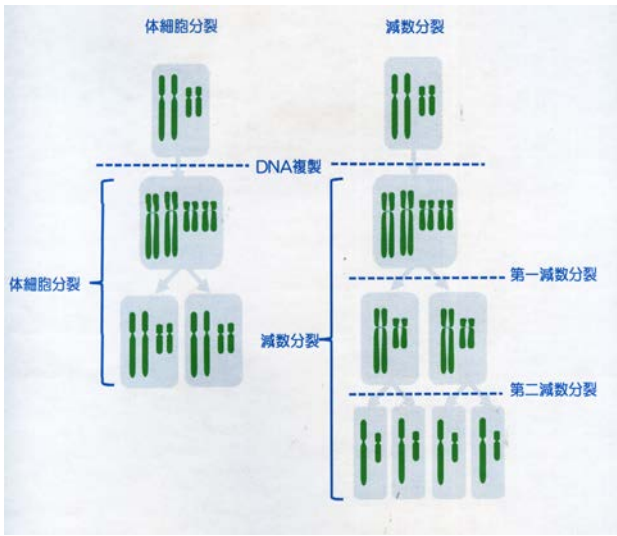


この内容は遺伝相談に代わるものではありません
遺 伝 の は な し 24

I. 細胞の分裂



ヒトは 60 兆もの細胞からなり、細胞分裂を繰り返しています。

細胞分裂には、A.体細胞分裂と B.減数分裂(成熟分裂ともいわれます) があります。

A. 体細胞分裂は多くの細胞にみられ、分裂の前後で染色体数は変わりません。

B. 減数分裂は精子あるいは卵子の発生過程で見られ、分裂の前後で、染色体数が半減します。また、染色体の数や形態の異常が起こります。

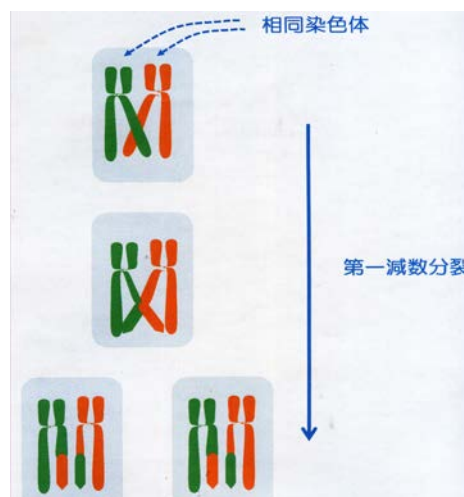
II. 減数分裂におこること

ヒトの染色体は通常 46 本(22 対の常染色体と、女性は XX,男性は XY の性染色体)で、常染色体の対の一方と性染色体の女性の X、男性の X は母親由来、常染色体の対の一方と女性の X、男性の Y は父親由来をします。細胞分裂に際して、染色体の数や形態の異常がおこることがあります。

