

# 第8章 先天異常と遺伝子異常

## A 遺伝の生物学

**遺伝子**：個体の遺伝情報は、細胞の核の中にあるDNA (デオキシリボ核酸) に保存されている。DNAは、A(アデニン)、G(グアニン)、C(シトシン)、T(チミン)の4つの塩基が連なり出来ている。一つの個体を構成する細胞は、総て、同じ塩基の配列からなるDNAを有する。DNAの一連の配列が、遺伝情報として働き、遺伝子という。

**染色体**：1本の染色体のDNA1分子からなり、おおきいものでは数千個の遺伝子が含まれる。ヒトの細胞は46本の染色体がある。

**DNAの構造**：相補的 (A:T C:G) な配列を有する二重らせん構造になっている。

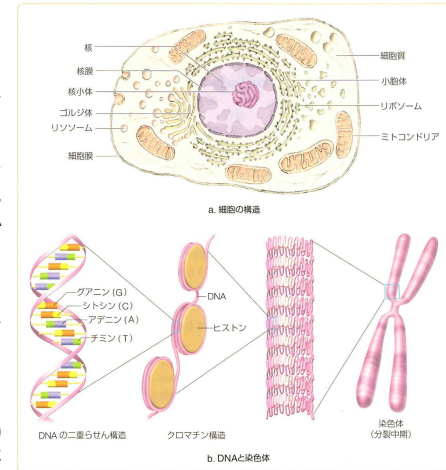


図 8-1 細胞の構造と染色体・DNA

## A 遺伝の生物学 DNAの複製

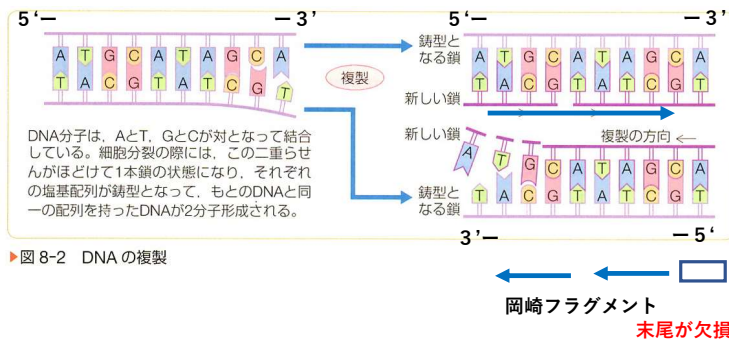


図 8-2 DNAの複製

## A 遺伝の生物学

常染色体：22対  
性染色体：1対 (XX(女性), XY(男性))

相同染色体：父親由来、母親由来  
対立遺伝子：相同染色体内の対立遺伝子

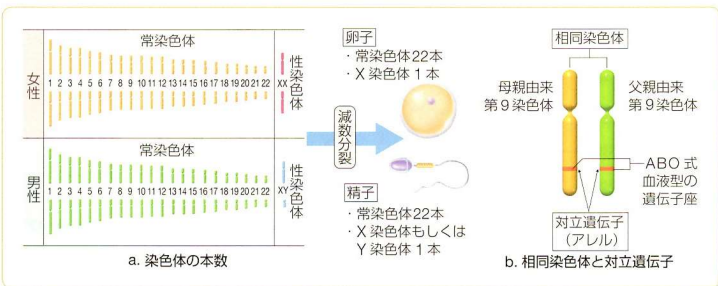
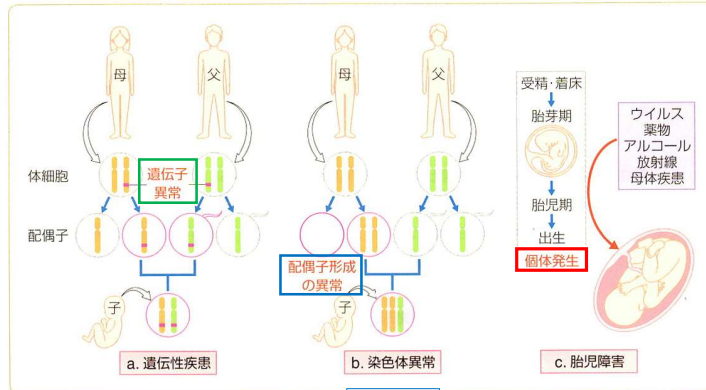


