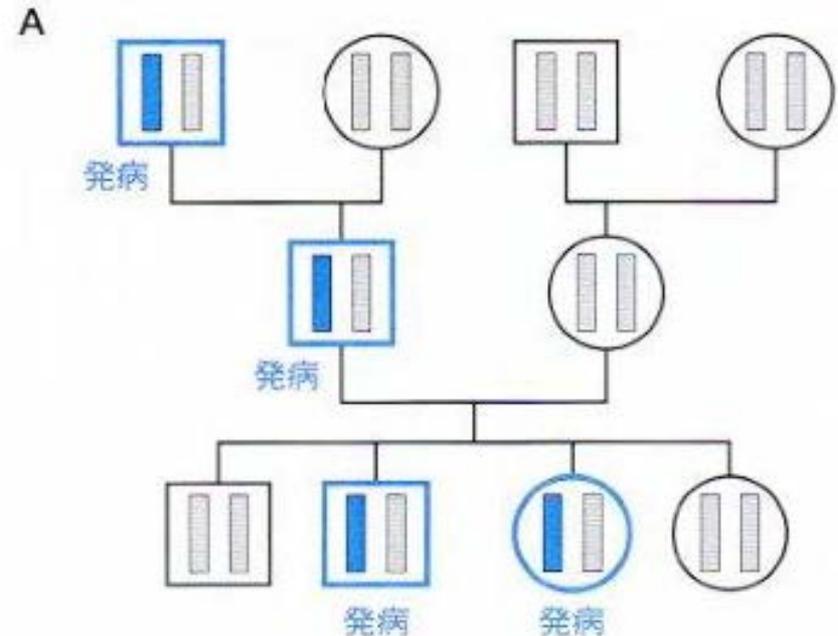
神経線維腫症1型, 結節性硬化症,
マルファン症候群, 脊髄小脳変性症

* 表現促進現象:
筋強直性ジストロフィー
ハンチントン舞踏病

表5-1 優性遺伝と劣性遺伝

	○○	○●	●●
劣性遺伝	正常	正常	病気
優性遺伝	正常	病気	病気

○: 正常遺伝子, ●: 異常遺伝子



こどもが罹患する確率は1/2

常染色体劣性遺伝 (AR)

原因遺伝子 常染色体上

1対2つある対立遺伝子の両方の変異により発症する

(1つのみでは発症しない)

