

先天異常

遺伝形質の継承

身体的な形質や生理的な形質などは親から子へと遺伝する。この遺伝する形質は、染色体の中にあるデオキシリボ核酸（DNA）にならんでいる遺伝子によって運ばれる。半数体ヒトゲノムは約 30 億塩基対からなり、体細胞は 2 倍体であるため約 60 億塩基対の DNA を核内に持っている。

染色体

卵子には 22 本の常染色体と 1 本の X 染色体をもち、精子は 22 本の常染色体と X もしくは Y 染色体を持っている。卵子が X 染色体を持つ精子と受精すると女性が生まれる。

形質を受け継ぐ

ヒトは母親と父親からそれぞれ 1 セットの染色体（遺伝子）を受け取る。したがって、遺伝形質の決定は 2 つの遺伝子に影響される。ある特定の形質が出現する場合に、一方の遺伝子が他方の遺伝子より影響を及ぼしやすいということがおこる。この際、より影響を及ぼす遺伝子を優性といい、影響力の少ないものを劣性という。

先天異常

1. 先天異常の原因

先天異常の原因は**遺伝要因**、**環境要因**、**両者の相互作用**の 3 種に分けられる。

1) 遺伝要因

遺伝子疾患の例

	疾患	遺伝子の欠落	頻度(新生児1000人)	特徴	
常染色体単一遺伝子異常	優性	神経線維症	17染色体のニューロ フィリン遺伝子欠損	0.25	多発性神経鞘腫瘍 皮膚色素沈着
		家族性腺腫性ポリポージス	5染色体のAPC変異	0.1	多くの良性大腸ポリープ
	劣性	フェニルケトン尿症	フェニルアラニン水酸 化酵素欠損	0.2-0.5	神経病的異常
		嚢胞性線維症	細胞膜輸送系の欠陥	0.5-0.6	呼吸器感染症、肺炎
染色体数の異常	Turner症候群	45X	0.1	女性、翼状頸、卵巣発育不全、広い胸	
	Klinefelter症候群	47XXY	1.3	女性型体型	
	Down症候群	47、21トリソミー	1.4	つりあがった目、平坦鼻橋 軽度知能低下	
連鎖染色体	Duchenne型ジストロフィー	ジストロフィン欠損	0.3	進行性筋力低下	
	血友病	第8因子欠損	0.1	出血傾向	
	G6PD欠損症	G6PD欠損	?	溶血、マラリア耐性	

①染色体の数異常（先天異常の 10%）

常染色体数の異常

ある 1 対の染色体が 3 本になったものをトリソミーといい、1 本になったものをモノソミーという。

常染色体のトリソミーは 13 番染色体、18 番染色体、21 番染色体の 3 種類以外はごくまれにしか存在しない。この理由は、他の常染色体には、より重要な遺伝情報が多く、トリソミーは致命的となり早期に流産するためである。

ダウン症候群：21番染色体がトリソミー（47, +21）

ダウン症候群の発生は卵巣の老化＝卵子形成時の染色体不分離にあると思われる

女性の出産年齢とダウン症発生率

25歳～	1200名に1例
30歳～	870名に1例
35歳～	300名に1例
40歳～	100名に1例
45歳～	46名に1例

症状としては、精神発達遅滞、扁平顔貌、耳や体幹などの骨の異常など。

猫鳴き症候群 5pモノソミー（5p-症候群）

5番染色体短腕の一部が欠失することによって起こる。出生時に猫のようなかん高い鳴き声があることから、猫鳴き症候群（cat cry Syndrome）とも呼ばれる。特有の鳴き声は成長すると消失するが、重度の知的障害がある。生後すぐは丸顔であるが、成長すると細顔になる。

性染色体数の異常

クラインフェルター（Klinefelter）症候群（47, XXY）

男性のみに発生。正常男性核型がXYであるのに対し、X染色体が過剰である（XXY, XXXYなど）。

出生時1000人あたりの頻度は1.3人

一生気づかれない場合もあるが、**性器の成長不全**、長い手足、女性的な性格、知能の低下などが現れる場合もある。ほとんどの症例で不妊であり、不妊治療に訪れた時点で発見される場合も多い。過剰なXが多いほど障害の傾向も強い。しばしば**女性化乳房**がみられ、まれに乳がん。

ターナー症候群（45, X）

女性のみに発生。正常女性核型がXXであるのに対し、X染色体のうち1本が完全または部分的に欠失している（X, XO）。

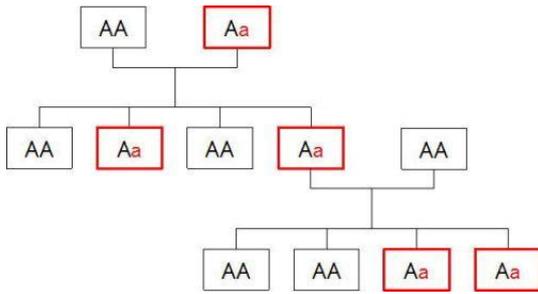
著しい低身長、首周りの贅（翼状頸）、心臓病、不妊、第二性徴の欠如などがある。知的障害はない。