図 8-3 ヒトの染色体

**B 先天異常**：生まれた時、あるいは生まれる以前から見られる異常を**先天異常 (congenital anomaly)**という。



▶ 図 8-4 先天異常

**B 先天異常**

▶ 表 8-1 先天異常とその頻度

1. 遺伝障害	
遺伝性疾患(1%)	血友病, フェニルケトン尿症
染色体異常(0.4%)	ダウン症候群, ターナー症候群, クラインフェルター症候群
2. 胎児障害(出生児 1.5%, 生後 5 年までにさらに 1%)	
妊娠初期	あざらし肢症(サリドマイド奇形), 先天性風疹症候群
中期以降	先天梅毒, トキソプラズマ症, 新生児溶血性疾患

妊婦が感染すると小頭症の子が生まれる**ジカウイルス**は、最初、アフリカのウガンダで確認されたが、媒介する蚊の熱帯シマカの生息域が拡大して、ブラジル、アメリカ、東南アジアに拡散した。温帯域のヒトスジシマカも媒介することから、温帯の日本にも拡散して来る可能性がある。

**B 先天異常**

**先天性奇形**：個体発生の過程で、何らかの原因によって形態上の異常を生じたものを**奇形 (malformation/anomaly)**という。

胎児の形態形成期(受精後、2~8週を胚子期/胚芽期という。)その前後あるいはそれ以前(およそ12週)の胎児に障害が生じると奇形の原因になる。

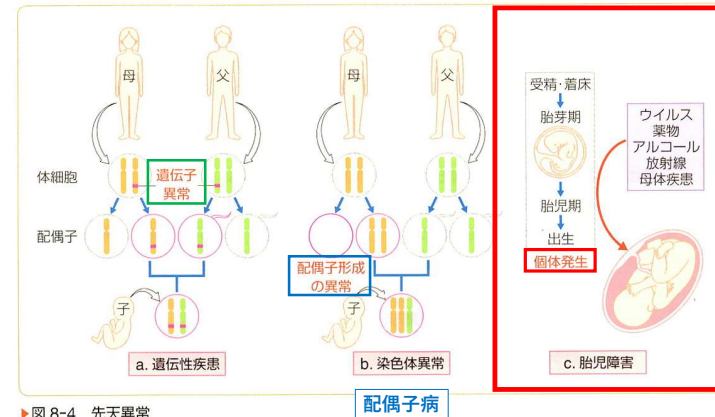
その原因の半分は不明。ビタミンB(葉酸)の不足が、二分脊椎や無脳児などの神経管閉鎖障害のリスクを上げる。遺伝的素因の明らかなものもある。そういった中に、**ホメオスタチック遺伝子(マスターキー遺伝子)**の異常の例もある。

**奇形**は、乳児死亡原因の中で最も多く、小児期全体でも主要な死亡原因である。

▶ 表 8-2 おもな先天性奇形

発生機構	奇形
発育抑制・遺残	心室中隔欠損症, 心房中隔欠損症, 動脈管開存症, 先天性胆道閉鎖症, メッケル憩室
過剰形成	多指症, 多乳頭症
癒合不全	口唇裂, 口蓋裂, 二分脊椎, 無脳児, 双角子宮, 尿道下裂
分割不全	結合体(一卵性双生児の不分離)
臓器の位置異常	内臓逆位症(右胸心など), 大血管転位症, 馬蹄腎
性徴の混在	真性半陰陽, 仮性半陰陽

