

## 1-2

疾病の遺伝機構と  
遺伝性疾患への対策

## 1) ヒトゲノムと疾患の分類

## (1) ヒトゲノムの生物学的情報

ヒトに限らず、生物はみなゲノム (genome) をもつ。ゲノムには、生物の多様な姿かたちが構築され、その生命活動が維持されるのに必要な生物学的情報が含まれている。この生物学的情報は、DNA または RNA 分子のヌクレオチド中に暗号 (コード) として担われている (その主体を成すのがアデニン (A)、シトシン (C)、グアニン (G)、チミン (T) という4種類の塩基配列である)。また、ゲノムは遺伝子とよばれる単位に分かれており、ヒトのゲノム中には約2万種類程度の遺伝子が存在すると推定されている。

体細胞であれ生殖細胞であれ、原則的に、細胞が分裂するたびに、ゲノムの完全なコピーがつけられなければならない。この細胞分裂の過程で行われる DNA 複製には、突然変異 (mutation, 以下、単に変異と略す) が導入されるのを防ぐための厳密な正確性が要求

される。しかし、複製 (コピー) 時のエラーや化学的・物理的な外来変異原によって、いくらかの誤りは起こりうる。これに対し、DNA 修復酵素が誤りの多くを修復するが、一部、生殖細胞において修復システムを逃れ、個体の生殖能力をそれほど損なわなかったものだけが、親から子孫へと伝わり、細胞系統の恒久的な特徴となる。

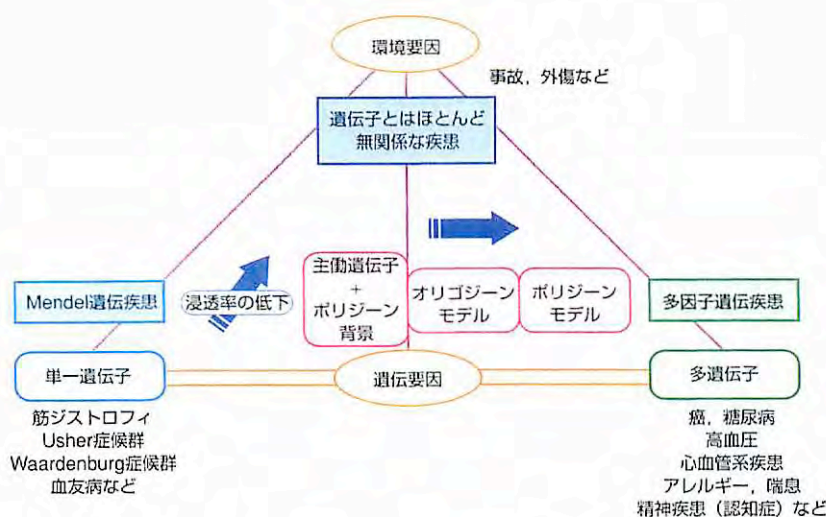
## (2) ヒトゲノムの不安定性

ゲノム DNA は安定した存在でなく、さまざまな遺伝的变化にさらされている。大規模な染色体レベルの異常には、染色体の欠失・獲得などがあり、また小規模な DNA 配列レベルの変異には、塩基置換、欠失、挿入がある。一般集団中において1%以上の頻度で存在する DNA 配列の変化・バリエーションを多型 (polymorphism) といい、一塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) はその一種である。ヒトゲノム中には300万カ所以上の SNP があり (平均で約1000塩基に1つ)、そのなかに疾患の成因にかかわるものや薬物の反応性を規定するものが存在すると推定されている。こうした変異ないし多型は、DNA の複製や修復時のミスとして生じることが多い。外部環境に存在する各種の変異原 (自然界の電離放射線など) や、細胞内環境に生じる変異原 (偶発的な化学反応をもたらす種々の活性代謝産物など) への暴露によって、DNA の変異は誘発されるが、通常的环境下では、内因性変異の方がはるかに多い。体細胞での欠失をもたらすような変異は (細胞にとって) 致死的となるため、たとえ生じても当該細胞は駆逐されてしまい大して問題にならないことが多いが、ときにそうした変異によって細胞分裂が不適切に継続し、癌化の原因となることがある。他方、新たな変異は、単一個体の生殖細胞にも生じて、進化の原動力になるとともに、子孫へと伝達される疾患の原因にもなる。

