

2021 天使病院 遺伝セミナー3
2021 07 01

メンデル遺伝学

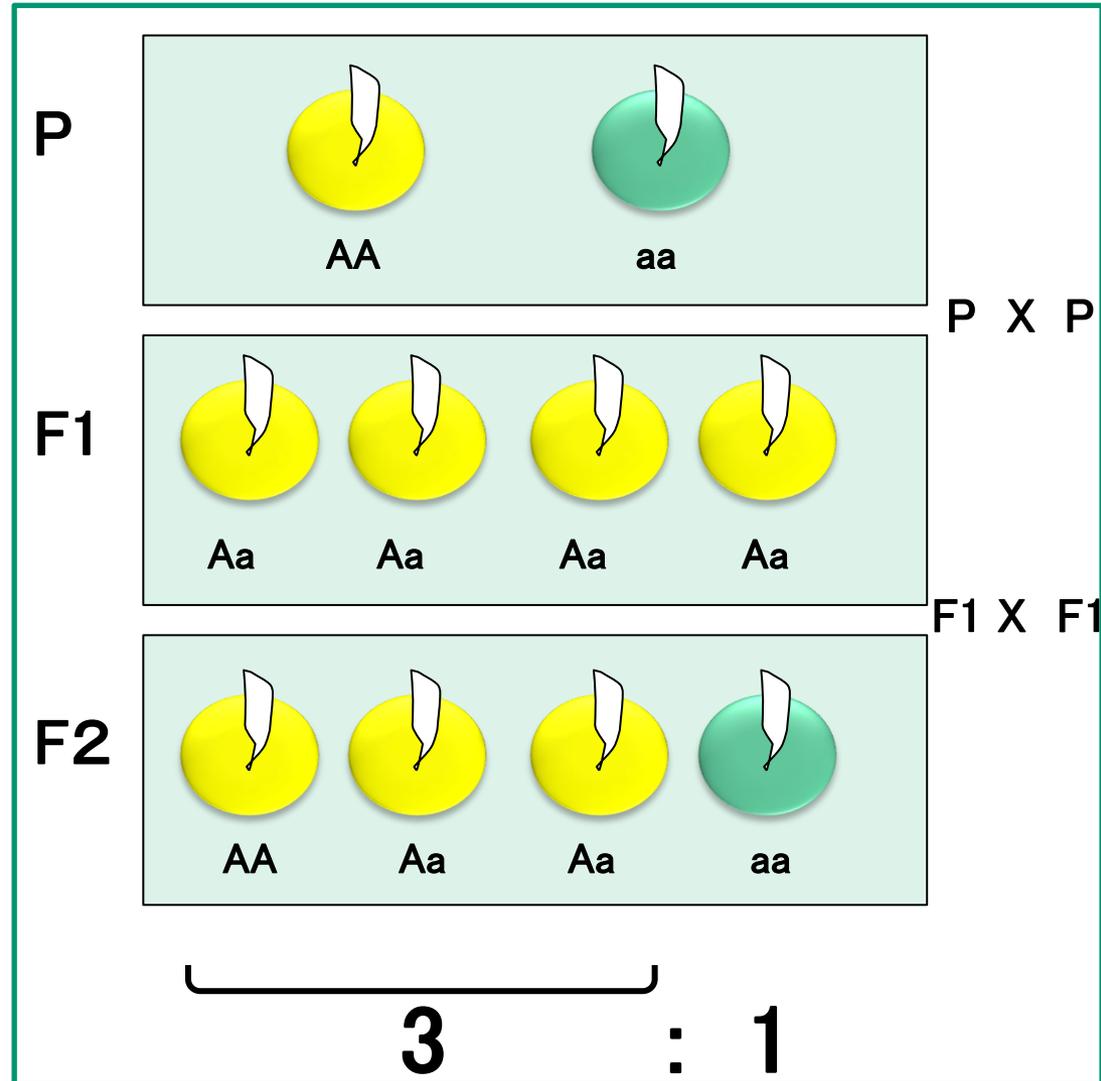


目次

- **メンデルの遺伝の法則**
- **メンデルの遺伝学の用語**
- **遺伝子とは何か**
- **遺伝子と形質の関係**
- **常染色体優性遺伝病の一般原則**
- **常染色体優性遺伝病を柔軟に理解する**
- **特殊な遺伝病**
- **常染色体劣性遺伝病の一般原則**
- **常染色体劣性遺伝病の一般原則**
- **X連鎖優性遺伝病の一般原則**
- **X連鎖優性遺伝病を理解するために**
- **X連鎖劣性遺伝病の一般原則**
- **Y連鎖遺伝病の一般原則**
- **生殖適応度と突然変異**
- **遺伝的異質性・アレル異質性・表現型異質性**
- **様々なゲノム多型**
- **メンデル遺伝病と思われる患者を診たら**
- **メンデル遺伝病の遺伝形式推定のヒント**

メンデルの遺伝の法則

- **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; 対立遺伝子は配偶子に1コピーずつ分配される
- **独立の法則** 異なった表現型は独立して伝達されること