**B 先天異常**：生まれた時、あるいは生まれる以前から見られる異常を**先天異常 (congenital anomaly)**という。



▶ 図 8-4 先天異常

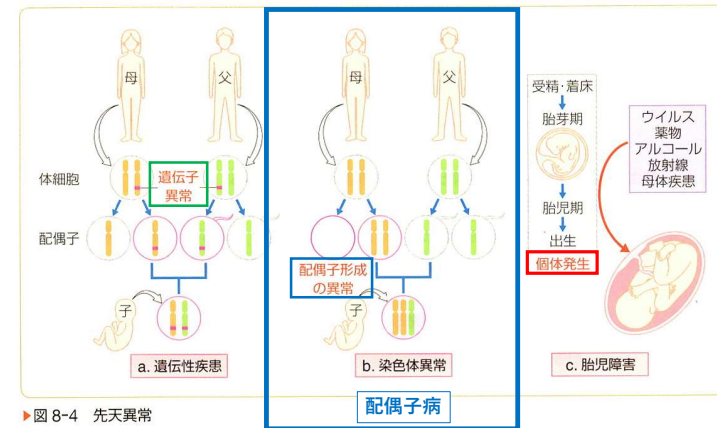
### B 先天異常 胎児障害

▶表 8-3 おもな胎児障害の原因

分類	種類
感染症	風疹ウイルス、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、梅毒トレポネーマ、トキソプラズマ
薬物	サリドマイド、フェニトイン(抗けいれん薬)、ワルファリンカリウム(抗凝固薬)、男性ホルモン
アルコール	胎児アルコール症候群(成長障害、精神発達遅延)、
放射線	流産率や不妊率の上昇、白血病
母体の疾患	糖尿病、フェニルケトン尿症、内分泌疾患

**先天性風疹症候群 (congenital rubella syndrome)**：妊娠初期に風疹ウイルスに感染した母親からは、動脈管化開存症などの先天性心奇形や、難聴、白内障、精神発達遅延などの特徴を持った子が生まれる。経胎盤感染による胎児障害が指摘されている。

**B 先天異常**：生まれた時、あるいは生まれる以前から見られる異常を**先天異常 (congenital anomaly)**という。



▶図 8-4 先天異常

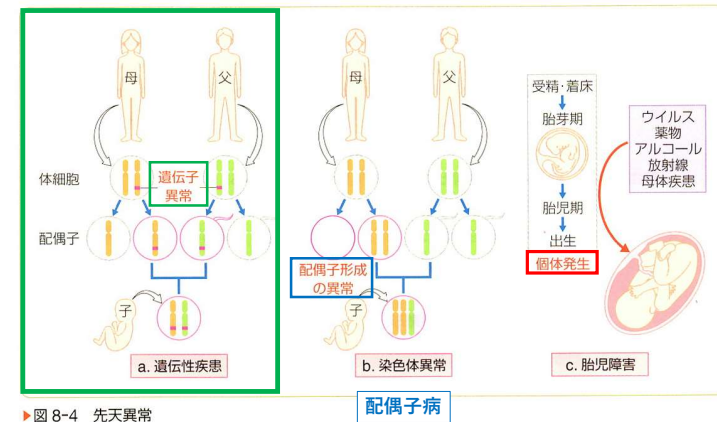
### B 先天異常 染色体異常による疾患 (染色体異常症)

▶表 8-4 おもな染色体異常症

分類	種類	頻度
常染色体異常症	ダウン症候群(21 トリソミー)	数百回の出産に 1 例
	18 トリソミー	数千回の出産に 1 例
	13 トリソミー	1 万~2 万回の出産に 1 例
性染色体異常症	ターナー症候群(45, X)	8,000 回の出産に 1 例 (女兒 4,000 出生に 1 例)
	XXX 症候群(47, XXX)	
	クラインフェルター症候群(47, XXY)	
	YY 症候群(47, XYY)	

疾患	特徴
ダウン症候群	独特な扁平な顔貌と巨舌症、精神発達遅延、先天性心奇形、白血病
18/13トリソミー	多発性の奇形、精神発達遅延
ターナー症候群	外見は女性、卵巣形成不全、低身長、翼状頸、外反肘
クラインフェルター症候群	精巣は小さく、二次性徴が不十分。女性型体形で四肢が長い。生殖は不可能。不妊外来で診断されることが多い。
5p-症候群	ネコ鳴き症候群と呼ばれ、甲高い鳴き声の特徴