罹患した子の両親は、変異遺伝子をもつ保因者である

何れの性のこどもにも表現型を伝達する

発症者の同胞の再発率は1/4である

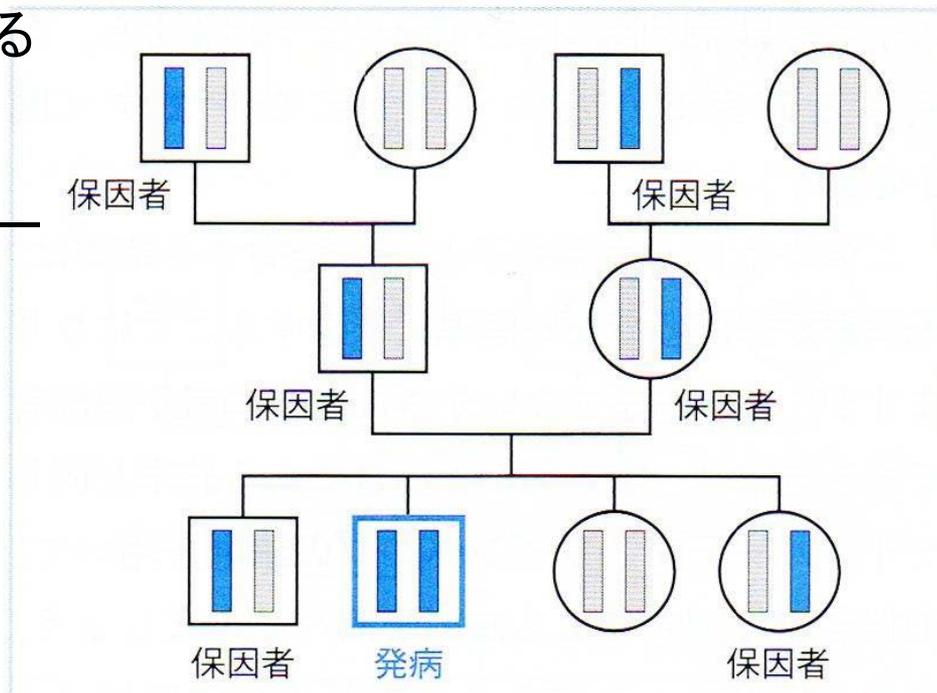
ほとんどの先天代謝異常疾患

AR遺伝形式の肢帯型筋ジストロフィー

表5-1 優性遺伝と劣性遺伝

	○○	○●	●●
劣性遺伝	正常	正常	病気
優性遺伝	正常	病気	病気

○：正常遺伝子，●：異常遺伝子



X連鎖性劣性遺伝(XR)