メンデルの遺伝学の用語

形質 客観的に評価できる特徴のこと

表現型 個体に現れる特徴

遺伝子 世代を超えて受け継がれる形質を規定する情報の単位

対立遺伝子(アレル) 2コピーある相同遺伝子の各々

遺伝子型 個体や細胞の全体あるいは一部の対立遺伝子構成

野生型 集団の標準的あるいは大多数の表現型や遺伝子型

変異型 標準から逸脱した表現型を示すもの

ホモ接合 同一アレルのペア

ヘテロ接合 差異のあるアレルのペア

ヘミ接合 対立遺伝子を欠く状態

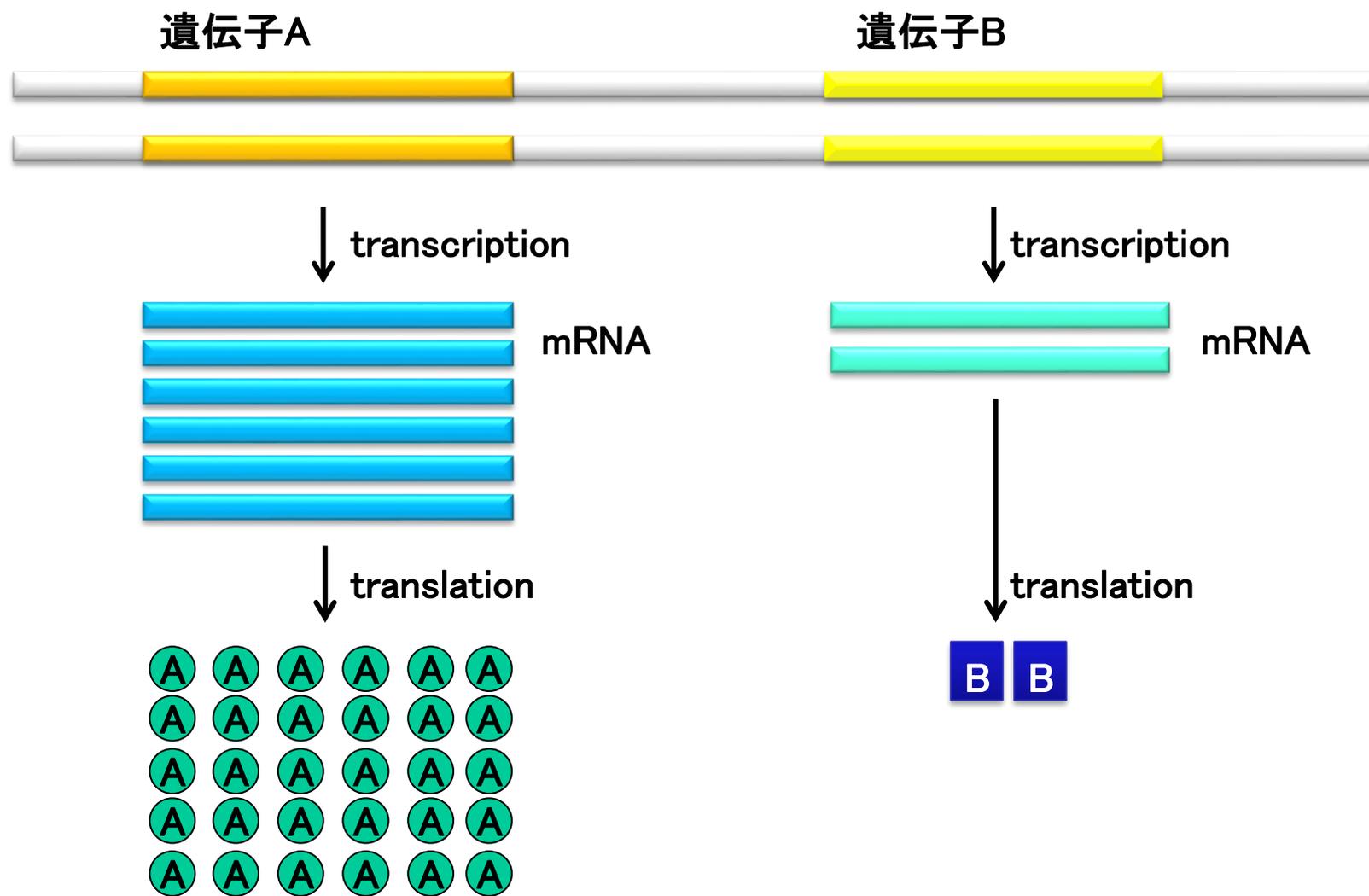
遺伝子とは何か

- 細胞から細胞へ，親から子に受け継がれる形質を左右する物質
- 核酸(RNAあるいはDNA)上の塩基配列によって規定される情報
- ヒトのような高等生物では染色体の2本鎖DNA分子の中に散在する領域に各々の遺伝情報が保存される.
- 転写されたRNA分子そのものが生物学的活性を持つ分子として働いたり，転写されたRNA分子をメッセンジャーとして，ポリペプチドに翻訳し，機能するタンパクを産生する.

遺伝子と形質の関係

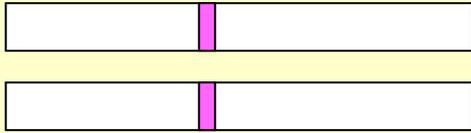
- 遺伝子は必要な時に、必要な細胞で転写され、発現する（RNAやタンパクを産生する）
- 遺伝子に異常があると正常な発現が妨げられる
 - 1) 遺伝子産物が合成されない、合成が低下する
 - 2) 遺伝子産物が過剰に合成される
 - 3) 異常な構造を持った遺伝子産物が合成される
機能喪失・機能獲得・優性阻害
- 二倍体個体では常染色体上にある遺伝子は、2コピーあり(対立遺伝子)それぞれのアレルが発現する.
- 一般的に2コピーのアレル発現の総和が形質を規定する.
- 形質には、連続形質(低身長, 高血圧など)と悉無形質(口蓋裂, 股関節脱臼など)がある.

遺伝子は様々な程度に発現する

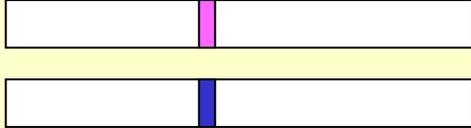


遺伝子の接合様式

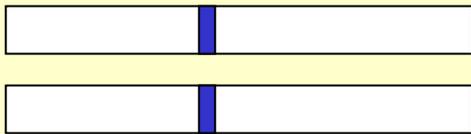
野生型ホモ接合



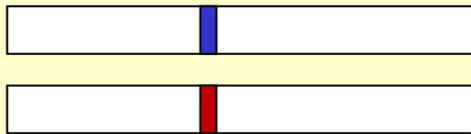
野生型と変異型のヘテロ接合



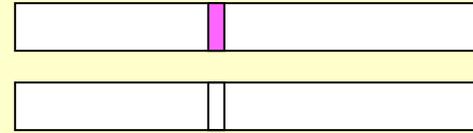
劣性ホモ接合



複合ヘテロ接合



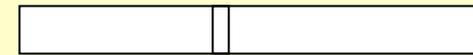
ヘミ接合



ヘミ接合

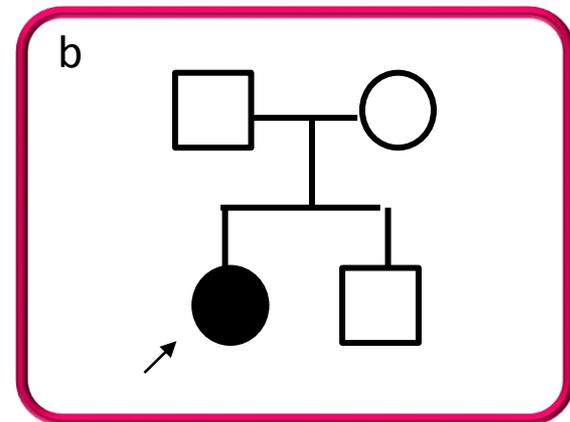
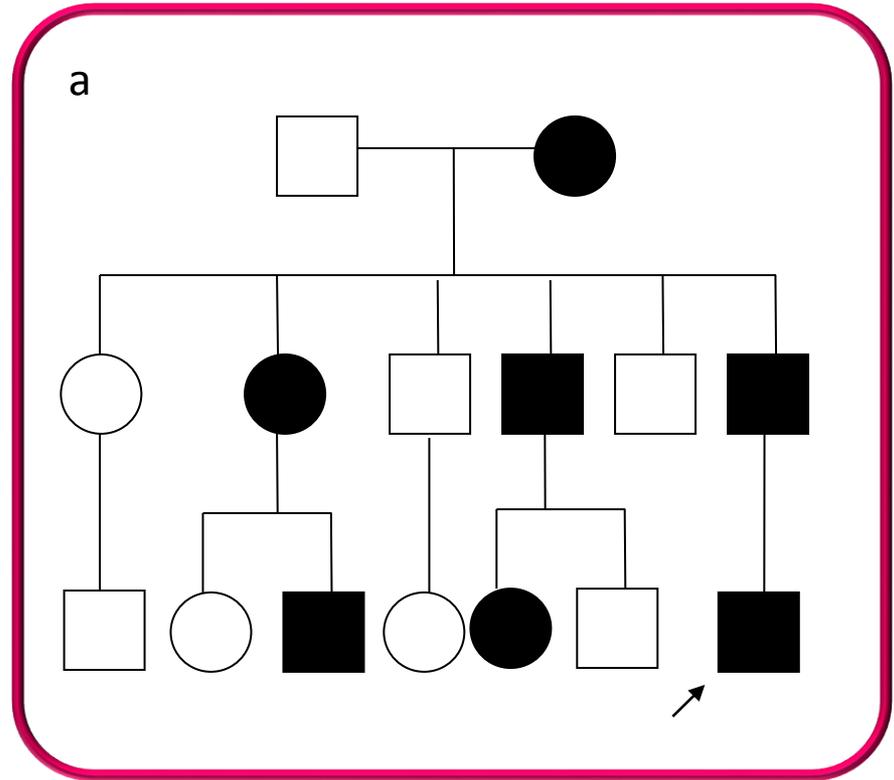