個体の DNA では、多くの変異が本質的に無作為な場所に生じるが、生命活動に大きな影響をもたらすものは、ヒトゲノムの約1.5%に相当するコード DNA 配列と、3%あまりに相当する高度に保存された領域 (転写調節配列などを含む) にほとんど限定されている。この領域における変異の出現頻度は、自然選択によってきわめて低く抑えられており、コード DNA 配列での変異率は非コード DNA 配列でのそれと比較してはるかに低い。一般に、ある集団中に存在する変異型対立遺伝子の出現頻度は、自然選択以外にも多くの要因 (ランダムな遺伝的浮動、遺伝子変換など) によって規定される。

## (3) 遺伝子と疾患

遺伝子 (gene) は、蛋白質をつくるなど、細胞に



〈図 1-7〉疾患の成因に関する模式図

とって必須の機能を担っている。その機能に何かトラブルが発生した場合、たとえば蛋白質の量に過不足が生じたり、蛋白質の性質が変わって本来の働きができなくなったりすると、結果として疾患を引き起こすことがある。汎用される“〇〇病の遺伝子”という表現はやや誤解を招きやすいが、それは、多くのヒト遺伝子はその変異などによって引き起こされる疾患の研究を通じて発見・注目され、その後当該遺伝子に関する正常機能の解明が進められてきた経緯からであり、もともと疾患を引き起こすためにその遺伝子が存在していたわけでない点に留意すべきである。

一概に疾患遺伝子といっても、遺伝子型と表現型とを結びつけるのは容易でない。たとえば注目する蛋白質をコードする遺伝子において DNA 配列の変異（遺伝子型）が特定の疾患形質（表現型）とどう結びつくかの機序は、多様である。塩基配列の置換が、アミノ酸も置換して劇的な蛋白質の機能変化を生じたり、遺伝子自体の発現レベルを増減させたり、あるいは mRNA のプロセッシングや安定性を介した間接的な影響を引き起こしてもよい。また蛋白質の異常は、それを直接コードしている構造遺伝子上に生じているとは限らず、さまざまな遺伝子の変異によって同一の疾患が引き起こされる現象（遺伝子座異質性、後述）もしばしば認められる。

