

遺伝の基本 (ゲノム, DNA, 遺伝子, 染色体)

ゲノム (genome) とは

ヒトのからだは、父と母に由来する1個の受精卵が細胞分裂を繰り返し、多種多様に分化した細胞からできている。ゲノムとは、広義にはヒトの遺伝情報全体を指し、核ゲノムは、核内に存在するDNA、遺伝子の総称として使用される。本来の意味は、1n (1配偶子あたり: 卵子または精子に含まれる23の染色体に相当)に含まれる遺伝情報であったが、現在ではヒトの遺伝情報全体 (2n) として使用されることが多い。細胞質内に存在するミトコンドリア内のゲノムはミトコンドリアゲノムとして区別される。ゲノムを構成するDNA (デオキシリボ核酸) は、A (アデニン)、T (チミン)、G (グアニン)、C (シトシン) の4種類の塩基と糖、リン酸が結合したヌクレオチドにて構成される。DNAは、2重らせん構造を持つ細長い分子である。通常はヒストン八量体 (タンパク質の一種) に巻きつき、数珠状に連なった状態で細胞の核内に分散して存在するが、細胞分裂時には凝縮し、染色体の構造をとる。

ヒトの染色体は、1体細胞あたり23対、46本あり、染色体全体で約31億塩基対の遺伝情報が存在し、1本の染色体には平均で約1,000個の遺伝子が含まれる。ヒト遺伝子の総数は約20,000種類とされているが、ヒトゲノムプロジェクトが終了し20年経過した現在でもまだその数は確定していない^{1,2)}。

DNA と RNA

遺伝情報を保存するDNAは長期的に安定的な性質が必要であるが、RNAは反応性に富んだ性質が都合がよいと

考えられる。したがって、DNAを構成するデオキシリボースにより、DNAは二重らせん構造をとりやすくなり、安定した構造となる。一方のRNAを構成するリボースにはこのような性質はない。このように、糖の種類が異なることで、DNAに比べて、一本鎖であるRNAのほうが化学的に不安定な構造をとり、反応性に富んだ性質を持つ。

DNAの複製は、二重らせんが局所的にほどかれ、それぞれのヌクレオチド鎖が新しいヌクレオチド鎖の鋳型となり複製される。DNA合成の起点となるプライマー配列からDNA複製のためのヌクレオチド鎖が伸長するが、プライマー配列は、DNAの鋳型から短いRNA分子 (リボ核酸) への転写によって作られる。RNAは一本鎖であり、糖分子がデオキシリボースではなくリボースとなる³⁾。

セントラルドグマ (図1-1)

DNAの遺伝情報は、メッセンジャーRNA (mRNA) に書き出され (転写)、核内から細胞質に放出されたmRNAに指定したアミノ酸が結合しリボソームにてタンパク質が作られる (翻訳)。

単一遺伝子疾患と遺伝形式

単一遺伝子疾患

染色体上の単一遺伝子が位置する場所 (ローカス、座位) における、1つあるいは1対の変異アレルによって起こる疾患である。常染色体座位 (および女性のX連鎖座位) では、ある座位における個人の遺伝型 (genotype) は、2本の相同染色体上の座位を占める両方のアレル (allele, 対立遺伝子) からなる。

ある個人が核DNAをコードする1つの座位で同一のアレルを1対持つ場合はホモ接合 (homozygous) であり、これらのアレルがそれぞれに異なり、1つのアレルが野生型である場合はヘテロ接合 (heterozygous) である。同じ座位に異なる2つの変異アレルが存在する場合には複合ヘテロ接合体 (compound heterozygote) として区別される。男性がX染色体に存在する遺伝子に変異アレルを持つ場合には、その遺伝子のみ存在することを意味し、ヘミ接合 (hemizygous) と呼ばれる。