ナリ接合



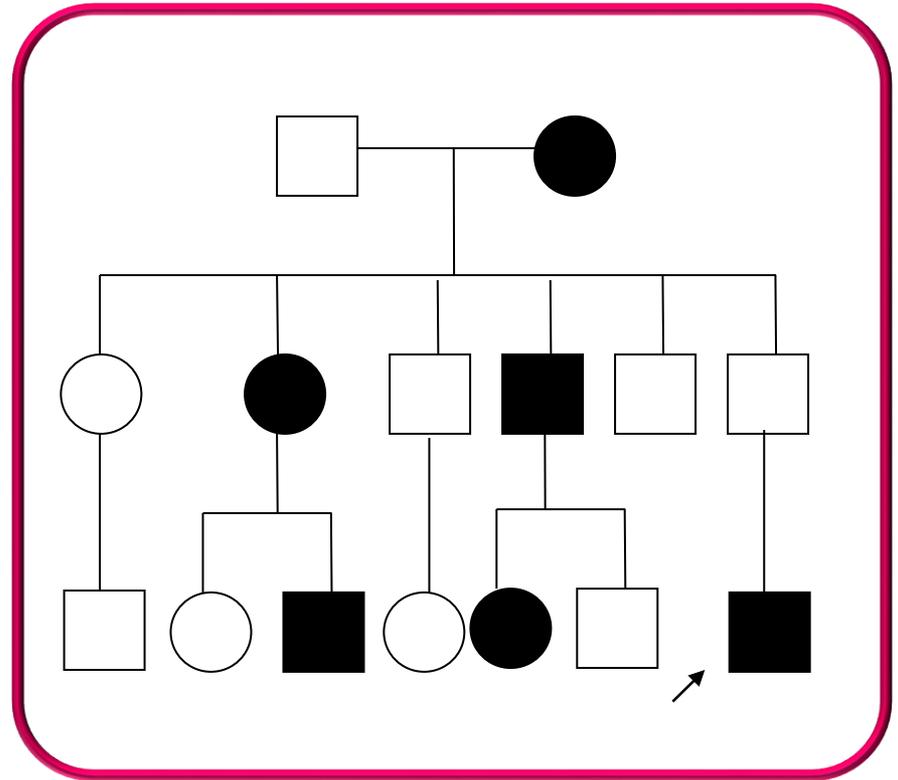
常染色体優性遺伝病の一般原則

- ヘテロ接合体が発症.
- 罹患者は世代から世代へと連続して存在 (a)
- 罹患者の性比は1 (a)
- 分離比 (再発危険率) は0.5 (a)
- 散発例 (b) は生殖適応度が低い場合に多くみられ, 父親の生殖細胞におこる新規突然変異に由来する.
- 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)
- 新生突然変異率ほとんどが父の生殖細胞で発生. 加齢と相関.



常染色体優性遺伝病を柔軟に理解する

- **浸透率**: 変異アレルAを持ちながらその異常表現型がみられない割合, 不完全浸透あるいは浸透率が低いと表現. (図)
- **表現度**: 症状の軽重
- **中間遺伝**: 変異アレルの表現効果が加算的な場合 すなわち $AA > Aa > aa$
- **共優性遺伝**: アレル双方の形質が優劣なく共に発現される場合
例 ABO血液型
- **多面発現**: 遺伝子が複数の組織で発現し, 多彩な表現型を惹起すること. 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.



特殊な遺伝病

- 条件付き遺伝:

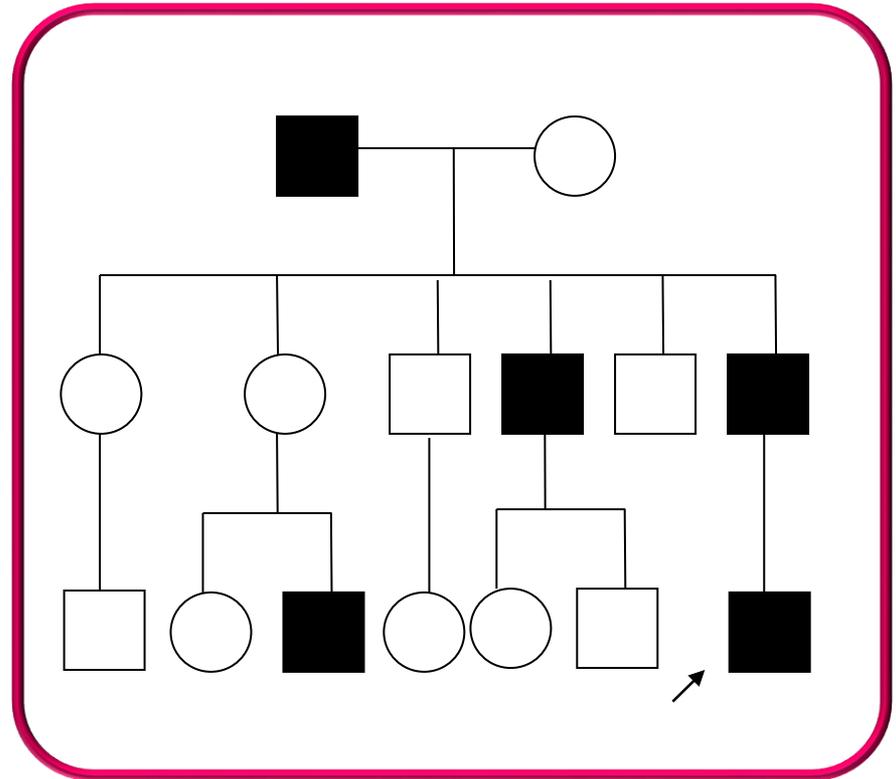
- 1 従性遺伝: 変異アレルDを持つ人が男性の場合発症する(若禿). X連鎖劣性遺伝と異なり男一男伝達がある。(右図)