**B 先天異常**：生まれた時、あるいは生まれる以前から見られる異常を**先天異常 (congenital anomaly)**という。



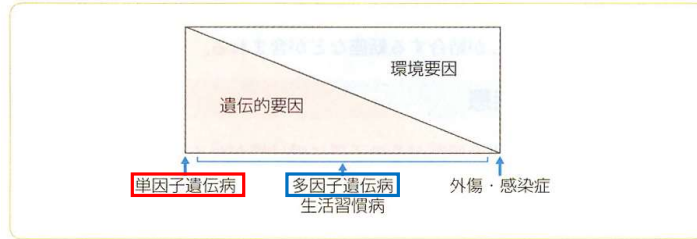
▶図 8-4 先天異常

### C 遺伝子の異常と疾患

多くの疾患で遺伝子の異常の関与が明らかにされて来ている。

**単因子遺伝病**：ほぼ純粋に遺伝的要因によってのみ発症する。

**多因子遺伝病**：複数の遺伝子が関与し、関与遺伝子が多いほど環境要因がより大きく発病に関与している。



▶ 図 8-5 環境要因と遺伝的要因

### C 遺伝子の異常と疾患

#### ① 遺伝情報の変化と疾患

遺伝子や染色体の遺伝情報の変化が大きいと、細胞は死滅するか、生き延びても細胞分裂が出来ずに異常な遺伝情報が次の世代の細胞に引き継がれない。

次世代に引き継がれた遺伝情報の変化は、極限られた比較的軽微な異常（染色体の一部や遺伝子の配列の一部の異常）のみであり、変化した遺伝情報の総てが疾患の原因になるわけではない。

(1) 遺伝情報の変化（変異）：遺伝子や染色体に生じる永続的な変化で、細胞分裂後の娘細胞にも生じ、子孫に受け継がれる変化を変異（以前は突然変異と呼ばれていた）という。この変異は、DNAの1塩基にのみのものから、染色体の数や構造に関わる大きな異常まで含まれる。精子や卵子の形成に関与する細胞に存在する遺伝子の異常のみが子孫に伝えられる。遺伝情報の変化が原因となる疾患は多いが、そのような疾患の総てが遺伝するわけではない。

**原因**：細胞分裂のDNAの複製の最中や、不均等分離、薬物、化学物質、放射線、紫外線など。

**点突然変異**：DNA塩基の一つが他の塩基に置き換わり、消失したり、余分な塩基が挿入されたりする。

**欠失・転座**：DNAに大きな変異が生じると、染色体構造の変化（欠失、転座）が生じることがある。

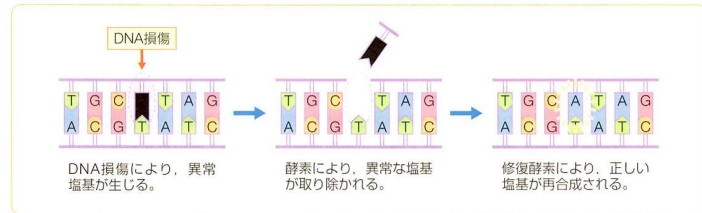
### 遺伝子の損傷と修復

1) **DNA損傷**は、紫外線、種々の化学物質、内的・外的活性酸素などで生じ、1日に1細胞に50万個程度発生している。

2) **DNA修復**は、幾つかの修復機構がある。

3) **DNA修復異常**は、加齢、DNA損傷頻度の増大、修復が損傷に追いつかずに、DNA損傷の蓄積が生じ、あるものはアポトーシスで細胞が死滅し、更に異常が積み重なり癌細胞化するものもある。

DNA修復遺伝子の異常ながんを生じたり、早期の老化が生じる遺伝病が知られている。皮膚がんを多発する**色素性乾皮症**、早老症やがんを多発する**ウエルナー症候群**がある。