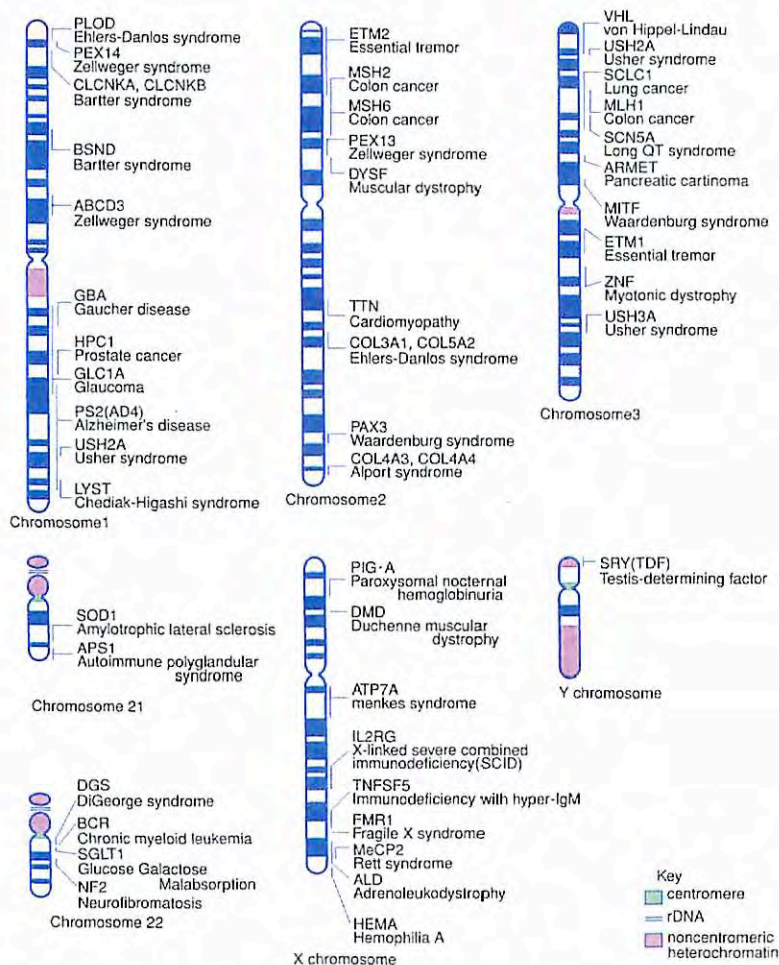
#### (4) 遺伝要因からみた疾患の分類

一般に、ほぼすべての疾患は遺伝要因と環境要因とが合わさって発症する。両要因のかかわる割合により、大まかに、Mendel 遺伝疾患、多因子遺伝疾患、そして（事故や外傷などの）遺伝子とはほとんど無関係な疾患、の 3 つに分類される（図 1-7）。

Mendel 遺伝疾患ないし単一遺伝子疾患は、いわゆ

る遺伝病とよばれるものであり、1 個（あるいはときに少数）の遺伝子に遺伝的变化が生じて発症するまれな疾患である。この場合、おもに変異などが疾患の発症を決定づけており、環境要因はほとんど関与しない。一方、多因子遺伝疾患は、癌、糖尿病、高血圧、骨粗鬆症などの生活習慣病を代表とする、罹患者数の比較的多い疾患であり、遺伝要因と生活習慣などが複雑に相互作用することによって発症する。この場合、遺伝要因として複数の異なる遺伝子座のバリエーションがかかわり、また同一家系内の罹患者どうしても同じ組み合わせのバリエーションをもっているとは限らず、たとえ遺伝要因としての組み合わせが同じであっても環境要因が異なれば、発症しないかもしれない。

現実的には、両要因のかかわる割合が疾患ごとに連続的に異なるため、上記のような 2 つのカテゴリーへの明確な分類は困難である。しかし、一定の遺伝要因と環境要因が整っていれば、ときに、特定の（1 つの）遺伝子座の遺伝子型が、ある家系における疾患形質の発現にとって必要かつ十分となることがある。こうした疾患が Mendel 遺伝形質（ないし Mendel 遺伝疾患）とよばれ、なかでも、最も単純な“1 遺伝子 1 疾患”の対応関係の推定可能なものが、便宜的に単一遺伝子疾患と位置づけられる。典型的なメンデル遺伝形質は、特徴的な家系図を生じることが多いので判別でき、ヒトではこれまでに 6000 種類以上の疾患が報告されている（NCBI の OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) に登録されている）（図 1-8）。一方、家系図をみても単純な Mendel 遺伝のパターンで説明できないものは、非 Mendel 遺伝形質とよばれる。これは、多因子遺伝形質と同義に使われることが多い。多因子遺伝形質はまた悉無形質（dichotomous trait）と量的形質（quantitative trait）



〈図 1-8〉 Mendel 遺伝疾患および多因子遺伝疾患の病因遺伝子座(一部を抜粋)(NCBI: Genes and Disease, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/>より引用)

QT) の 2 つに大別できる。疾患形質を例にあげると、前者は、先天性奇形などの“病気があるかないか”という遺伝形質であり、その基礎となる遺伝子座は感受性遺伝子 (susceptibility gene) とよばれる。それに対し後者は、体重や血糖、血圧などの値で、集団中では連続的な分布を示す遺伝形質であり、その基礎となる遺伝子座は量的形質遺伝子座 (QTL) とよばれる。