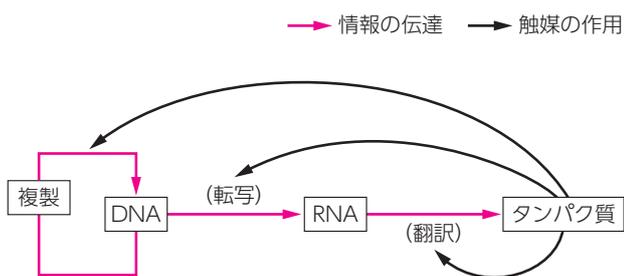


図1-1 セントラルドグマ

メンデル遺伝

単一遺伝子疾患が示す遺伝形式は、主に2つの要因により決定する。

- ① 遺伝子の座位がどこに存在するか
 - ・常染色体, 1番~22番
 - ・性染色体 X染色体と Y染色体
 - ・ミトコンドリアゲノム
- ② 表現型は dominant [優性 (顕性); ペアのアレルのうち1つの変異アレルのみで発現する], recessive [劣性 (潜性); 2つの変異アレルによって発現する] のどちらかとなる。

常染色体優性 (顕性) 遺伝: autosomal dominant

ヘテロ接合体で疾患を発症する。すべての世代で出現し、罹患者は罹患した片方の親を持つ (de novo, 新生突然変異あり)。常染色体にある変異アレルに関しては、両親からはそれぞれ1コピーの遺伝子 (1つの染色体に存在する) を伝えるため、両親のいずれかがヘテロ接合体である場合に子どもに遺伝する確率は1/2となり、性別に関係しない。表現型が顕性 (dominant) であるとは、ヘテロ接合体で発現することを意味する (☞ [付録 D-4] 参照)。

常染色体劣性 (潜性) 遺伝: autosomal recessive

2つの変異アレルにより疾患を発症する。ホモ接合体または複合ヘテロ接合体 (コンパウンドヘテロ) は、一般的に両親から1つずつ変異アレルを受け継いでおり、両親はそれぞれ変異アレルのヘテロ接合体である。典型的には、発端者の同胞のみに罹患者がみられ、他の血縁者には認められない。ヘテロ接合体どうしの両親から変異アレルが子どもに遺伝する確率は、ホモ接合体としては1/4、ヘテロ接合体 (保因者) が1/2である (☞ [付録 D-6] 参照)。

X連鎖性遺伝

X染色体に存在する遺伝子の変異により表現型が影響を受ける。疾患の発症率は男性のほうが顕著である。男性はX染色体を1本しか持たないため、変異アレルを持つ男性はヘミ接合となり疾患を発症する。一方、変異アレルを1つ持つヘテロ接合体の女性は、通常は罹患しないが、X染色体不活化のパターンによりさまざまな重症度の疾患を発症することがある。変異アレルは、罹患男性からそのすべての娘に遺伝し、息子には遺伝しない。ヘテロ接合体の女性からは、男児の1/2が罹患、1/2が非罹患となり、女児の1/2がヘテロ接合体となる (☞ [付録 D-8] 参照)。

非メンデル遺伝病

ミトコンドリア病

細胞質内のミトコンドリアに存在するゲノム変異に由来する。ミトコンドリアゲノムは、卵子を介して母親からのみ遺伝する母系遺伝 (maternal inheritance) を示す。ミトコンドリアゲノムには37の遺伝子が存在し、少数ではあるが、ミトコンドリアDNAの変異によるエネルギー産生への影響は、多くの異なる組織に影響をもたらすし、しばしば重篤な疾患の原因となる。母系遺伝、複製分離、ホモプラスミー、ヘテロプラスミーによる独特な遺伝形式を示し、ミトコンドリアDNAの変異が血液や組織で認められることと、本人が病気であることは必ずしも一致しない。遺伝カウンセリング時の“母系遺伝”の語の使い方については配慮を要す。

多因子遺伝

単純なメンデル遺伝形式に則らない複雑な遺伝形式を示す。家系集積性を示し、発端者と近親度の近い血縁者ほど発症する可能性は高いが、発症には非遺伝的要因が大きな影響を持つため、全く同じ遺伝型である一卵性双生児においても不一致がみられる。代表的な疾患として、精神疾患、先天性心疾患、生活習慣病などがある。

染色体異数性: chromosome aneuploidy

染色体の数が標準的ではない細胞または個体を示し、ヒトの場合には、1細胞あたりの染色体数は46本 (正倍数: euploidy) が標準であるが、例えばダウン症候群の場合には、21番染色体のトリソミーにより1細胞あたりの染色体数は47本となり異数性となる。