A. 交叉(乗換)

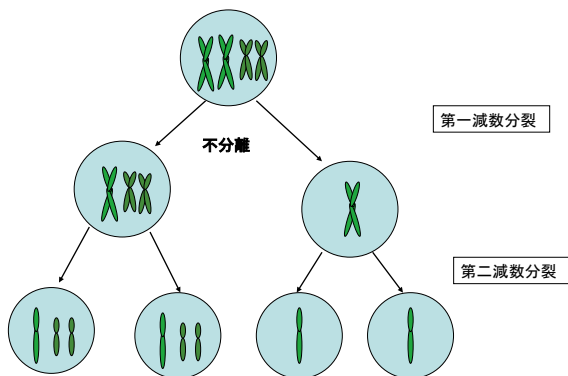
第一減数分裂相同染色体間で起こる交叉

交叉は相同染色体が互いにその一部を交換することをいいます。

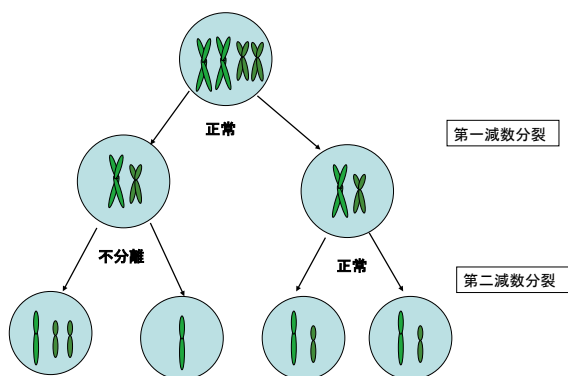


B. 不分離

2. 第一減数分裂におこった

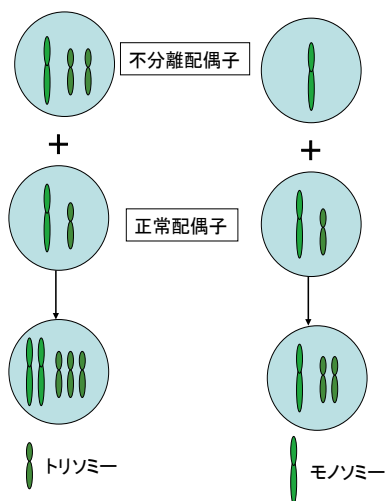


2. 第二減数分裂におこった



不分離とは染色体の分離が正しく行われなくて、娘細胞にそのまま入ってしまうこと。第一減数分裂では相同染色体に、第二減数分裂では染色分体におこります。

C. モノソミーとトリソミー



不分離配偶子と正常配偶子が受精したとき、トリソミー、モノソミーが形成されます。

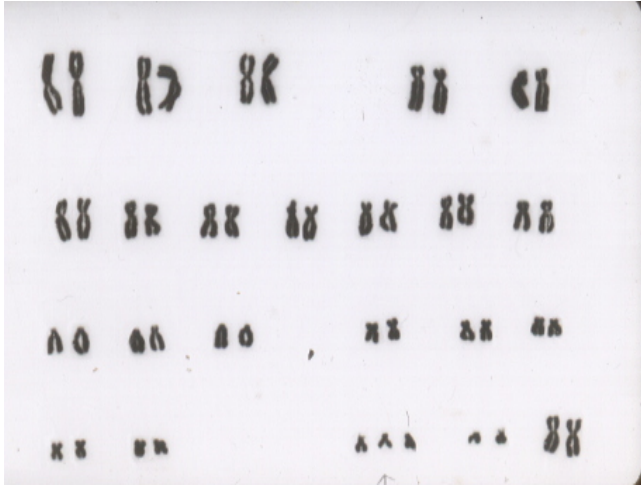
この内容は遺伝相談に代わるものではありません

遺 伝 の は な し 24

D. トリソミー

1) トリソミー21

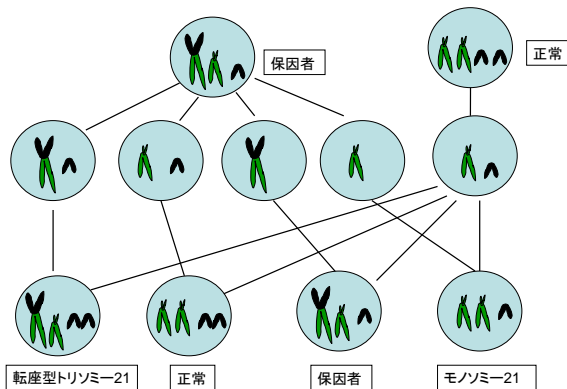
イ) 標準型トリソミー21 (47,XX(or XY),+21)



21番目の染色体が1本多く、染色体の数が47本です。標準型トリソミー21と呼ばれ、トリソミー21全体の94~95%を占めます。標準型の90%は母親由来の21番染色体の過剰によります。

この場合、母親の年齢に関係のあることが多く、高齢になるほど再発率が高くなります。

ロ) 転座型トリソミー21



余分な21番染色体が他の染色体と結合(転座)している場合、染色体数が46本でも症状が出る場合があります。両親のいずれかが保因者のことがあります。

この場合、次子は転座型トリソミー21、正常、保因者、モノソミー21(出生に到らない)の可能性がります。

転座型はトリソミー21の3~4%あります。21番と13, 14, 15, 22番などの染色体が転座することがあります。

46,XX(or XY),-14,+t(14q21q)、 46XX(or XY),-13,+t(13q21q)、

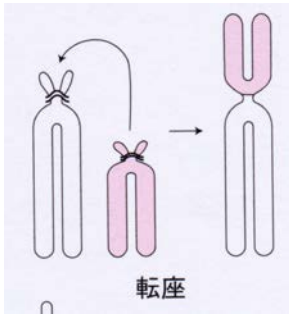
46XX(or XY),-15,+t(15q21q)、 46,XX(or XY),-22,+t(21q22q)、