- 2 2遺伝子遺伝: AとBの二つの遺伝子変異が個体で重複した場合のみ発症する。

- 例 ALDH2とADH5の遺伝子変異による2つの遺伝子産物の機能喪失でAMeD症候群

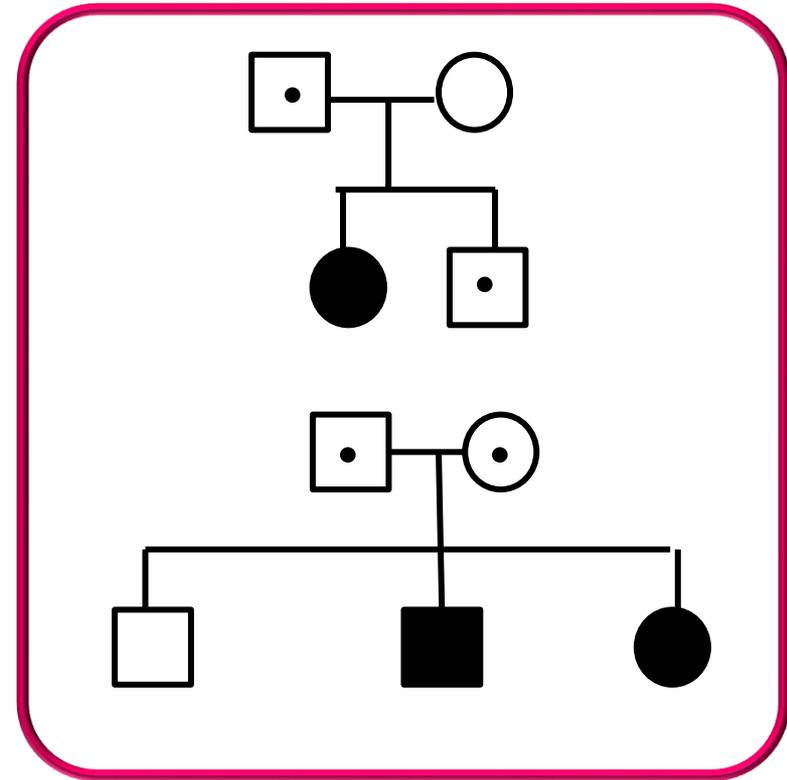
- (aplastic Anemia, Mental retardation, and Dwarfism)

- トリプレットリピート病: Huntington 舞踏病や筋緊張性ジストロフィーが代表疾患. 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がみられる。



常染色体劣性遺伝病の一般原則

- 変異型ホモ接合体が発症.
- 罹患者の性比は1
- ヘテロ接合体は非罹患者で保因者
- 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.
- 罹患者の両親は共にヘテロ保因者であることが一般的. 血族結婚の場合がある.
- 分離比は0.25



常染色体劣性遺伝病を理解するために

- **近親婚**: 常染色体劣性遺伝病家系ではいとこ婚が多い。
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とされている.
- **複合ヘテロ接合**: 非血族結婚の子どもの場合異種の劣性アレルのヘテロ接合による発症がある(劣性という意味ではホモ接合だが). 紛らわしいが, Hurler症候群(MPSIH)の遺伝子とScheie症候群(MPSIS)の遺伝子は互いにallelicである. MPSIHの変異遺伝子とMPSISの変異遺伝子をヘテロで持つ場合も複合ヘテロ接合体とよぶ.
- **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.
- **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間での交配.
- **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

近親婚の影響

ホモ接合体の頻度が増す:任意交配に比べ, $1 + (p / q) F$ 倍増す.
 (p 優性遺伝子頻度, q 劣性遺伝子頻度, F 近交系数)

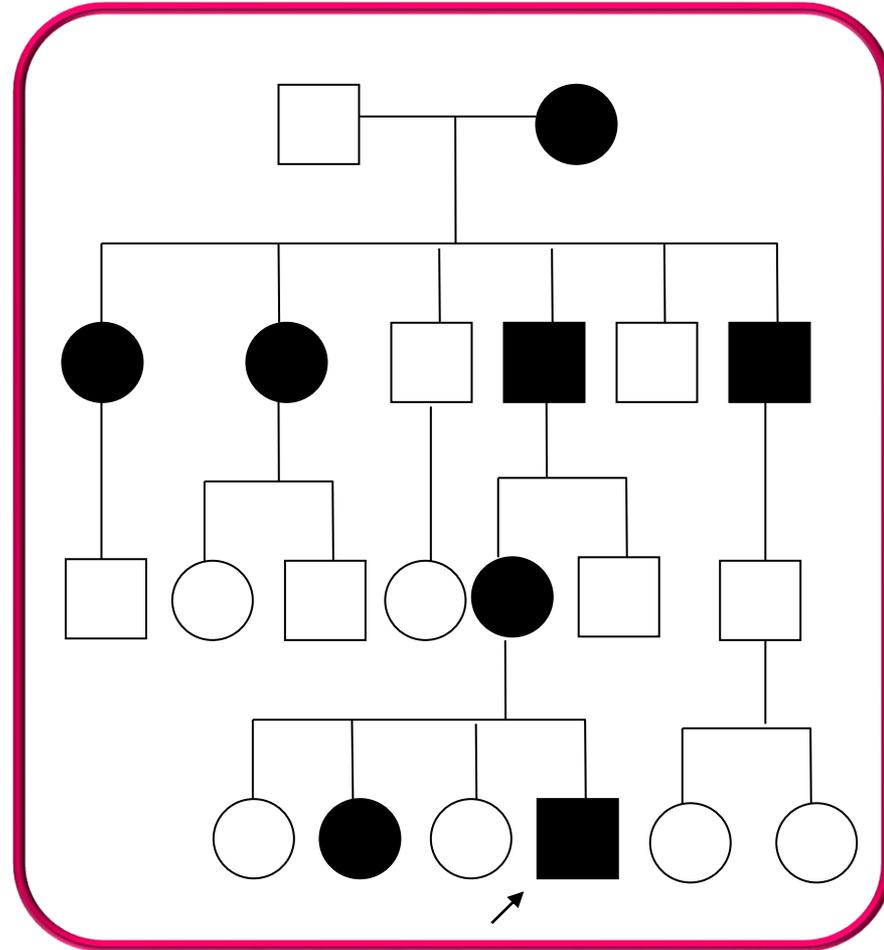
常染色体劣性遺伝病	いとこ婚から生まれた割合(%)	発表
フェニルケトン尿症	33	1966
色素性乾皮症	31-40	1977, 1949
全身白皮症	51	1981
Wilson病	33-55	1981,1965

国	調査年	母集団人口	いとこ婚率
日本	1950	213,148	5.39
日本	1967-72	1,967	0.86
インド	1950-	26,042	24.58
イスラエル	1955-	11,424	5.22
フランス	1956-58	530,000	0.22
イタリア	1956-60	1,646,612	0.77
米国	1958	133,228	0.11

近親婚	近交系数F
いとこ婚	1 / 16
またいとこ婚	1 / 64
いとこ半婚	1 / 32
二重いとこ婚	1 / 8

X連鎖優性遺伝病の一般原則

- ・ 変異遺伝子はX染色体にある
- ・ 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.
- ・ ヘミ男性の娘は全て患者で, 男児は非罹患(男-男伝達はない)
- ・ 女性患者は症状が軽い. 逆に男性患者では致死となることもある.(Goltz症候群, 色素失調症, Rett症候群)
- ・ 生命予後/生殖適応性のよい疾患では女性患者は男性患者の2倍(X連鎖性低リン血症)