均衡型転座

転座とは1つの染色体から他の染色体へ断片が移行した状態をいう。2つの非同源的染色体の間で断片を交換する場合には転座は相互的であり、転座による染色体の過不足がない場合には均衡型転座となる。

文献

- 1) OMIM. Number of Entries in OMIM <https://omim.org/statistics/entry> (Updated August 24; 2021).
- 2) Willyard C. New human gene tally reignites debate. *Nature*. 2018; 558 (7710): 354-5.
- 3) Nussbaum R, McInnes RR, Willard HF, et al. *Genetics in medicine* 8th edition. Elsevier; 2015.

〈四元淳子〉

染色体異常の発生機序

Point

- ☑ 染色体数的異常は、卵子形成過程の減数分裂の長期間の停止によって生じることが多い。
- ☑ 染色体構造異常は、精子形成過程の DNA 複製の過程で生じることが多い。
- ☑ 染色体異常は、親から継承する場合と、新生変異として偶発的に生じる場合があり、親からの継承は卵子形成を経由することが多い。
- ☑ 染色体異常による遺伝情報の量的な変化は、流産や、先天異常などの表現型異常の原因となり得る。
- ☑ 発生メカニズムを理解することは科学的エビデンスに基づいた遺伝カウンセリングの基本となる。

基礎的な知識

染色体異常にはさまざまな種類が存在するが、それらは数的異常もしくは構造異常のいずれかに分類される。数的異常（異数体）とは、染色体の本数が不足もしくは過剰に存在するものをいう。構造異常は、染色体の形態が変化したものをいう。

染色体異常の大部分は数的異常であり、これは遺伝子の量的変化を伴うため表現型に多くの影響を及ぼす可能性がある。例えば、過剰な 21 番染色体を有するダウン症候群（21 トリソミー）は最もよく知られる染色体異常症の一つである。その他にも、18 トリソミー、13 トリソミー、ターナー症候群（45, X）、クラインフェルター症候群（47, XXY）、トリプル X 症候群（47, XXX）などが出生に至る数的異常として知られており、それ以外の数的異常の多くは胚発育不全および流産の原因となる。

染色体構造異常は、染色体セグメントの切断と通常とは異なる位置への再結合による再構成に起因する。この染色体再構成は、遺伝情報に過不足が生じない場合を均衡型、過不足を生じる場合を不均衡型と定義している。均衡型の構造異常には転座、逆位、挿入がある。均衡型の場合、染色体の形態は変わるが、遺伝子の量的過不足はないので、原則的に表現型に影響を及ぼさない。しかし、例外的に切断点上に重要な遺伝子がある場合は、機能喪失や機能獲得により表現型に影響することがある。また、均衡型保因者本人には表現型はないが、相互転座などの場合は配偶子形成過程において転座染色体が別々の娘細胞に分配され、不均衡な配偶子を形成する可能性がある。不均衡型の構造異常には、欠失、重複、リング染色体、同腕染色体がある。

リング染色体は、染色体の両端に切断が生じそれぞれが環状に再結合したもので、不安定なリング染色体は複製のたびに消失し、モザイクになる。また、同腕染色体は、染色体の片腕が欠如し、残った片腕が鏡像様に重複したものである（図 2-1）。

染色体異常の多くは、卵子および精子形成過程で起こるが、一部には親から継承するものもある。染色体異常が、異常を有する配偶子に由来する場合は、個体を形成するすべての細胞に染色体異常が存在する一方で、受精後の有糸分裂の過程で生じる染色体異常は、異なる染色体構成の細胞系列が存在するモザイクとなる。これらの染色体異常は、着床前胚染色体異数性検査（PGT-A）、出生前や出生後の染色体検査などで発見される。

染色体数的異常

染色体数的異常の多くは、配偶子形成過程、特に減数分裂において起こることが知られている。配偶子形成は始原生殖細胞から体細胞分裂を繰り返し、最終的に DNA を複製した状態で減数分裂に入る。第一減数分裂前期は、レプトテン期、サイゴテン期、パキテン期、ディプロテン期、ディアキネシス期に分類される。この過程の間に、染色体はホモロジー探索を行い、相同染色体が対合しシナプトネマ複合体を形成する。この際に Spo11 タンパク質などにより生じたそれぞれの染色体上の DNA 二本鎖切断（DSB）の修復のために、相同染色体間の組み換えが起こると、キアズマを形成することになる。これは多様性を生み出すためだけでなく、その後の正確な染色体分配のための重要な構造である。胚、周産期および新生児期で実際に確認される異数性は、卵子形成過程で発生するものが多い