### C 遺伝子の異常と疾患

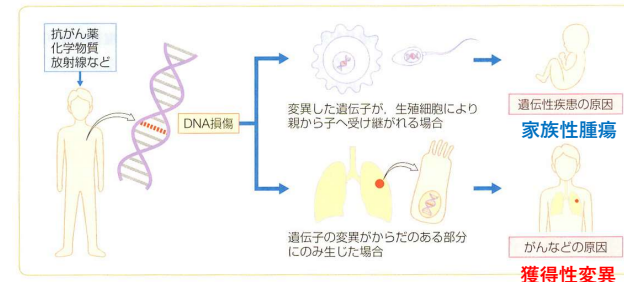
#### ① 遺伝情報の変化と疾患

#### (2) 変異と遺伝性疾患

**遺伝性疾患**：親から子へ形質が遺伝子による受け継がれることを遺伝 (heredity) という。これにより生じる遺伝性疾患/遺伝病 (hereditary disease) という。この場合、単因子遺伝病を指す。

**孤発例**：親が遺伝性疾患の原因の遺伝子異常がなくても、同様の遺伝子異常が子で新たに生じて発病するものを云う。

**遺伝多型**：一定集団の1%を超える遺伝子変異を遺伝的多型 (genetic polymorphism) という。生活習慣病に関わる遺伝子多型が見出されて来ている。



▶ 図 8-6 遺伝子の異常と疾患



### c 遺伝子の異常と疾患

#### ② 単一遺伝子の異常による疾患

普通遺伝疾患という場合は、**単一遺伝子の異常による疾患(単因子遺伝病)**を指し、メンデルの法則で遺伝する。

常染色体・性染色体の異常か？ 優勢遺伝か？ 劣性遺伝か？で、**常染色体優勢遺伝病、常染色体劣性遺伝病、X連鎖遺伝病(伴性遺伝病)**の3つに大別される。

#### ③ 多因子遺伝による疾患

幾つかの遺伝子異常が同時に関与して発症する生活習慣病が明らかになってきている。

1つの遺伝子異常で発症する。  
**a. 常染色体優性遺伝病**

双方から異常遺伝子を受け継いだときのみ発症する。  
**b. 常染色体劣性遺伝病**

家族性

X染色体 Y染色体  
保因者(女) 健康者(男)  
健康者(男) 保因者(女)  
健康者(男) 患者(男) 保因者(女)  
患者(女) 健康者(男)

遺伝子異常を引き継いだ男子が発症する。女子は保因者となる。  
**c. X連鎖劣性遺伝病**

分類	疾患名
常染色体優性遺伝病	ハンチントン病、神経線維腫症(レックリングハウゼン病)、家族性高コレステロール血症、マルファン症候群、家族性大腸腫瘍症(家族性大腸ポリポシス)、遺伝性球状赤血球症
常染色体劣性遺伝病	フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、色素性乾皮症、糖尿病、ウィルソン病
X連鎖劣性遺伝病	血友病、デュシェンヌ型筋ジストロフィー

▶ 図 8-7 遺伝性疾患の遺伝様式

### D 先天異常・遺伝子異常の診断と治療

健康な子を得たい願いはどの親にも共通した願いであり、それに沿った種々の対策なされている。出生前診断技術の向上に伴い、傷害が予測される胎児出生の排除することになるが、それが傷害を持った者の生きる権利を否定するようにならないような配慮が必要である。

#### ① 出生前診断

出生前診断に基づき子宮内の胎児の治療も一部の疾患では可能になっているが、多くの治療の対象にならない疾患は、**母体保護法の妊娠中絶の限界時期である22週以前に出生前診断で人工妊娠中絶が行われている。**

▶ 表 8-5 おもな出生前診断法

検査の種類	検査期間
絨毛検査	妊娠 9 週以降
羊水検査	妊娠 15~18 週
母体血清マーカー	妊娠 15~21 週
新型出生前診断	妊娠 10 週以降
超音波検査	