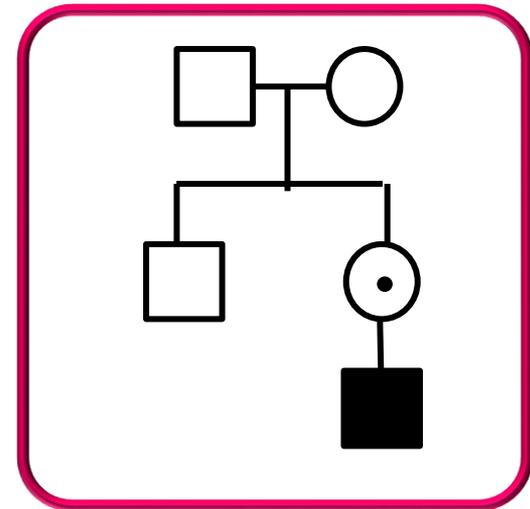
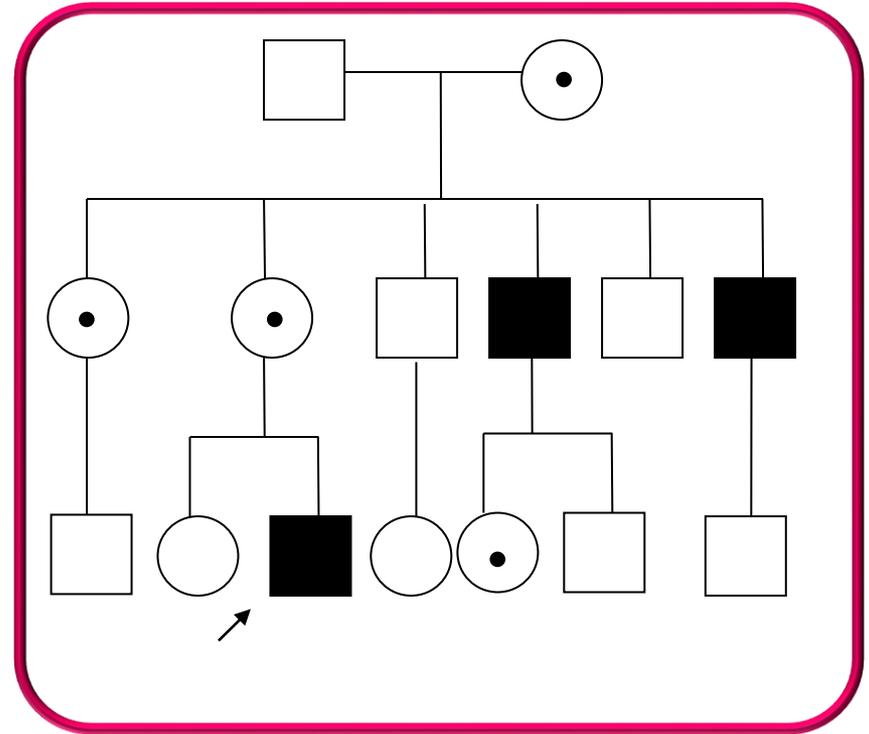


X連鎖優性遺伝病を理解するために

- **Lyonization**: 女性のX染色体は一方が細胞ごとにアトランダムに不活化される。従ってX染色体の機能について言えば女性は全てモザイクである。
- **pseudo-autosomal region PAR 偽常染色体領域**: 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がある。
- **Pseudo-autosomal inheritance 偽常染色体遺伝**: 異軟骨骨症 (dyschondrosteosis) はXp末端部のPARに座位するSHOXが原因遺伝子。X染色体上に遺伝子座があるのでその意味ではX連鎖優性遺伝 (XLD) だが男一男伝達がある。SHOX遺伝子はPARにあるためX不活化を受けない。だからこの疾患では低身長があり、同じ理由でTurner症候群罹患者はSHOXを1コピーしか有せず低身長となる。

X連鎖劣性遺伝病の一般原則

- 変異アレルのヘミ男性のみが発症.
- 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.
- 罹患男性の娘は全員保因者で, 息子は非罹患 (分離比 0).
- 保因者女性の息子の半分が罹患. 娘の半分が保因者 (分離比 0.25)
- **RF(後述)**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.
- 母の生殖細胞のモザイクでおこる場合もある.

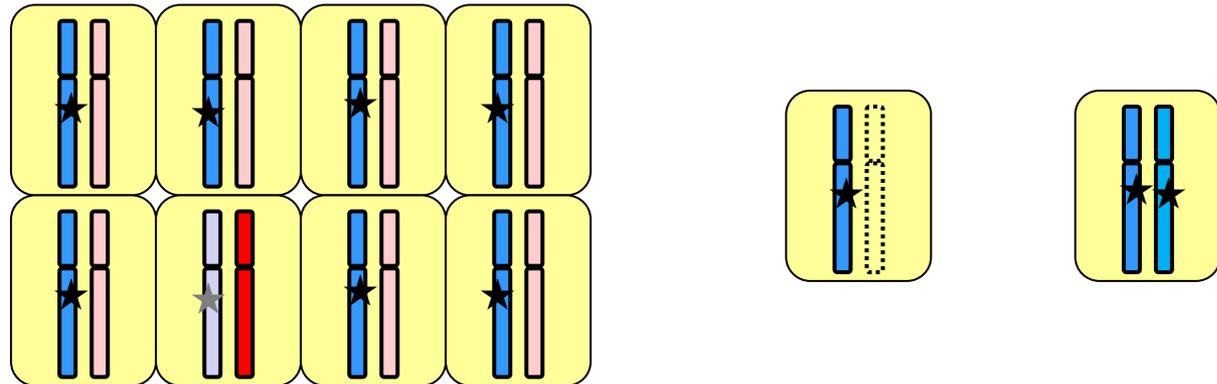


- X連鎖劣性疾患のヘテロ女性の中には発症するものある。(DMDあるいは血友病Aなど)