大動脈縮窄症を合併する事が知られている。

②単一遺伝子の異常（先天異常の20%）

常染色体優位性遺伝病、常染色体劣性遺伝病、X連鎖劣性遺伝病

A. 常染色体優性遺伝



患者は常染色体上に優性変異遺伝子を1本もった異種接合体である。

常染色体優位性遺伝病特徴

子供に疾患が出現する確率は50%

どの世代にも患者が出現、症状の程度に個人差があり

男女同数に発症

保因者がみられない

疾患	頻度	染色体
家族性高コレステロール血症	1/500	19p
von Willebrand 病	1/8,000	12p
遺伝性球状赤血球症(主要型)	1/5,000	14,8
遺伝性橢円赤血球症(全型)	1/2,500	1,1p,2q,14
骨形成不全症(I~IV型)	1/10,000	17q,7q
Ehlers-Danlos 症候群(III型)	1/5,000	?
Marfan 症候群	1/10,000	15q
I 型神経線維腫症	1/3,500	17q
ハンチントン病	1/15,000	4p
網膜芽細胞腫	1/14,000	13q
Wilms 腫瘍	1/10,000	11p
家族性大腸ポリポーシス	1/10,000	5p
急性間欠性ポルフィリン症	1/15,000	11q
家族性アミロイドーシス	1/100,000	18q
成人型腎多嚢胞症	1/1,000	16p

常染色体優位性遺伝病

ハンチントン舞踏病

手足がくねるように動いてしまう不随意運動と、性格変化・知能低下をきたす。

マルファン症候群

15番染色体長腕にあるフィブリリン1(fibrillin-1)の先天性遺伝子異常。常染色体優性遺伝。

身長が高く手足が細長いなどの骨格異常や、目の水晶体、心臓血管系の異常を主症状とする病気。

筋緊張性ジストロフィー

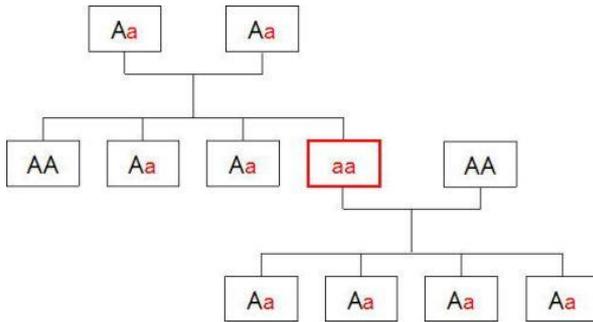
筋肉が徐々に萎縮して筋力が低下し、運動障害が進行する遺伝性の疾患

異常ヘモグロビン症

神経線維腫症

家族性大腸ポリポーシス

B. 常染色体性劣性遺伝



患者は通常常染色体上に劣性変異遺伝子を2本もった同種（ホモ）接合体である。

常染色体劣性遺伝の特徴：

男女差はない

両親や兄弟は健常者であることが多い

両親とも保因者である場合、子供は25%が発病者となる

両親とも発病者である場合、子供は全員（100%）が発病者となる

両親は近親婚（きんしんこん）である可能性が高い

疾患	頻度	染色体
嚢胞性線維症	1/2,500	7q
γサラセミア	高頻度	16p
βサラセミア	高頻度	11p
鎌状赤血球貧血	高頻度	11p
骨髄ペルオキシダーゼ欠損症	1/2,000	17q
フェニルケトン尿症	1/10,000	12q
Gaucher病	1/1,000	1q
Tay-Sachs病	1/4,000	15q
Hurler症候群	1/100,000	22p
糖原病 Ia (von Gierke病)	1/100,000	?
Wilson病	1/50,000	13q
遺伝性ヘモクロマトーシス	1/1,000	6p
α ₁ アンチトリプシン欠損症	1/7,000	14q
眼皮膚型白子症	1/20,000	?
アルカプトン尿症	<1/100,000	?
異染性白質異常症	1/100,000	22q

常染色体劣性遺伝病

フェニルケトン尿症

先天性の代謝異常の一。フェニルアラニンを代謝してチロシンを生成する酵素が欠如しているため、フェニルアラニンが体内に蓄積し、それから派生するケトン体が尿中に排泄される。脳細胞を侵すため、精神発達遅滞に陥ることが多い。

ゴーシェ病

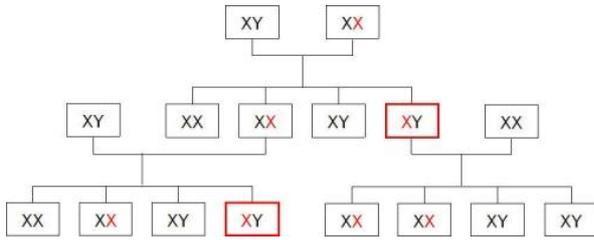
酵素の先天性欠損によりマクロファージ（大食細胞）にグリコセレブロシドが蓄積する難病。肝脾腫・リンパ腫症・骨変化を生ずる（グルコセレブロシド (glucocerebroside) とはセレブロシドの一種で、セラミドにグルコースが結合した配糖体である。）