この内容は遺伝相談に代わるものではありません
遺 伝 の は な し 24

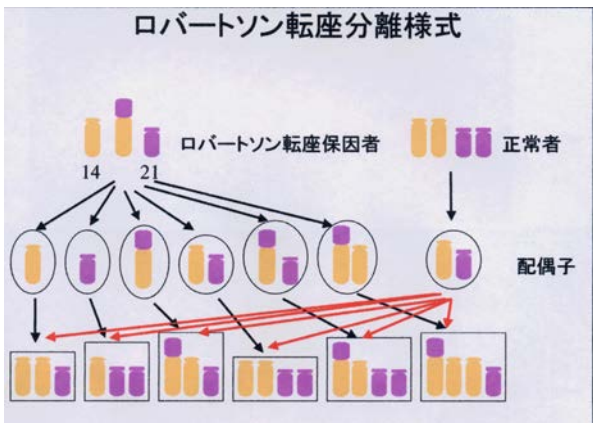
46,XX(or XY),-21,+t(21q21q) などがあります

転座型の種類、さらに由来が父親あるいは母親の違いで、こどもが正常、均衡転座、不均衡転座のいずれになるかの割合が異なります。

ロバートソン転座(着糸点融合)では、保因者は表現型に異常を示しません。

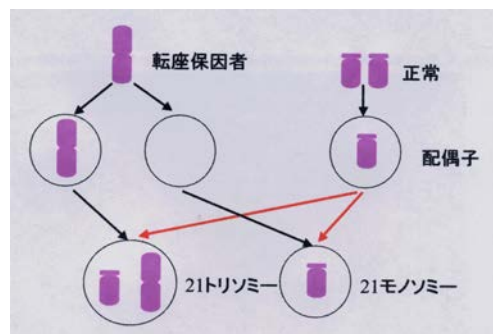
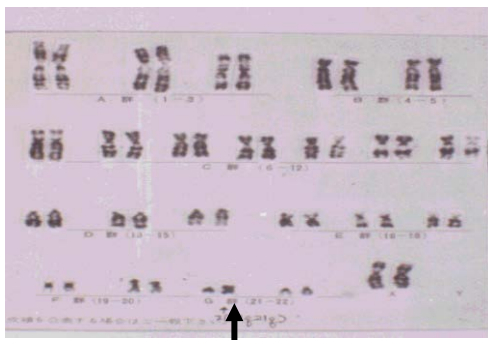


通常 13、14、15、21、22 の 2 つの異なる染色体(非同染色体)間、時に相同染色体間(21/21 転座)で、それぞれの短腕部が切断されて、動原体同士が融合してできる転座をロバートソン転座といいます。



両親のいずれかが 14 と 21 のロバートソン転座保因者の場合、こどもは正常核型、均衡転座保因者、転座型トリソミー21 のいずれかになります。モノソミー21、転座型トリソミー14、モノソミー14 は生まれてこないことが多いです。

ハ) 転座が 21 番染色体どうしである場合



46,XX(or XY),-21,+t(21q21q) 転座の場合、両親が外見正常であれば、①突然変異か、②両親のどちらかが保因者です。②の場合、次子はモノソミーで妊娠に

この内容は遺伝相談に代わるものではありません
遺 伝 の は な し 24

到りません。

この症例は突然変異でした。

(二) **モザイク型**も2%くらいあります。

男性で、正常細胞型とトリソミー21型とが混在すると46,XY/47,XY,+21のようになります。

2) トリソミー18

18番染色体が3本あります。標準型は約95%、母親の年齢が高くなると出生頻度は高くなります。

片親が均衡転座の保因者であれば同胞再発率は、高くなります。

生命予後不良が多いです。

3)

トリソミー13

13番染色体が3本あります。標準型は約75%、母親の年齢が高くなると出生頻度は高くなります。同胞再発率は約1/4000。

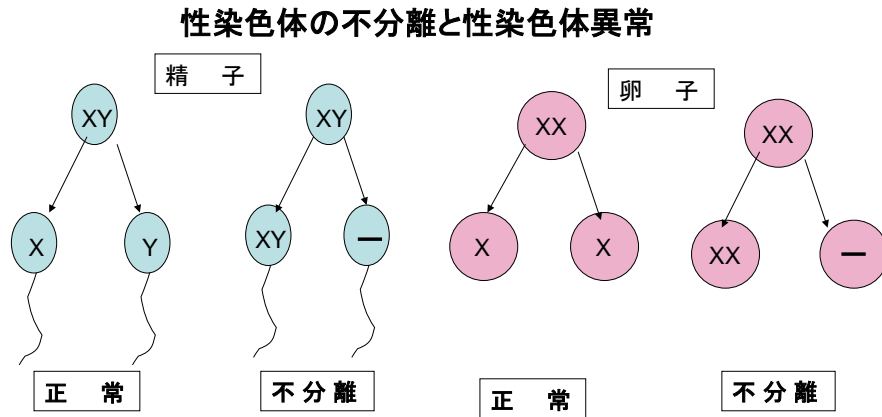
転座型は約20%、片親が均衡転座の保因者であれば、ダウン症と同様再発率は高くなります

モザイク型は約5%。

生命予後不良が多いです。

E. 性染色体異常

1) 性染色体の不分離

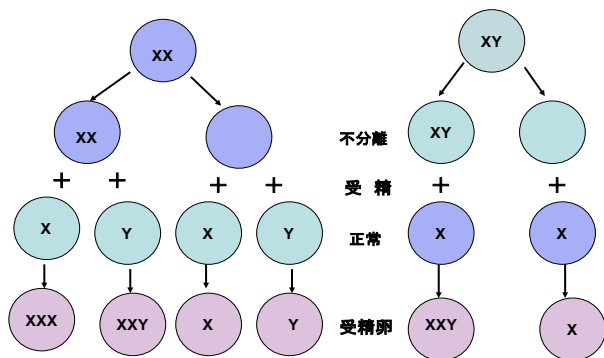


通常、精子の性染色体はXあるいはYですが、不分離の場合一つの精子がもつ性染色体がXY、あるいは、含まれない場合があります。同様に卵子も正常であれば性染色体はXですが、不分離の場合XXあるいは、含まれない場合があります。

下の表は性染色体の不分離と、その受精の結果おこる性染色体の状況を示します。

		卵 子		
		X	XX	—
精 子	X	XX 女性、正常	XXX 女性、トリプルX	X 女性、ターナー症候群
	Y	XY 男性、正常	XXY 男性、 クラインフェルター 症候群	Y 妊娠に到らない
	XX	XXX 女性、トリプルX	XXXX 女性	XX 女性、正常
	XY	XXY 男性、 クラインフェルター 症候群	XXXY 男性	XY 男性、正常
	YY	XYY	XXYY	YY
	—	X 女性、ターナー症候群	XX 女性、正常	— 妊娠に到らない