X不活化の片寄り

unmasking: XOで変異アレルのヘミ

X染色体の片親性ダイソミー



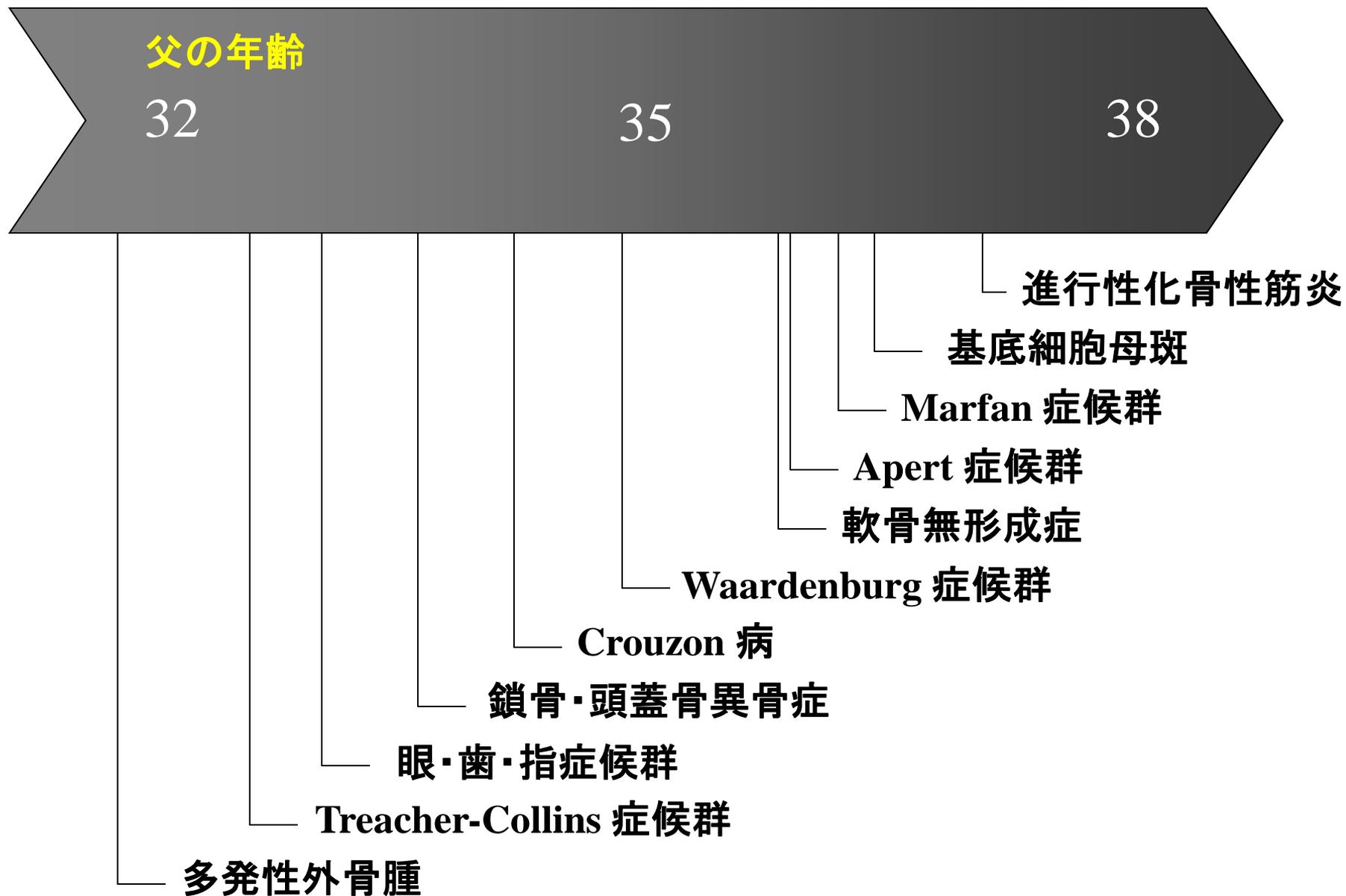
Y連鎖遺伝病の一般原則

- Y染色体上に局在する遺伝子(27個あり).
- 男性一男性伝達.

生殖適応度と突然変異

- 生殖適応度 (RF) Reproductive fitness : 予後不良な重症疾患, 精神遅滞, 重大な心身障害は生殖適応度が低い. すなわち子孫を残すチャンスが少ない.
- 生殖適応度の低い疾患: 軟骨無形成症, Duchenne型筋ジストロフィー症
- 生殖適応度の高い疾患: ハンチントン舞踏病
- RFの低い遺伝性疾患では変異遺伝子は伝達されることなく集団から消失するので, 一定の発生率は新生突然変異によって維持される. すなわち遺伝性疾患の生殖適応度と突然変異率の間には逆相関がある.
- 新生突然変異の頻度は, 1世代, 1配偶子, 1遺伝子あたり平均 $1 / 100,000$ で, 圧倒的に男性由来 (精子形成時) で加齢とともに増加する.

常染色体優性遺伝病の散发例の父年齢



•Jones KL et al.: J Pediatr 86:84, 1975

種々の変異遺伝子の推定突然変異率

$\times 10^{-5}$

10

1

0.1

Duchenne型進行性筋ジストロフィー	4.0 - 9.5
軟骨無形成症	4.5 - 6.0
血友病A	3.2 - 5.7
多発性大腸ポリープ症	1.0 - 3.0
Pelger白血球核異常	1.1 - 1.4
骨形成不全症	0.7 - 1.3
Pringle病	0.8 - 1.2
Laber病	1.1
多発性外骨腫	0.6 - 0.9
網膜芽細胞種	0.6 - 0.8
Marfan症候群	0.6
Huntington病	0.07 - 0.54
無眼球症	0.5
Waardenburg症候群	0.4
無虹彩症	0.3
血友病B	0.2 - 0.3
筋緊張性ジストロフィー	0.08 - 0.16

遺传的異質性・アレル異質性・表現型異質性

- 遺传的異質性(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

メンデル遺伝病のまとめ

メンデル遺伝病 = 単一遺伝子病

そうはいつでも、それは原則であり、
現実はもっと例外だらけ。

変異と多型

多型と表現型の收拾のつかない混乱

用語や定義に押し込めず、実際に起
こっていることを柔軟に受け止め、原
則や本質を理解することが重要



様々なゲノム多型 (polymorphism)

多型: ゲノム配列の様々なバリエーションで表現型に影響せず, 集団で保存される

- ・ **スニップ** SNP single nucleotide polymorphism
1塩基の差異.
ヒトでは1,000 bpに1つの割合で存在.
全ゲノム中に150万個あり, その位置も確定している.
- ・ **マイクロサテライト**
STR (short tandem repeat): CA など2-4塩基の反復
2-10回程度の反復する領域
- ・ **ミニサテライト**
VNTR (variable number tandem repeat)
20-500塩基の単位配列が様々な回数反復する領域