## 2) 単一遺伝子の異常による疾患

### (1) Mendel 遺伝の様式

罹患者の家系図をみることで Mendel 遺伝形質が判別できるといっても、1 つの家系を調べただけで、ある疾患形質の遺伝様式を確定することはほぼ不可能である。そのおもな理由は、ヒトの家族の規模には限界があり、罹患状況の情報源として利用できる人数が少なすぎるからである。

ある形質がヘテロ接合体 (特定の遺伝子座に 2 つ

の異なる対立遺伝子をもつ個体) の人に現れるのであればその形質は優性 (dominant) であり、そうでない場合は劣性 (recessive) である。ヒトの優性遺伝病のほとんどは、ヘテロ接合体でしか知られていない。両親ともにヘテロ接合体の罹患者で、その子供がホモ接合体であるケースもときに報告されているが、一般的にそのようなケースは重症であることが多い。

Mendel 遺伝形質は、常染色体あるいは性染色体 (X および Y 染色体) 上の遺伝子座によって決定される。両性別での常染色体性形質と、女性での X 連鎖性形質では、個々人は 1 つまたは 2 つの注目する対立遺伝子を持ち、優性、劣性いずれの遺伝様式をもとりうるが、複数の遺伝的に異なる Y 染色体をもつ個体は存在しない。したがって、典型的な Mendel 遺伝の様式には 5 種類あることになる (常染色体の優性と劣性遺伝、X 連鎖性の優性と劣性遺伝および Y 連鎖性遺伝)。ただし、X 染色体不活化が、X 連鎖性の優性遺伝と劣性遺伝の区別を曖昧にする点に注意が必要である。哺乳類では、雌雄の体細胞における X 染色体

数の不均等を補正するため、雌の細胞で活性のある X 染色体が1つだけとなるように、2本のうち一方の X 染色体がランダムに不活性化されており、この現象を X 染色体不活化という。この不活化は胚発生段階の早期に起こり、ある体細胞でいずれかの X 染色体が不活化されると、そのクローンであるすべての娘細胞に、その選択（いずれの X 染色体が不活化されたか）が受け継がれていく。すなわち、女性の各体細胞は、X 染色体不活化により正常または異常な対立遺伝子のいずれか一方のみを発現しているため、優性ないし劣性の X 連鎖性形質についてヘテロ接合体である女性は正常組織と異常組織が混在した状態（モザイク）を呈することとなる。

## (2) 1 遺伝子 1 酵素仮説と異質性

Mendel 遺伝疾患は、最も単純なモデルとして、疾病の遺伝機構の究明に大きく貢献してきた。その拠り所として 1941 年に *Beadle* と *Tatum* により提示された仮説が「1 遺伝子 1 酵素仮説 (one gene-one enzyme hypothesis)」である。この仮説は、遺伝子が疾患形質を決定づけるという概念を理解するうえで大きなインパクトを与えたが、現在では、多様な遺伝子機能の一部を記述するにすぎないととらえられている。すなわち遺伝子がすべて 1 対 1 対応で酵素に翻訳されるわけではなく、酵素でない蛋白質をコードする遺伝子があること、蛋白質に翻訳されない RNA をコードする遺伝子があること、そして多くの蛋白質が別々にコードされた複数のポリペプチド鎖から構成されていること、などが明らかとなるにつれて、上記の仮説は拡大解釈されるようになった。