この内容は遺伝相談に代わるものではありません
遺 伝 の は な し 24



不分離の卵あるいは精子と、正常な精子あるいは卵とが受精した状況を示します。

イ)ターナー症候群 1/2500(女性)



低身長、無月経で気づかれることがあります。45,X が基本で、46,X,i(Xq)、46,XXp-, など X 短腕がモノソミーになると典型的な症状がでます。翼状頸、外反肘を認めることもあります。知能は正常です。

ロ)クラインフェルター症候群



痩せて、身長が高い。小陰茎、女性化乳房、言語発達障害、不妊を認めることがあります。47,XXY が基本、46,XY/47,XXY, 48,XXYY, 48,XXXXY, などあります。

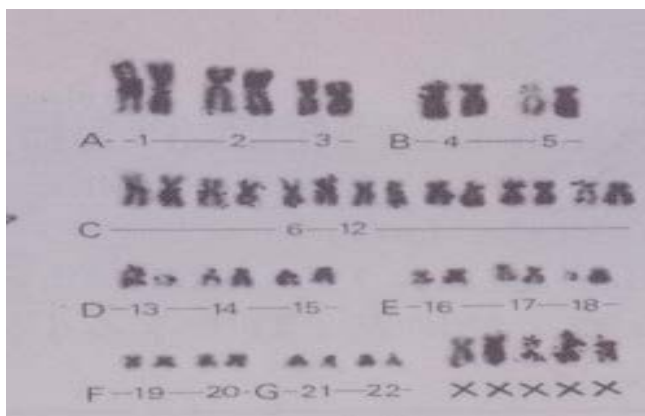
この内容は遺伝相談に代わるものではありません

遺 伝 の は な し 24

ハ) トリプルX

X 染色体が 3 あります。

ニ) ペンタ X



X 染色体が 5 あります。

F. アンドロゲン不応症候群 (androgen insensitive syndrome : AIS)

性染色体は XY で精巣はありますが、外陰部は女性型です。社会的にも女性です。

①完全型: 外陰部に男性化がない、② 不完全型 : 軽度の男性化がある、③ 部分型 : 中間に分類されます



無月経や不妊で受診して発見されることがあります。

写真のように大きい陰核と、外陰部両側に腫瘤を認めることがあります。

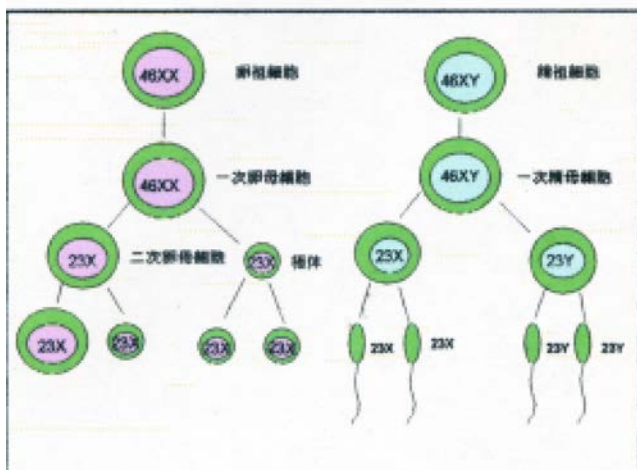


染色体検査の結果、性染色体はXYでした。
精巣の摘出は部分型では悪性化のリスクがありますが、摘出については、思春期以前には慎重な検討を要します。
母親が保因者のことがあります。

G. 卵の発生

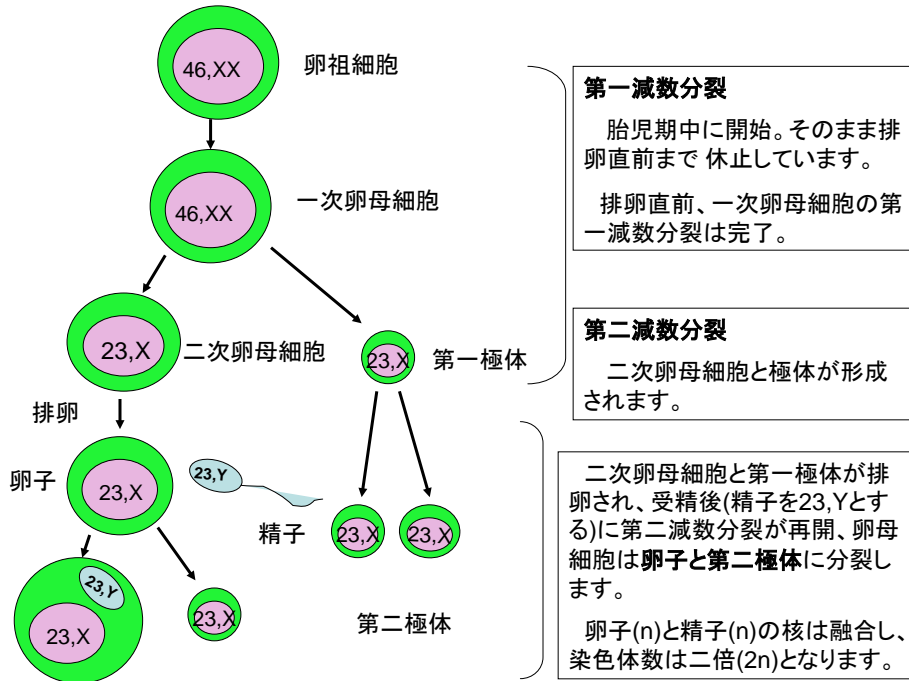
ヒトの一生がいつから始まるか、生命の始まりは受精からですが、妊娠は受精卵が着床して成立します。女性の場合、卵子は胎児期につくられ、その後は作られません。30歳の方が排卵する卵子は30年以上前に作られたこととなります(胎児のころに作られたから)(卵子の老化)。