**着床前(受精卵)診断**：体外受精で得られた受精卵をある程度分裂させて、一部の細胞を取り出して、**遺伝子と染色体を調べる。染色体転座による習慣性流産や重篤な遺伝性疾患が対象。**

検査の種類	検査期間	検査内容
絨毛検査と羊水検査	子宮内の絨毛組織や羊水中の胎児由来細胞。	酵素異常(先天性代謝異常)や染色体異常や遺伝子異常を検出。高年齢出産、前の子に染色体異常等が見られた場合、母親がX染色体遺伝病の保因者。
母体血清マーカー	胎児・胎盤由来のタンパク質やホルモン等で、胎児異常の確率を推定。	
新型出生前診断	ダウン症候群などのトリソミーを、母体血中の胎児由来DNAで診断し、絨毛検査と羊水検査で確定診断を行う。外国で導入。	
超音波検査	総ての産科施設で実施。内臓奇形などの形態異常、妊娠初期のダウン症候群の特徴を検査できるが、染色体検査や遺伝子検査での確定診断が必要。	

### D 先天異常・遺伝子異常の診断と治療

#### ② 新生児マススクリーニング

早期に診断することで治療可能な疾患に対して、**新生児マススクリーニングが行われている。**

▶ 表 8-6 新生児に対するマススクリーニングが行われている疾患

分類	疾患
代謝異常	フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症
内分泌異常	クレチン症(先天性甲状腺機能低下症)、先天性副腎形成不全

代表的な新生児に見る代謝障害	特徴
フェニルケトン尿症	フェニルアラニンをチロシンに代謝する酵素の機能低下で、フェニルアラニンが増加すると、ネズミ尿臭のフェニルケトン体として尿に排泄され、中枢神経系に沈着すると精神発達障害を生じ、チロシンが少なくなると毛髪や皮膚が白くなる。 <b>精神発達障害が生じる年代までの低フェニルアラニン食で治療される。</b>
メープルシロップ尿症	分枝鎖アミノ酸のバリン、ロイシン、イソロイシンの分解過程の酵素の異常で、異常代謝産物が蓄積する。哺乳力低下、不機嫌、嘔吐、進行すると、意識障害、痙攣、呼吸困難を生じる。 <b>早期の食事療法、肝移植、血液透析等の治療を要する。</b> 新生児のマススクリーニング疾患のなかで、最も死亡率が高く、後遺症を残すことも多い。
ホモシスチン尿症	メチオニンの代謝産物のホモシスチンが血中に蓄積する病気。3つの原因に異なる型がある。マススクリーニングの対象である1型は、シスチオニンβ合成酵素の欠損で生じる。 <b>メチオニン制限食事療法等で加療され、知的、生命予後は良好。</b>
ガラクトース血症	ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症。知的障害や肝障害を生じる。 <b>適切な治療を要する。</b>

### D 先天異常・遺伝子異常の診断と治療

#### ③ 遺伝子診断

遺伝子異常などの遺伝情報は、生涯変化なく、将来を予測でき、血縁者も関与することから、**遺伝子診断は、遺伝カウンセリングが出来ることが前提になる。**

**遺伝子診断**：X連鎖遺伝病の保因者を検出して、発症しない女兒を選択する試みがある。優性遺伝病での家庭内再発予防に有用な情報提供。次世代シーケンサーで、**多因子遺伝病の遺伝子多型の検出が可能。**しかし、新たな疾患遺伝子の特定は困難。**発症前診断**：家族性腫瘍やハンチントン病といった遅発性遺伝性疾患の検出。**予防法や治療法がない場合には、対処のしようのない疾患がほとんどであり、「知る権利」とともに「知らない権利」も尊重する必要がある。**

**オーダーメイド医療**：予防法や治療法のある遅発性遺伝性疾患の検出、薬剤への有効な遺伝子多型の検出である**ファーマコゲノミクス(ドラッグチスポジション)。**

#### ④ 遺伝子治療と胎児治療

**遺伝子治療**：原因となる遺伝子異常を修復して正常機能を回復させる治療。**ウイルスベクター利用でがん発生があり、DNA編集での研究が期待されている。**

**胎児治療**：生まれてからは手遅れになる疾患の胎児を子宮の中で行う治療。

**受精卵治療**：未承認であるが、DNA編集で、受精卵の遺伝子異常等を修復等を行う。

#### ⑤ 遺伝カウンセリング

遺伝性疾患の患者や家族に対する情報提供や心理的支援と云った医療行為。現在、遺伝カウンセリングに関する取り組みが行われている。