ポンペ病

糖原病2型（ポンペ病）は、グリコーゲンを分解する酵素の1つ、酸性α（アルファ）-グルコシダーゼが生まれつき全く出ないか、または少ないために発病する病気です。

C. X連鎖劣性遺伝

異種接合体であるキャリアの母親と正常な父親の間に生まれる男児の1/2が患者。



伴性遺伝の特徴

- ・発病者は男性が圧倒的に多い。
- ・父親から息子に直接遺伝することはない。
- ・男性発病者の娘は全員保因者となり、息子は全員健常者となる。
- ・女性保因者の娘は50%が保因者となり、息子は50%が発病者となる。
- ・発病は早くて重症である。

表6-6 代表的な伴性劣性遺伝疾患

疾患	男性での発生頻度
脆弱X症候群	1/2,000
血友病A (第Ⅷ因子欠損症)	1/10,000
血友病B (第Ⅸ因子欠乏症)	1/70,000
Duchenne-Becker型筋ジストロフィー	1/3,500
グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症	≤30%
Lesch-Nyhan 症候群(HGPRT 欠損症)	1/10,000
慢性肉芽腫症	稀でない
伴性無γグロブリン血症	稀でない
伴性重症複合型免疫不全症	稀
Fabry 病	1/40,000
Hunter 症候群	1/70,000
副腎脳白質ジストロフィー	1/100,000
Menkes 病	1/100,000

X連鎖劣性遺伝病

デュシェンヌ型筋ジストロフィー

伴性遺伝形式をとる最も頻度の高い遺伝性の進行性筋萎縮症である

血友病A(第Ⅷ因子欠損症)

血液凝固に関与する因子が欠乏していて、わずかな傷にもすぐ出血し、出血が容易に止まらない病気。遺伝性で主に男性に現れ、女性を通じて劣性の伴性遺伝をする。

2) 環境要因

環境要因は、物理的原因、化学的原因、生物学的原因、母親の病気に分けられる。

先天異常の10%。

臨界期：各器官が形成される妊娠1-3ヶ月の時期が催奇形因子に感受性が高い。

物理的原因
化学的原因
生物学的原因
母親の病気

3) 遺伝要因と環境要因の相互作用

2. 先天異常 (126-129)

結合体 (けつごうたい)

胎児水腫

無脳症

口唇裂 (こうしん - れつ) 兔唇 (としん)。

食道閉鎖 (へいさ)

ヒルシュスプルング病 (先天性巨大結腸症)

腎奇形: 腎無形成、馬蹄腎 (ばてい)、のう胞腎

用語の解説

優性と劣性: 相同遺伝子の片方の異常のみで発症するように遺伝形質が優性に現れることを優性といい、相同遺伝子の両方に異常がないと発症しないような遺伝形質の現れ方が劣性の場合を劣性と呼ぶ。

対立遺伝子: 染色体は両親から1本ずつ受け取り、2本で対を成している。これを相同染色体という。この染色体上に乗っている遺伝子は同じ場所で相対応している (相同座位)。したがってある形質を決定する遺伝子は対を成して存在している。これを対立遺伝子という。優性の対立遺伝子は一方だけで形質が遺伝するが、劣性の対立遺伝子では2つそろわないと形質が遺伝しない。

トリソミー・モノソミー: 正常では1対2本あるはずのものが3本ある状態をトリソミーといい、1本しかない場合をモノソミーという。ある常染色体にトリソミーが起きると、その染色体が担当する物質産生などが通常の1.5倍になって致命的な影響を及ぼし、生きて生まれた場合でも知的障害や奇形などの多くの障害を持つことになる。

代謝: 代謝とは生体内の化学反応を指し、体外から取り入れた物質から他の物質を合成したり、エネルギーを得たりする反応。物質代謝とエネルギー代謝の総称として用いられる。

常染色体優性遺伝: 相同遺伝子の片方の異常で発症するため、必ず親のうちどちらかが病気を発症している。

常染色体劣性遺伝: 相同遺伝子の両方が異常となって発症するため、子供が発症する確率を持つのは、両親ともにヘテロで異常遺伝子を持っている場合のみである。片親がヘテロで以上遺伝子を持っている場合には、子供は正常かキャリアーとなる。

X連鎖劣性遺伝: 子供が発病する可能性があるのは、母親がキャリアーの場合のみで、男の子1/2に発症する。父親が患者の場合、子供のうち娘はすべてキャリアーとなる。

保因者 (キャリアー): 遺伝子異常を保有しているが、発症していないものを指す言葉で、次世代に遺伝子異常を運ぶものという意味でキャリアーと呼ばれる。