性染色体は女性ではXX, 卵はX。これにXをもった精子が受精すれば、その受精卵はXXとなり、個体は女性として発生を始めます。卵巣も発生を始めます。



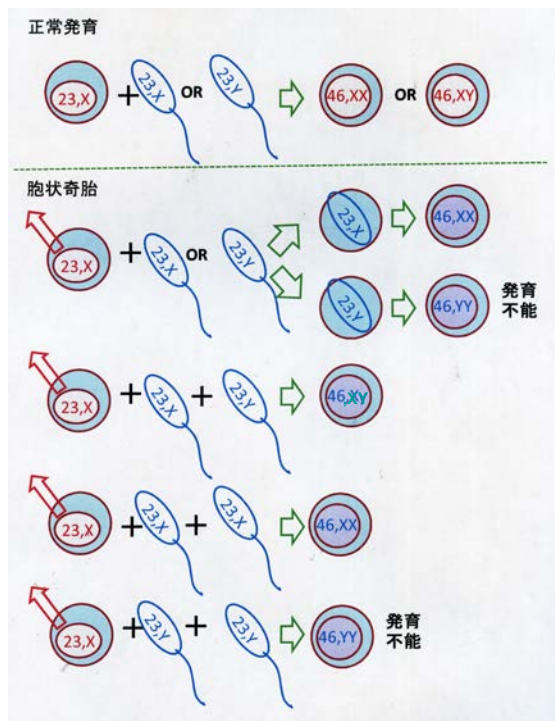
胎生早期に卵巣あるいは精巣のもとになる生殖腺ができ、分化した卵巣では卵になる卵祖細胞が、精巣では精子となる精祖細胞ができます。
染色体数は卵祖細胞は46,XX、精祖細胞は46,XYです。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません
遺 伝 の は な し 24