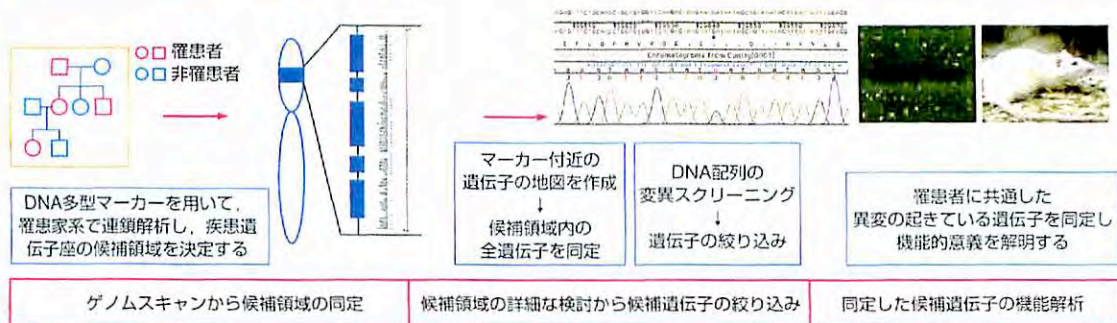
家系図からみて Mendel 遺伝の表現型であることが判明しているものの大半は、単一の転写単位（すなわち遺伝子）に機能障害を及ぼす変異の影響をみている可能性がある。しかし、1 遺伝子 1 酵素仮説とは相容れない 3 種類の「異質性」の存在することが知られている。1 つ目は「遺伝子座異質性」であり、同一の臨床的表現型が、複数の異なる遺伝子座のいずれかの変異で生ずることをいう。たとえば聴力障害と進行性失明を呈する Usher 症候群、病的な不整脈から突然死を生じうる QT 延長症候群などにおいて、多くの遺伝子が関与する病態生理的経路（パスウェイ）のいずれの遺伝子に欠陥があっても同一の表現型をきたしうる。2 つ目は「対立遺伝子異質性」であり、ある遺伝子座に病因となる多様な対立遺伝子が存在することをいう。その典型的な例は機能喪失性変異の場合にみられ、たとえば色素異常を伴う難聴を呈する Waardenburg 症候群 1 型 (OMIM#193500) と PAX 3 (paired box gene 3) 遺伝子のケースが該当する。すべて同じ臨床的表現型を呈するような、エクソン、イントロ

ンに生じたさまざまな変異がこれまでに報告されている。三つ目は「臨床的異質性」であり、同一遺伝子座の変異が、見かけ上まったく異なる複数の疾患を引き起こすことをいう。同一遺伝子であっても変異の種類が異なることにより、一方では機能喪失性の、他方では機能獲得性の効果をもたらすことがある。その顕著な例は RET (ret proto-oncogene) 遺伝子にみられ、同遺伝子座の機能喪失性変異が Hirschsprung 病の一因となる一方、その機能獲得性変異が家族性甲状腺髄様癌と多発性内分泌腺腫瘍 2 型 (MEN タイプ 2) という、まったく異なる疾患（群）を引き起こす。

## (3) Mendel 遺伝の複雑化要因

疾患形質では、孤発例および非浸透がしばしば Mendel 遺伝のパターンを複雑化し、特に優性遺伝病において、遺伝カウンセリング（後述）という観点から大きな落とし穴になる。孤発例というのは、一見すると、特定の遺伝的変化で生ずる疾患の表現型とほとんど区別できないものの、非遺伝要因（主として環境要因）により孤立して発生した症例をいう。一方、非浸透というのは、注目する疾患遺伝子の変異を実際にもちながら、一生を通じて変異の影響がみられない（すなわち疾患を発症しない）ことである。ここで、ある形質の浸透率 (penetrance) とは、当該の遺伝子型をもつ個体におけるその形質が現れる確率と定義される。明確な 1 対 1 対応を示すことが判明している疾患遺伝子座の変異であっても、特有の遺伝的背景や生活様式、その他の偶発的要因によって、予期する疾患形質が現れないこともある。また成人発症性ないし晩発性疾患 (Huntington 病など) においては、たとえ遺伝子型をもつていても、しかるべき年齢に達するまで表現型が現れず、浸透率は年齢に相関することになる。さらに疾患の原因遺伝子変異が完全に解明されていない状況下では、真に非遺伝要因で生じた症例〔孤発例〕であるのか、それともきわめて浸透率の低い「未知の」原因遺伝子座（の変異）の結果であるのか、が判断できない。