8000 m超全14座完全無酸素登頂

七大陸最高峰登頂

アイガー北壁10時間で登頂

グリーンランド、南極大陸、ゴビ砂漠、タクラマカン砂漠横断

Reinhold Messner

ACE/ ID polymorphism

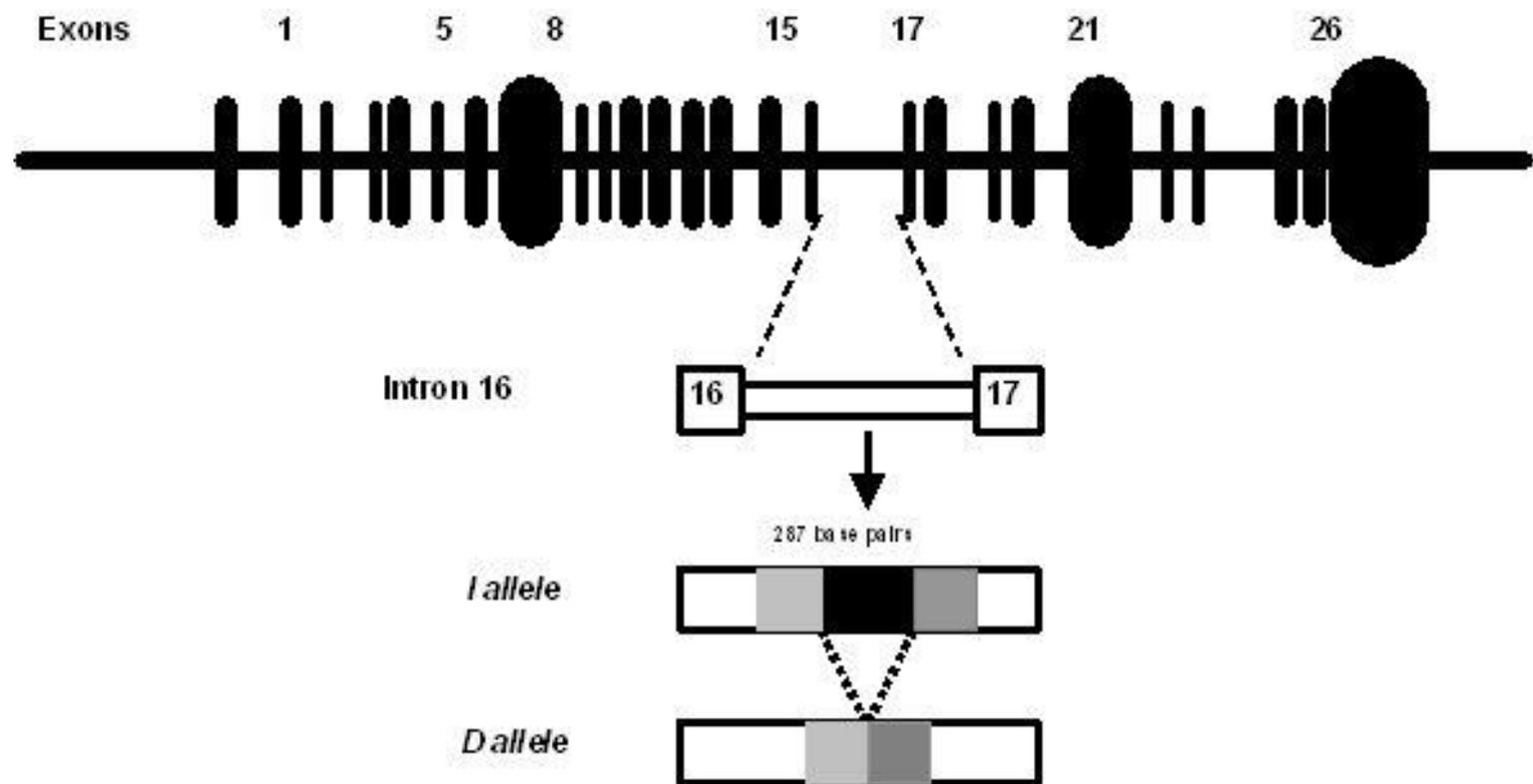


Figure 2 | Schematic diagram of the ACE gene

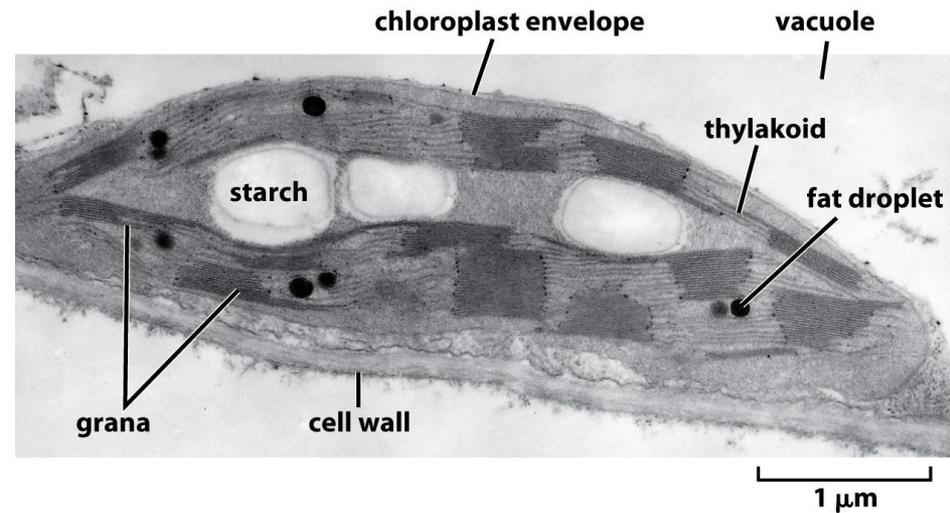
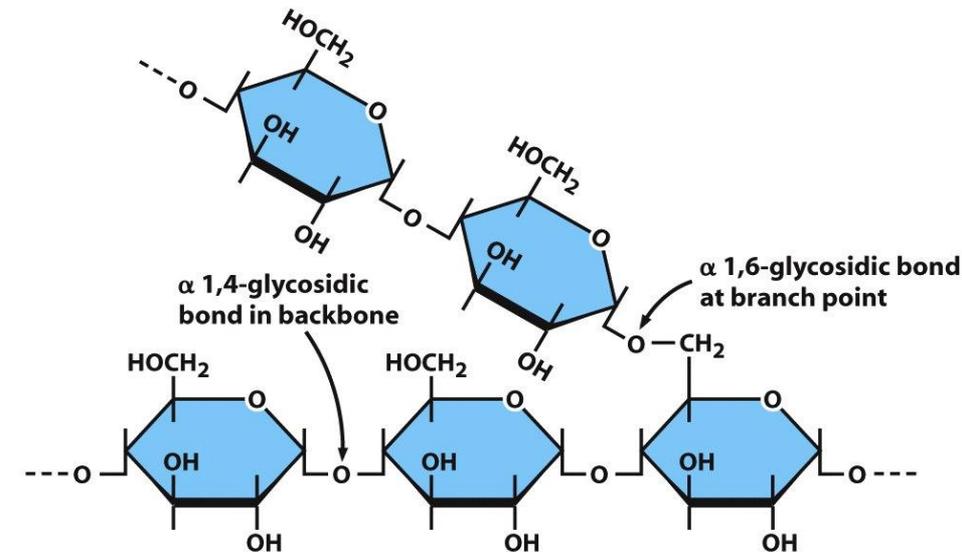
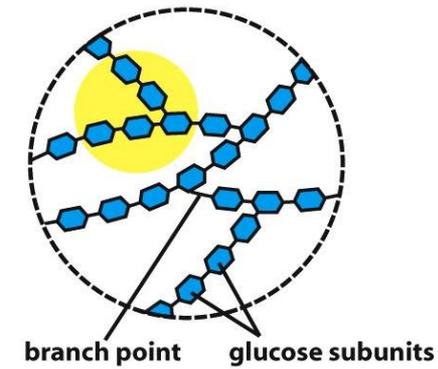
The human *ACE* gene is located on chromosome 17q23 and includes 26 exons. The insertion/deletion polymorphism is located in intron 16 and consists of a 287 base pair sequence which is either present (insertion) or absent (deletion). Mean ACE activity in DD homozygotes is approximately twofold higher than in II homozygotes [25].

ACE遺伝子: アンジオテンシン変換酵素(ACE)

- 第16イントロンに287bpのAlu反復配列の挿入があるI allele とそれがない D allele からなる多型がある.
- D allele ではACEの血中レベルがI allele に比べ高くなる.
- 無酸素登頂に成功した登山家は, 全員がIIもしくはIDであり, DDはいなかった.
- I allele を持つ人ほど持久力が高い傾向.
- ACEは血管内皮細胞の細胞膜にあって血中のアンジオテンシンIをアンジオテンシンIIへと変換する. アンジオテンシンIIは平滑筋を収縮させ, 動脈の内径を狭めさせる.
- I allele を持つ人は動脈の内径が広く保たれやすいため筋肉への栄養供給に優れており, 結果として持久力が高まる.