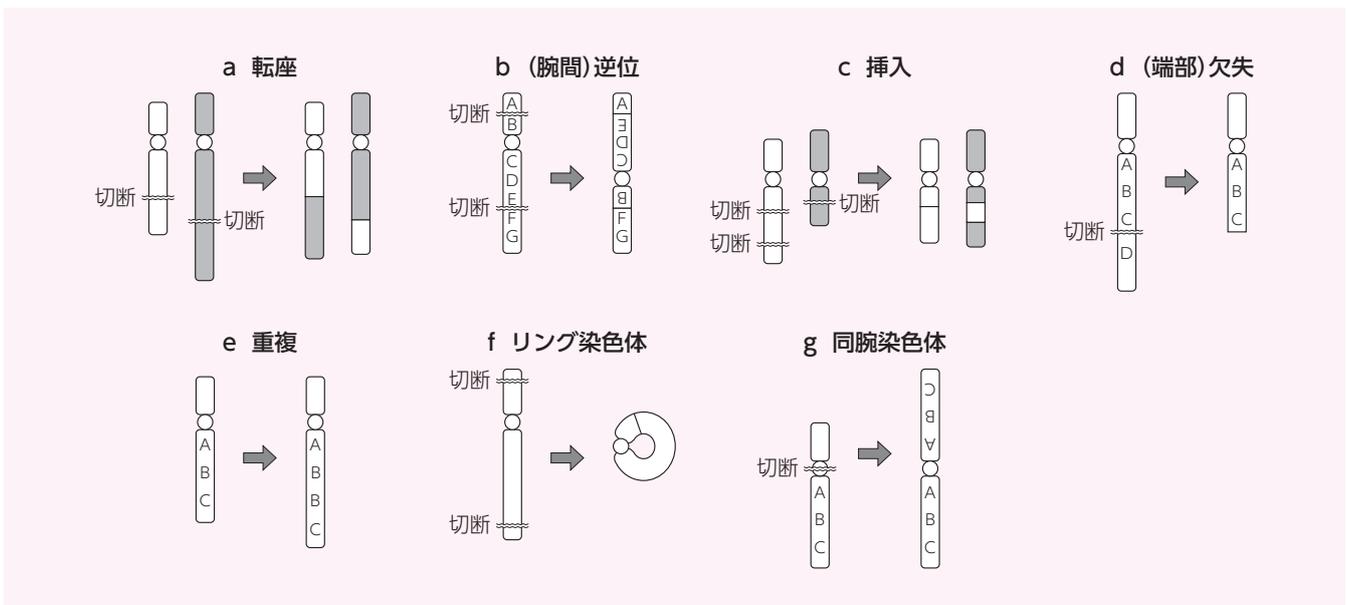


図 2-1 さまざまな染色体構造異常

染色体構造異常には、遺伝情報に過不足が生じない均衡型（転座，逆位，挿入）と，過不足を生じる不均衡型（欠失，重複，リング染色体，同腕染色体）がある。

- a: 転座 断片を交換して再結合
- b: (腕間) 逆位 切断点間の断片が反対向きに再結合
- c: 挿入 染色体中間部の断片が切断され，別の場所に再結合
- d: (端部) 欠失 断片が喪失。欠失した領域は部分モノソミーとなる
- e: 重複 断片が重複。重複した領域は部分トリソミーとなる
- f: リング染色体 短腕と長腕に切断が生じ，短腕と長腕の切断点同士が環状に再結合
- g: 同腕染色体 片腕が欠如し，他方の腕が鏡像様に重複したもの。欠失した領域の部分モノソミーと同腕染色体領域は部分トリソミーとなる。