原因遺伝子 X染色体上

形質の発生率は女性より男性のほうが高い

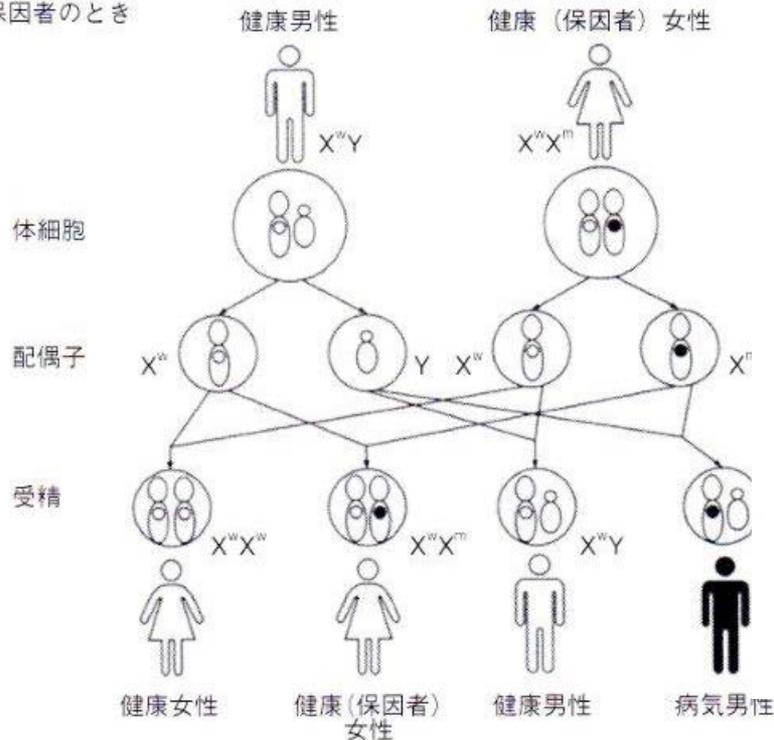
男性は発症, 女性は保因者~発症まで幅

原因遺伝子は, 罹患男性から娘すべてに受け継がれる

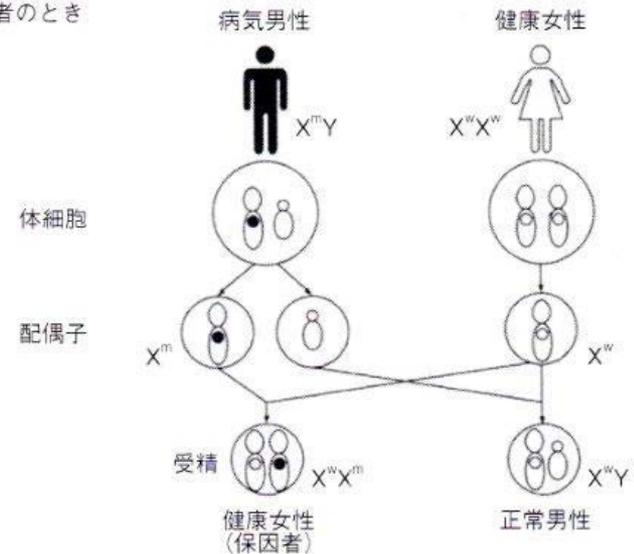
罹患男性から息子には受け継がれない

原因遺伝子は 女性保因者を介して受け継がれることがある

A. 母が保因者のとき



B. 父が患者のとき



X^w : 正常対立遺伝子をもった X 染色体
 X^m : 劣性変異対立遺伝子をもった X 染色体

トリプレットリピート病

遺伝子内に3(3~5)塩基反復配列が正常範囲を超えて伸長

A:アデニン, G:グアニン, C:シトシン, T:チミン

機能獲得

反復配列の伸長によって, タンパク質やRNAが新しい機能を獲得し発症

機能喪失

反復配列の伸長によって, タンパク質の機能が喪失され発症

発症メカニズム	疾患名	遺伝形式	遺伝子	遺伝子座	不安定部位	反復配列	発症回数
タンパク質の 機能獲得	脊髄小脳変性症 1 型	AD	<i>ATXN1</i>	6p23	Coding region	(CAG) _n	39 ~ 82
	脊髄小脳変性症 2 型	AD	<i>ATXN2</i>	12q24.1	Coding region	(CAG) _n	32 ~
	脊髄小脳変性症 3 型	AD	<i>ATXN3</i>	14q24.3-q31	Coding region	(CAG) _n	52 ~ 86
	脊髄小脳変性症 6 型	AD	<i>CACNA1A</i>	19p13	Coding region	(CAG) _n	20 ~ 33
	脊髄小脳変性症 7 型	AD	<i>ATXN7</i>	3p21.1-p12	Coding region	(CAG) _n	36 ~ 40
	脊髄小脳変性症 17 型	AD	<i>TBP</i>	6q27	Coding region	(CAA/CAG) _n	49 ~
	歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症	AD	<i>ATN1</i>	12p13	Coding region	(CAG) _n	48 ~
	球脊髄性筋萎縮症	XR	<i>AR</i>	Xq13-21	Coding region	(CAG) _n	38 ~
	眼咽頭型筋ジストロフィ	AD	<i>PABPN1</i>	14q11.2-q13	Coding region	(GCN) _n	12 ~ 17
		XR	<i>PABPN1</i>	14q11.2-q13	Coding region	(GCN) _n	11
ハンチントン病	AD	<i>HTT</i>	4p16.3	Coding region	(CAG) _n	40 ~	
RNA の 機能獲得	筋強直性ジストロフィ 1 型	AD	<i>DMPK</i>	19q13.2-q13.3	3'UTR	(CTG) _n	50 ~
	筋強直性ジストロフィ 2 型	AD	<i>ZNF9</i>	3q13.3-q24	Intron 1	(CCTG) _n	75 ~
タンパク質の 機能喪失	脆弱 X 症候群	XR	<i>FMR1</i>	Xq27.3	5'UTR	(CGG) _n	~ 200
	フリードライヒ運動失調症	AR	<i>FXN</i>	9q13-21.1	Intron 1	(GAA) _n	100 ~ 1200