ポンペ病を知っていますか？

- 遺伝性 acid α -glucosidase 欠損症
- 糖原病 II 型: glycogen storage disease
- ライゾゾーム病: lysosome storage disease
- 代謝性ミオパチー
乳児型
小児型・成人型

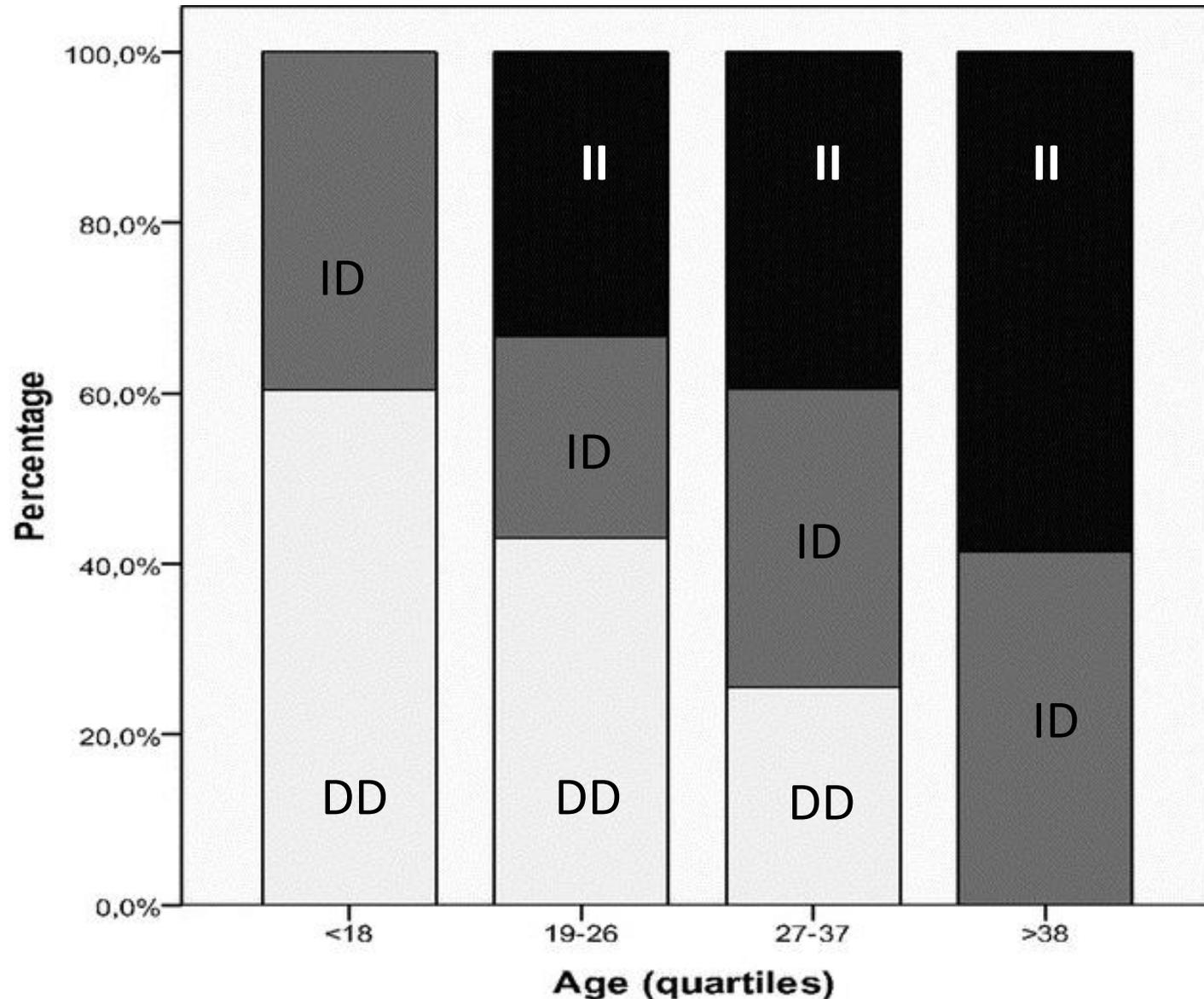


ポンペ病の2病型

	乳児型	小児型・成人型(遅発型)
特徴	乳児期発症:急速に進行し死亡	乳児期後期~60歳代で発症 緩徐に進行
臨床 症状	筋緊張低下による運動発達遅滞 哺乳困難・発育不全 肝腫大	近位筋力低下 早朝の頭痛
心肺 機能	心筋症	呼吸機能の低下
特異的 検査	リンパ球あるいは生検筋・培養繊維芽細胞によるGAA酵素活性測定 正常対象の1%以下 筋生検による病理検査 遺伝子検査	正常対象の2-40%
鑑別 疾患	Werdnig Hoffmann 病 甲状腺機能低下症 心内膜線維弾性症 先天性筋ジストロフィー	肢帯型筋ジストロフィー ベッカー型筋ジストロフィー 重症筋無力症 多発筋炎/皮膚筋炎 ミトコンドリアミオパチー

ACE genotype and age of onset of late-onset Pompe disease

De Filippi et al. *Genetics in Medicine* (2010) 12, 206–211;



ACE genotype and clinical phenotype of late-onset Pompe disease

De Filippi et al. *Genetics in Medicine* (2010) **12**, 206–211;

general population

II genotype	ID genotype	DD genotype
16 %	47 %	37 %

late-onset Pompe disease, aged 44.6 +/- 19.8 years

	II genotype	ID genotype	DD genotype
mean age	NSD		
disease duration	NSD		
earlier onset			p = 0.041
higher CK			p = 0.024
muscle pain			p = 0.014
disease progression			p = 0.037



遺伝子変異の表現の差異： 優性も劣性も無関係

- 表現型の差異や多様性は一つの遺伝子に起こる変異が現す異なる効果の結果である場合がある。
- 表現型の差異あるいは多様性は複数の遺伝的素因により修飾される。
- その上で偶発的要素や環境要因が関与する。

メンデル遺伝病と思われる患者を診たら

1. 遺伝性の疾患ではないかと疑う
2. 表現型(生化学検査や画像検査などを含む)を見極め臨床診断を付ける
3. 家族歴を聴取し, 家系図を記載. 両親の年齢・血族結婚も聞き逃さない.
4. 家系内に罹患者がいれば, 遺伝性を検討し, それを考慮した診断を付ける. (メンデル遺伝病か? 多因子疾患・感染症・染色体異常症・ミトコンドリア遺伝病・エピゲノム疾患を除外できるか?)
5. 家系内に患者がいなければ, 優性疾患の散发例, あるいは劣性疾患の孤発例の可能性がある.
6. 診断がつかなければ, ゲノム検査(染色体検査, 標的遺伝子検査, 網羅的遺伝子検査)を行う.
7. 生殖適応度を判断し, それに応じた遺伝相談を行う.

メンデル遺伝病の遺伝形式推定のヒント

1. 家系内に複数の患者がいて、男女ともに罹患し罹患者の親も罹患者 ➡ AD (XLD)
2. 同胞に複数例発症、両親は健常 ➡ AR (XLR, XLD あるいは浸透率の低いAD)
3. 男性のみ罹患 男-男伝達がある ➡ 従性遺伝
4. 男性のみ罹患 男-男伝達がない ➡ XLR
5. 散発例 ➡ AD AR XLD XLR

正確な臨床診断あるいは遺伝子診断が重要
常に例外を念頭において慎重に判断する