ことが知られている¹⁾。精子形成においては思春期以降も，精原細胞が細胞分裂を繰り返すのに対して，卵子形成では胎生期の間に第一減数分裂前期のディプロトン期まで進み，思春期以降の再開まで停止する。思春期から閉経までの間に排卵される卵子は第一減数分裂を完了し，その後受精することで第二減数分裂を完了する。ここで生じる異数性は，第一減数分裂由来のものが多く，従来は染色体不分離（non-disjunction）モデルで多くが説明されてきた。しかし，分子遺伝学的解析手法の発展とともに異数性の原因となる他の分離様式が明らかになってきた²⁾。これまでの解析研究により，過剰な姉妹染色分体を有する卵子が多く観察され，姉妹染色分体早期分離（precocious separation of sister chromatids: PSSC）モデルで説明される異数性があるに多いことが明らかになった³⁾。近年の卵子および極体を用いたハプロタイプ解析でも，PSSCは異数性を起こすメカニズムとして一般的な事象であることがわかってきた^{4,5)}。染色体分配のためには，両極に染色体が正しく分離する必要がある。そのためには微小管が動原体に正しく接着した紡錘体の形成が不可欠であり，これが不十分であると，染色体分配エラーの原因になり得る。若年

卵子の紡錘体の構造は対称的に整然とした構造をしているのに対して，高年卵子の場合はその構造が乱れていることが知られており，不均一な染色体分配につながる可能性がある⁶⁾。卵子形成過程で複製された姉妹染色分体は，コヒーシンというタンパク質でつながれており，染色体対合の構造を維持している。しかし女性の加齢による停止期間の長期化は，コヒーシンの減少につながり，これはキアズマの喪失，さらには逆分離（reverse segregation）や染色体分配エラーの原因となり得る^{7,8)}（図 2-2）。

染色体数的異常の中には，すべての染色体が3本や4本など過剰にみられる倍数体が存在し，流産で比較的にみられるものとして知られている。これらは，多精子受精や極体の放出不全，または二倍体配偶子の受精に起因する。生殖医療の中では，顕微授精をすることが多いこと，受精後の前核の確認を行うことなどが理由で，自然妊娠よりも倍数体の頻度が低いことが知られている。