B. 男性生殖

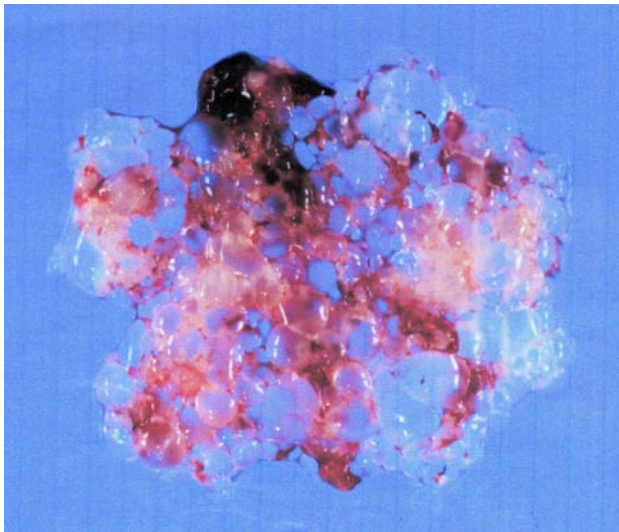
1. 全胞状奇胎



通常は 23,X の卵と 23,X または 23,Y の精子が受精して正常の発育をします。

極く稀に、卵の核がない状態で(卵の核がなくなることを表す)、精子の遺伝子だけで発生が始まる場合があります(男性生殖, 雄核発生)。

大抵は早期に死滅してしましますが、胞状奇胎として認められることがあります。

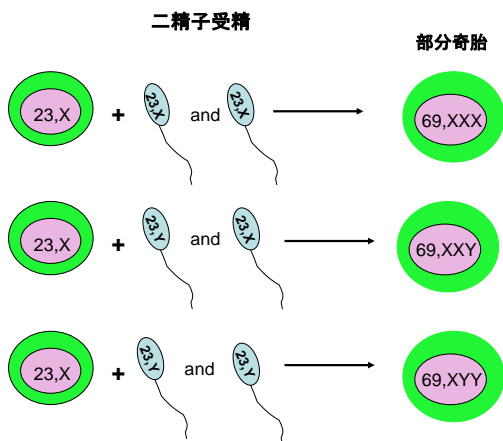


全胎状奇胎

胎盤を構成する絨毛が嚢胞化して見られます。胎児あるいは胎芽はみられません。

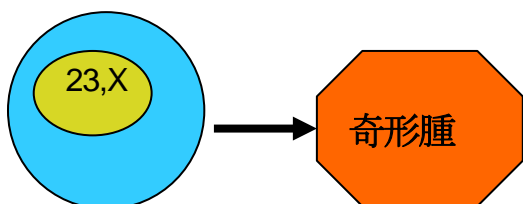
2. 部分奇胎

正常の卵に2精子が受精して、69,XXX、69,XXYまたは69,XYYのような3倍体となった場合、部分奇胎となります。

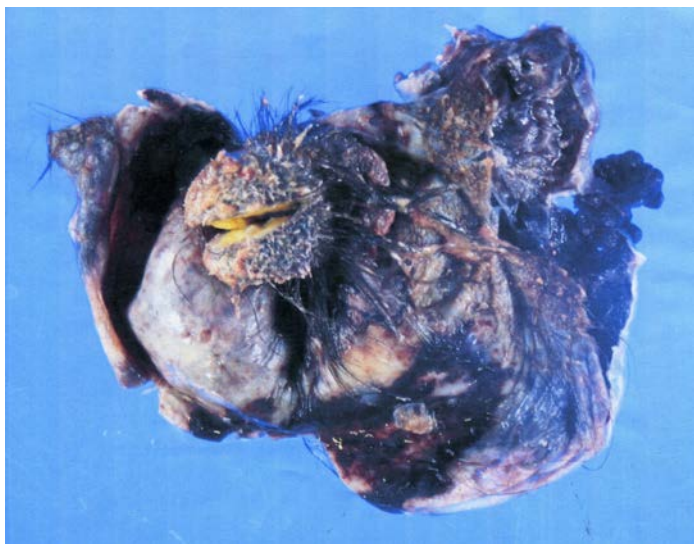


C. 雌性生殖

精子による受精がなく、卵のみで発生が始まることもあります。このときは奇形腫となります(雌性生殖、雌核発生)。



ミジンコ、アリ、ゴキブリ、魚、サメ、トカゲなどでは雌性生殖がみられることがあるようです。



奇形腫

毛髪、脂肪組織などがみられる。

父性ゲノムだけをもつ雄性発生では胎状奇胎となり、栄養膜(胎盤構成の一部)はよく発達します。

一方、母性ゲノムだけをもつ雌性発生では奇形腫となり、栄養膜の発達は悪く、胚体(胎芽構成の部分)が発生します。

C. トリプレット・リピート病

DNA(核にある)の二重らせん構造の内側はアデニン(A)、シトシン(C)、グアニン(G)、チミン(T)の4種類の塩基が延々と連なっています。この塩基が mRNA に写し取られ、リボソーム(細胞質にある)で蛋白質が作られます。

RNA と DNA と相違点は①構造が一重鎖、②糖がリボース、③4 塩基の1つチミンがウラシルとなり、アデニン(A)、シトシン(C)、グアニン(G)、ウラシル(U)であることです。

	構造	糖	塩 基
DNA	二重鎖 ?	デオキシリボース	アデニン、グアニン、シトシン、チミン
RNA	一重鎖	リボース	アデニン、グアニン、シトシン、ウラシル

mRNA のコドンを表に示します。開始は AUG、終了の組合せは UAA,UAG,UGA のどれかです。この間にいろいろな3塩基の組合せがあります。塩基は様々な3種類の組合せ(コドン)によっていろいろなアミノ酸を作り、蛋白質を作ります。CGGならアルギニン、CAGならグルタミンです。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません
遺 伝 の は な し 24

1 文字目	2 文字目				3 文字目
	U	C	A	G	
U	フェニールアラニン	セリン	チロシン	システイン	U
	フェニールアラニン	セリン	チロシン	システイン	C
	ロイシン	セリン	終止	終止	A
	ロイシン	セリン	終止	トリプトファン	G
C	ロイシン	プロリン	ヒスチジン	アルギニン	U
	ロイシン	プロリン	ヒスチジン	アルギニン	C
	ロイシン	プロリン	グルタミン	アルギニン	A
	ロイシン	プロリン	グルタミン	アルギニン	G
A	イソロイシン	スレオニン	アスパラギン	セリン	U
	イソロイシン	スレオニン	アスパラギン	セリン	C
	イソロイシン	スレオニン	リシン	アルギニン	A
	メチオニン(開始)	スレオニン	リシン	アルギニン	G
G	ヴァリン	アラニン	アスパラギン酸	グリシン	U
	ヴァリン	アラニン	アスパラギン酸	グリシン	C
	ヴァリン	アラニン	グルタミン酸	グリシン	A
	ヴァリン	アラニン	グルタミン酸	グリシン	G

例えば CGG,CGG,・・・CCG 組合せ(トリプレット・リピート)が異常に長く続くと、病気の原因になることがあります。これをトリプレット・リピート病とよびます。