親から受け継いだ 2 つの対立遺伝子のうち、いずれを発現するかが、あらかじめ決まっている遺伝子がある。発現抑制される対立遺伝子が、常に父親由来である遺伝子もあれば、常に母親由来である遺伝子もある。このように、どちらの親に由来するかにより、特定の遺伝子座における対立遺伝子の発現に違いが生じることをゲノムインプリンティング (imprinting, 刷り込み) という。この現象はいまだ十分に解明されていないが、特定の対立遺伝子に関する親の由来が、何らかの方法で標識されており、エピジェネティックな違い（親から子へと受け継がれる表現型の変化のうち、塩基配列の違い（すなわち遺伝的な違い）には依存し



〈図 1-9〉 ポジショナルクローニングの流れ

ないもので、精子と卵のメチル化の違いが最もよく理解されている) と考えられている。

同様に、どちらの親由来かが考慮されるべき遺伝現象として、ミトコンドリア遺伝があげられる。ミトコンドリア DNA は核 DNA に比べて小型であるが、非常に変異を生じやすく、ミトコンドリア遺伝子の変異はヒトの遺伝病の重要な原因となっている。またミトコンドリアを介する疾患は母親からしか子供に伝わらない(母性遺伝)ため、家系図において特徴的なパターンを生ずる。

#### (4) ポジショナルクローニング (図 1-9)

Mendel 遺伝の疾患遺伝子を同定するための方法は、大まかに候補遺伝子アプローチ (順行遺伝学) とゲノムスキャン (逆行遺伝学) に分類されることが多い。前者が何らかの機能情報に依存するのに対して、後者はゲノム上の位置情報に依存するアプローチである (詳細は加藤, 2006 参照)。歴史的にみると、1980 年代以前に疾患遺伝子として同定されたものは、ごく少数であったが、そのすべては生化学的な基礎情報がすでに知られていて、精製された遺伝子産物などを活用した候補遺伝子アプローチによるものであった。そして 1980~1990 年代に飛躍的な技術革新とその研究成果としてのゲノム情報の蓄積に伴って、連鎖解析を利用したゲノムスキャンが実施可能となり、同定される疾患遺伝子の数も増加しはじめた。ポジショナルクローニングというのは、ゲノムスキャンなどを通じて見いだされた、おおよその染色体位置に関する情報のみを頼りにして、疾患遺伝子を同定する方法である。特にその草分けの研究となったのは、1980 年代に行われた Duchenne 型筋ジストロフィ (OMIM# 310200) のポジショナルクローニングであり、多くの困難を乗り越えて、未知の疾患遺伝子をクローニングするという偉業が達成された。

### 3) 遺伝と環境の相互作用により発症する疾患

#### (1) 多因子遺伝疾患の病因遺伝子

前述してきたような疾患遺伝子の概念はもともと単一遺伝子性の Mendel 遺伝疾患に対して提唱されたものであり、多因子遺伝 (非 Mendel 遺伝) 疾患に対してそのまま適用することはできない。そこで、概念的に疾患遺伝子は大きく 2 種類に分けて説明される。1 つは Mendel 遺伝疾患の病因遺伝子や多因子遺伝疾患でも大きな効果をもつ主働遺伝子 (major gene) の場合であり、その遺伝子が発症にとって (十分でなくとも) 必要なものである。もう 1 つは多因子遺伝疾患の大部分の病因遺伝子の場合であり、発症にとって必要でも十分でもないが、それを有することでリスクが高くなると考えられるものである。これは、後述する易罹病性診断において、SNP の意義を検討する際に重要な概念である。

#### (2) テーラーメイド医療

テーラーメイド医療とは、サイズのぴったり合った洋服を仕立てるように、個々の罹患者の疾患の状態を正確にとらえて副作用のない真に有効な治療を提供することを意味する。狭義にみれば特定の治療薬が効くかどうか、副作用が起りやすいかどうかという点に注目することになるが、広義にみれば成因を含めた疾患の状態に関する詳細な情報収集などもかかわってくる。糖尿病や高血圧などの多因子遺伝疾患は便宜的に定められた臨床的基準に基づいて診断される '症候群' であり、実際のところは成因を異にする疾患の集まりかもしれない。したがって「どの治療法が最も有効であるか」という科学的選択を行う際にも、個々人の遺伝素因、生活習慣などの非遺伝要因に関する情報が不可欠となる。多因子遺伝疾患における、病因遺伝子の同定に向けた研究アプローチに関しては、加藤, 2002; Strachan ら, 2005 を参照のこと。