トリプレットリピート病

表現促進現象

反復回数が多いほど、発症年齢が早く、病状も重くなり、病気の進行が早くなる傾向
トリプレットリピート病では、継代によって反復回数が増大することがある

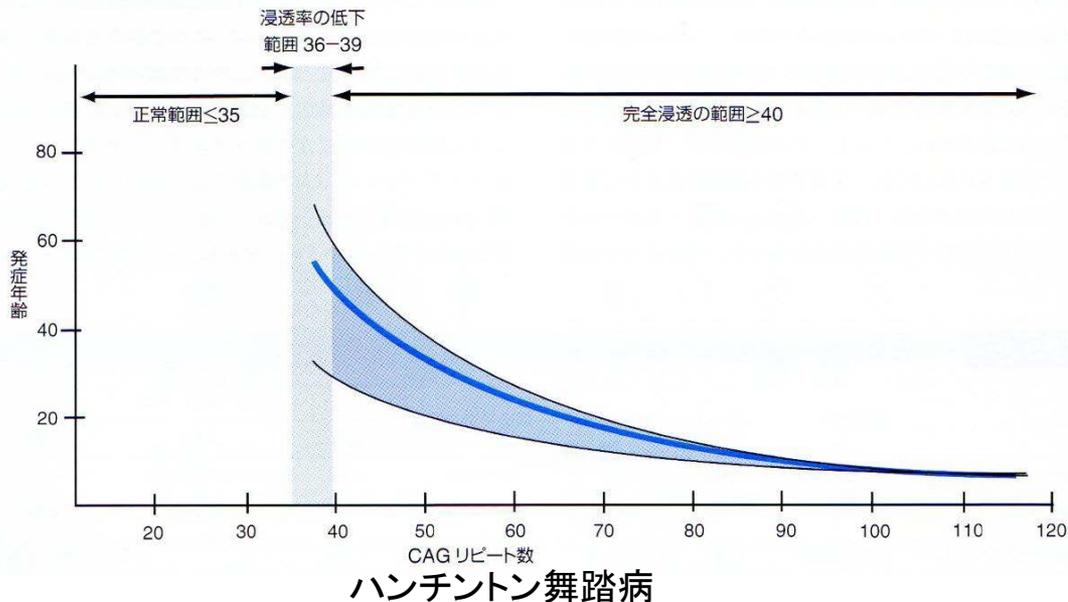
親遺伝バイアス

ハンチントン舞踏病 CAGリピート

父親からの変異アレルの伝達で反復回数が顕著に増大する傾向

筋強直性ジストロフィー CTGリピート

母親からの変異アレルの伝達で反復回数が顕著に増大する傾向



筋強直性ジストロフィー

ミトコンドリア遺伝

受精卵

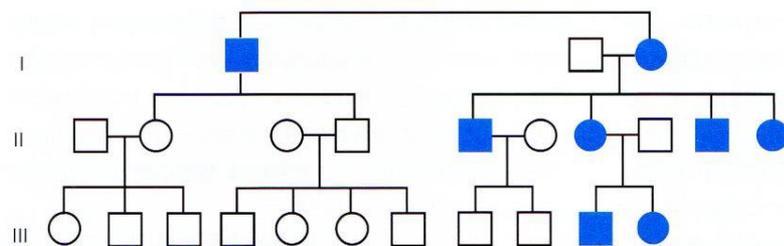
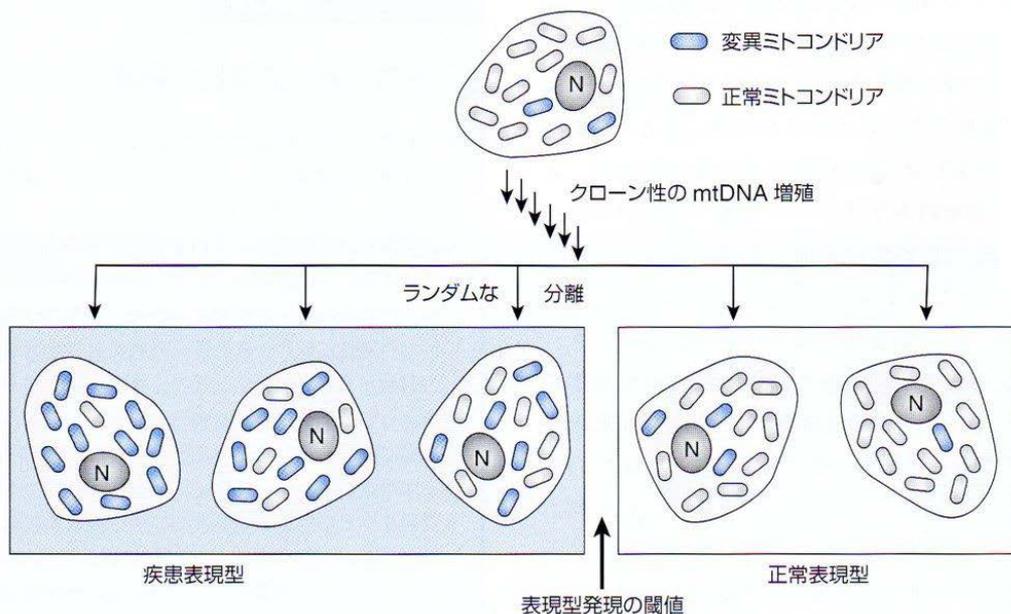
ミトコンドリア すべて母由来 (少量の精子由来は排除される)

ミトコンドリアDNA情報は母由来, 父方情報は伝わらない → 母系遺伝

ヘテロプラスミー

細胞ごと, 組織ごとに変異型ミトコンドリアが含まれる割合が異なる

機能不全は変異ミトコンドリアの割合が閾値レベルを超えたときに生じる



母を経由して変異が受け継がれる