1. 脆弱 X 症候群

遺伝	遺伝子の位置	コドン	正常リピート	異常
XR	Xq27.3	CGG	6～54	>230

頻度： 欧米； 男性 1/1500 女性：1/2500。日本では全人口中 1000 - 2500 人に 1 人です。

原因： 遺伝性であることが確認されている精神発達障害(知的障害)です。

X 染色体にある脳の発達に必要な遺伝子の一つ FMR1 の異常に起因する疾患で、FMR1 遺伝子は通常 6-54 の CGGコドンのリピートを持ちますが、脆弱 X 症候群(特に全

この内容は遺伝相談に代わるものではありません

遺 伝 の は な し 24

変異例)ではリピートが230を越し、正常なタンパク質が合成されずに、脳の発達に異常を来たします。55-230のリピートは前変異状態といわれます。

基本的にはXRに従いますが、症状は患者の性別、親の性別、家系の位置(世代が下がるほど重症)、CGGリピート数によって変化します。

症状：長い顔、大きな耳、下顎突出、扁平な足、筋緊張低下、関節過伸展、精神発達遅滞(知的障害)、情緒不安定、注意欠陥と多動性、自閉症様症状。

男性の方が女性より症状が重い。

2. ハンチントン病

遺伝	遺伝子の位置	コドン	正常リピート	異常
AD	4p16.3	CAG	10~30	>40

発病年齢が4~5歳から80歳以上まであります。60歳までに約90%が発病、最終的には100%が発病し浸透率は100%となります。

症状： 古典型: 舞踏病様不随意運動、精神症状、痴呆。

固縮型: パーキンソニズム

若年型: 舞踏病様不随意運動、精神症状、痴呆。パーキンソニズム

3. 筋強直性ジストロフィー

遺伝	遺伝子の位置	コドン	正常リピート	異常
AD	19q13.3	CTG	5~35	50~3000

症状： 筋強直、筋委縮、筋力低下、糖尿病、白内障、知能低下。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません
遺 伝 の は な し 24

4. 脊髄小脳変性(spinocerebellar ataxia, SCA)

1/10,000(有病率)

孤発性と遺伝性があり、遺伝性には常染色体優性遺伝(AD)、常染色体劣性遺伝(AR)、X連鎖劣性遺伝(XLR)をするものがあります。

ADは約40%で、遺伝的異質性*が高いです。

(* 表現型は似ているが、遺伝的に異なる原因によることをいいます。)

常染色体優性遺伝をし、遺伝子の局在、塩基のリピートがわかっているものを示します。

病型	遺伝子の局在	遺伝子	コドン	正常リピート
SCA1	6p23	SCA1	CAG	6-36
SCA2	12q24.1	SCA2	CAG	15-31
SCA3	14q21	MJD1	CAG	12-40
SCA6	19q13.1-p13.2	CACNA1A	CAG	4-16
SCA7	3p21.1-p12	SCA7	CAG	4-19
SCA10	22q13	SCA10	ATTCT	10-22
SCA12	5q31	SCA12	CAG	6-26
SCA17	6q27	SCA17	CAG	30-42
DRPLA	12p	CTG-B37	CAG	3-36

DRPLA(歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症)

5. 球脊髄性筋萎縮症 (BSMA)

XR. 男性の 1/50000

遺伝	遺伝子の位置	コドン	正常リピート	異常
XR	Xq21	CAG	17~25	40~55

症状：筋萎縮、筋力低下、筋痙攣、手指振戦、精巣萎縮、女性化乳房。

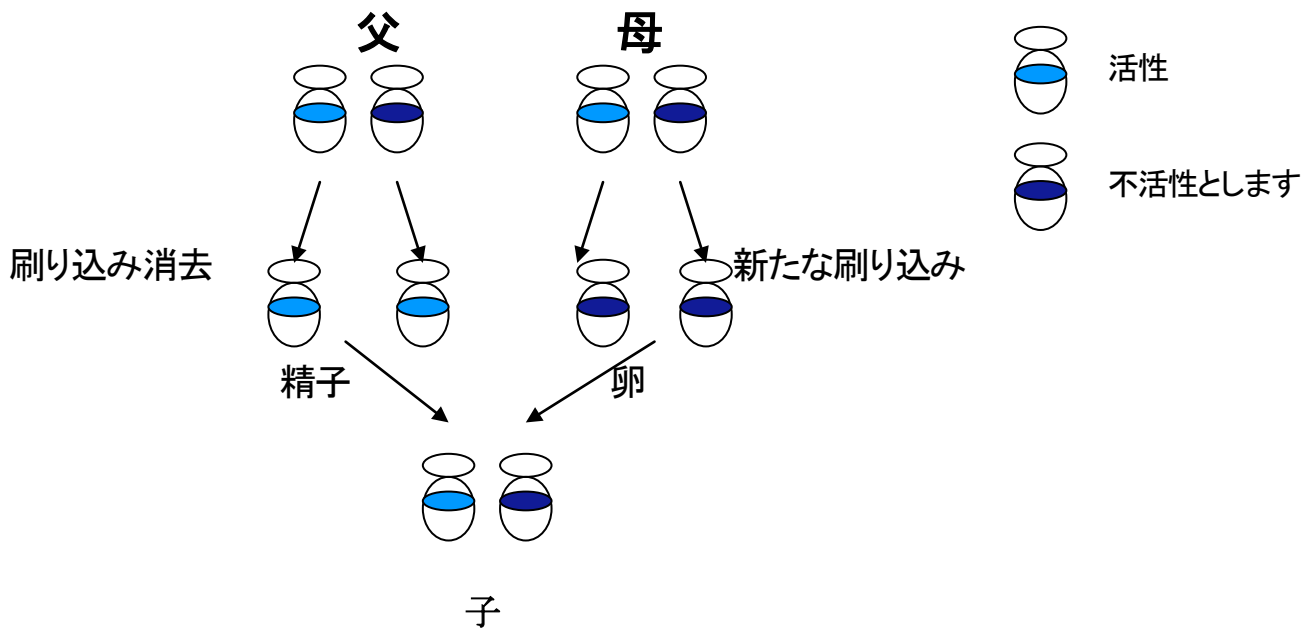
E ゲノム・インプリンティング(ゲノム・刷り込み)