## 4) 染色体異常

### (1) 染色体の数的異常

染色体異常は、体を構成する細胞のうち、どの範囲に異常が認められるかによって、構成的異常と体細胞異常の2種類に大別される。他方、形態学的見地からは、数的異常と構造異常の2種類に大別され、こちらの、より汎用される分類について説明を加える。染色体の数的異常は、通常、深刻な発生的影響を及ぼし致死的（胚致死または胎児致死）であるが、例外的に出生にまで至る疾患がある。その代表例がDown症候群（OMIM#190685）であり、罹患者のなかには40歳以上まで生存するものもいる。

Down症候群は新生児650~1000人あたり1人の割合で生ずる、最も高頻度な染色体異常であり、21番染色体（全体または決定的領域）が1本余分であること（21トリソミー）によるものである。母体の出産年齢の上昇とともに、Down症候群の子供の発生リスクは高くなることが知られており、たとえば、出産年齢30歳でのリスクは1000人あたり1人に対し、40歳でのリスクは1000人あたり9人と顕著に高くなる。Down症候群の臨床症状は多岐にわたり、特徴的な顔貌、精神発達遅滞<sup>かんぼう</sup>以外にも、心臓や消化管などの先天性形態異常、難聴、白血病（急性リンパ芽球性白血病と急性骨髄性白血病）などが高率に認められる。これらの原因は特別な数個の遺伝子によるものではなく、21番染色体上の決定的領域（責任領域）（21番長腕の2~20 Mbと推定される）に存在する多数の遺伝子が複合的に関与すると考えられている。

### (2) 染色体の構造異常と片親性二倍性

電離放射線や化学物質によるDNAの損傷などで染色体切断が起こり、それが正しく修復されなかった場合に、染色体の構造異常が生じる。また減数分裂時に非相同染色体間での組換えが起こると転座が生じる。こうした染色体の構造異常のうち、染色体物質の実質的な増減がない場合を均衡型、増減がある場合を不均衡型とよぶ。通常、切断ないし転座部位近傍の遺伝子に機能障害が生じない限り、均衡型染色体異常は表現型に影響を及ぼさないことが多い。

染色体の数や構造が正しくても、減数分裂が正しく行われず、一对の染色体セットが両親のおのにおの由来していない場合（すなわち、いずれの染色体も同じ親に由来する場合）を片親性二倍性とよぶ。その代表例として胞状奇胎があり、これは1つの精子に由来する（父方の）染色体の倍化によって生じる異常な胚である。ちなみに母方の片親性二倍性の例として、卵巢奇形腫というまれな良性腫瘍がある。

## 5) 遺伝性疾患への対策

### (1) 遺伝子診断と薬理ゲノム学

遺伝子の変化、そして、その源であるDNA記列の変化を調べることにより、疾患ないし特定の病態（薬物の有効性や副作用など）を診断することが遺伝子診断である。従来は、おもにMendel遺伝疾患を対象としていたが、ゲノム医学の進展とともに、癌や感染症、生活習慣病などの多因子遺伝疾患をも対象として行われるようになってきた。特に後者に対する遺伝子診断は、浸透率の高い先天性疾患などのMendel遺伝疾患における発症前診断と異なり、あくまでリスクの高さを予測できるにすぎない、易罹病性診断である。その臨床的有用性は、感度、特異度、および陽性適中率などの厳密な評価がなされて、はじめて明らかとなる。すなわち、易罹病性診断では、どの遺伝子群の変化が疾患発症のリスクをどの程度高めるかという命題が第一に解決されなければ、遺伝子診断の有効性について議論することは難しい。