染色体構造異常

染色体構造異常は，DNAの二本鎖切断（DSB）がゲノム上の2カ所以上で起こり，通常とは異なる位置で再結

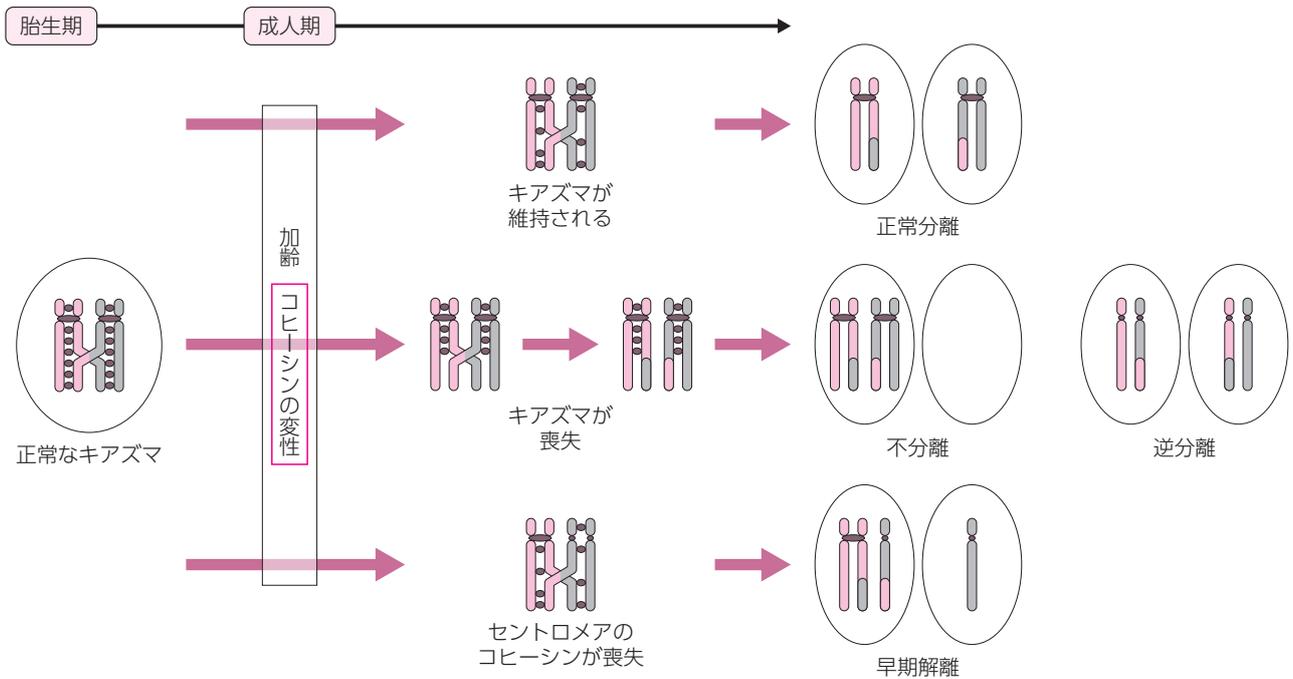


図2-2 染色体数的異常の発生機序

姉妹染色分体を接着する減数分裂コヒーシンは胎生期にのみ生産され、加齢とともに減少する。コヒーシンの減少によってキアズマ部位よりテロメア側の接着が失われると相同染色体間の連結がなくなるため、減数分裂時の分配エラーが起きやすくなり、異数性の発生頻度が増加する。

合し、染色体の再構成が起きた場合に生じるが、そのメカニズムはさまざまなものがある。通常、ゲノム上に生じたDSBは、非相同末端結合（non-homologous end joining: NHEJ）や相同組み換え（homologous recombination: HR）といったDNA修復経路を介して修復される。DNAの相同性とは無関係に切断された末端同士を結合させるNHEJに対して、姉妹染色分体のDNAの相同性を利用して修復するHRは正確な修復経路であると言える。しかし、ヒトゲノム中には反復配列が多く存在し、相同性の高い部位との間で非アレル間相同組み換え（non-allelic homologous recombination: NAHR）が生じると、染色体転座だけでなく、欠失や重複が生じる原因となり得る。領域特異的な長い相同配列が存在すると、繰り返し発生する構造異常発生の一因となる場合がある。また、頻度の高い転座としてt(11;22)が知られているが、これは両染色体のATリッチなパリンドローム配列の存在が、精子形成過程で特殊な二次構造を形成し、DNA切断および再結合を誘発していると考えられている⁹⁾。

一般の染色体構造異常は精子形成過程に生じたものが多いことが知られている。これは精原細胞が細胞分裂を繰り返す、つまり複製エラーの機会が多いことに起因する。染色体複製時に構造異常が生じる機序として、複製フォークの停止および鋳型乗り換えによって起こるFoSTeS（fork-stalling and template switching）や、短い相同性を用いて

複製を再開することで起こるMMBIR（microhomology-mediated break-induced replication）などのモデルが知られている¹⁰⁾。この他にテロメアの喪失、姉妹染色分体結合による二動原体染色体の形成、機械的・物理的有糸分裂ストレスによって生じるBFBサイクル（breakage-fusion-bridge cycle）というメカニズムが知られており、これらは、端部欠失・逆位重複の染色体再構成の原因となる¹¹⁾（図2-3abc）。

3カ所以上の染色体切断からなる複雑な構造異常（complex chromosome rearrangements: CCRs）などが稀にみられるが、近年の次世代シーケンサーなど分子遺伝学手法の技術進歩により、度々検出されるようになった。一見、単純な染色体切断および再結合による再構成であってもDNAレベルでは数～数千塩基の欠失や細かい再構成がみられる場合がある。これらは、上述のFoSTeS/MMBIRやBFBサイクルに加え、複数の切断により染色体が破碎・再構成するクロモソリプシスのような発生メカニズムによって起こることが徐々に明らかになってきている^{12,13)}（図2-3d）。

染色体コピー数に変化がない均衡型構造異常は、表現型に影響を及ぼさないが、均衡型構造異常を有する保因者が配偶子を形成する際に、不均衡型構造異常を生じる場合がある（図2-4）。この不均衡型構造異常もまた、流産や先天異常の原因となり得る。