父性刷り込み(父親由来の遺伝子が不活性)=母性発現

母性刷り込み(母親由来の遺伝子が不活性)=父性発現

例えば、ある遺伝性疾患の表現形が、親の性別に依存する場合、つまり父由来遺伝子が発現しないで、母親由来の遺伝子が発現するとき、**父性刷り込み**あるいは**母性発現**といいます。逆に、母親由来の遺伝子が発現しないで、父親由来の遺伝子が発現するとき、**母性刷り込み**と呼び、**父性発現**といいます。この現象を**ゲノムインプリンティング**あるいは**ゲノム刷り込み**といいます。

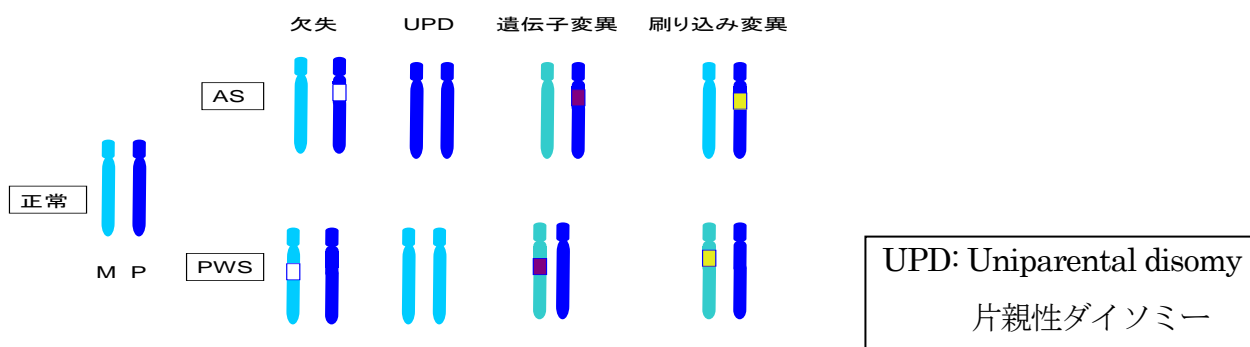
刷り込みは配偶子形成過程でおこります



この内容は遺伝相談に代わるものではありません

遺 伝 の は な し 24

1. プラダー・ウィリ症候群(PWS)とアンジェルマン症候群(AS)



		プラダー・ウィリ症候群	アンジェルマン症候群
発症機序	15q11-q13 欠失	70%(父由来)	70%(母由来)
	片親性ダイソミー	30%(母由来)	5%(父由来)
	すりこみ変異(IC 欠失+)	1~2%	0.5%
	すりこみ変異(IC 欠失-)	1~2%	2.5%
	UBA3 変異		10%
	不明		10%
臨床症状	発生頻度(年)	1/10,000	1/20,000
	胎動	胎動減弱	
	食事	過食 肥満	
	性腺発育	性腺発育不全	
	身長	低身長	低身長
	色素形成	色素低形成	色素低形成
	手足	幅広い(小指側)、小さな手足	
	顔貌		特異な顔貌、小頭
	哺乳力	哺乳障害	哺乳障害
	唾液	唾液が粘稠	よだれが出やすい
	筋緊張	筋緊張低下、	痙攣、失調性歩行
	行動	行動異常	多動傾向、笑い易い
	睡眠		睡眠障害
	言語発達	構音障害	言語発達の遅れ
知的障害	軽・中	中・重	

この内容は遺伝相談に代わるものではありません
遺 伝 の は な し 24

2. ベックウイズ・ヴィーデマン症候群

頻度 : 200 人以上(本邦),1/14,000(外国)。

大部分が孤発例、家族例 12~15%。

病因 : 11p15.5 の父性ダイソミー(24%)、遺伝子変異(8%)、染色体構造異常(4%)、異常なし(23%)。

11p15.5 の刷り込み異常は KIP2/LIT1(30%), IGF2/H19(10%)にみられます。

症状 : 巨舌、腹壁欠損、過成長を三主徴とします。

耳の奇形、火炎状母斑、羊水過多、生下時体重が大きいです。片側肥大、知的障害、痙攣、低血糖(重度)、

肝・腎・脾・膵などの腹腔内臓器の肥大が腹壁欠損、臍帯ヘルニアの原因となります。