また近年、疾病の診断およびリスク評価の精度向上という点に加えて、薬物治療の至適化という点での、遺伝子情報の活用が注目されている。多くの大規模臨床試験が実施され、その結果に基づく治療指針（ガイドライン）が作成されてきたことにより、薬物治療の「標準化」が積極的に推進されることとなった。しかし、こうした指針に従って注意深く薬物治療がなされたとしても、ある薬物が特定の患者に真に有効である（あるいは副作用を生じない）という保証はない。「標準化」された臨床的判断に基づく薬物治療の有効性が、個人レベルでは今なおばらつきを生ずる原因の1つとして遺伝素因の関与が想定され、薬物反応性に影響する遺伝子情報（遺伝子多型）を探索するための薬理ゲノム学（ファーマコゲノミクス）研究が注目されている。すべての患者に副作用もなく一様な効果をもつ治療薬が開発されれば確かに理想的である。しかし、多因子遺伝疾患の病因的多様性を考慮すれば、薬物治療に関する個別化医療（狭義のテーラーメイド医療）へのパラダイムシフトは避けられないであろう。

### (2) 遺伝カウンセリング

1990年から15年間の計画として始まった、ヒトゲノムプロジェクト（human genome project; HGP）は、ゲノム完全配列の決定を目的とする、生物学史上の未曾有の巨大プロジェクトであった。当初の目標を2年程度前倒しして塩基配列の決定は終了し、次は、そこに記された生命の設計図（暗号）の解読作業が世界中の研究者の大きな関心事となってきた。医学生物学領域において、ヒトゲノムプロジェ

クトがもたらす恩恵ははかりしれないものであるが、その一方、マイナス面の存在する可能性にも留意せねばならない。疾患と関連する多くの遺伝的変化が同定されれば、それらの保因者の発病予防にとって大きな恩恵がもたらされる。その反面、こうした人々が差別される可能性も出てくる。たとえば、営利目的で大規模な遺伝的スクリーニングが行われれば、十分に健康な人であっても、疾患の発症リスクを高める遺伝素因をもっているというだけで、生命保険の加入などに際して、差別が行われる懸念も生じる。こうした問題に対して、ゲノム医学がもたらす技術・情報に関する、倫理的・法的・社会的影響 (ethical, legal and social impact; ELSI) が活発に議論されている。

遺伝子情報という、新たな種類の、そして生命活動に直結した情報に関しては、人々の「知らないでいる権利」を守ることも重要である。すべての遺伝カウンセリングと遺伝子検査は、十分な情報提供を受けた成人罹患者から明確な要求があった場合にのみ実施されることを倫理的原則とすべきであろう。ここで、遺伝性疾患への対策の鍵となる遺伝カウンセリングについて若干の説明を加える。遺伝カウンセリングが必要とされる状況は大きく3つ (出生前、小児期および成人期) に分類される。出生前遺伝カウンセリングは、相談者の家系内に先天異常などの患者がまだ存在しない状況下で、高齢出産や習慣流産などのケースにおいて、妊娠中の胎児あるいはこれからの妊娠を考える際のリスクに関するものである。小児期遺伝カウンセリングは、先天異常などの小児期発症の疾患罹患者がすでにいる状況下で、同じ両親から次に生まれる子供のリスクに関するものである。成人期遺伝カウンセリングには、前述した2種類 (発症前診断と易罹病性診断) の遺伝子診断が関係する。特に発症前診断は、神経変性疾患などの高浸透率で遅発性の常染色体性優性遺伝病の場合に考慮されるものである。ただし発端者の遺伝子変異が明らかにされると、ほかの血縁者の発症前診断が可能となるため、治療法や予防法のない疾患の場合は、特に慎重に対応する必要がある。

[加藤規弘]

## ■文 献

- 加藤規弘：概論ゲノムワイドスクラン。日本臨床 2006 年増刊高血圧 (上) —最新の研究動向 64 (増刊号 5), pp 324-330, 日本臨床社, 大阪, 2006.
- 加藤規弘：遺伝子背景の検索は心血管病のリスク評価に有用か。生活習慣病と循環器疾患, *Heart View*, 6(5), 49-54, 2002.
- Strachan T, Read AP: 複雑な疾患の遺伝的マッピングと同定。ヒトの分子遺伝学, 第3版 (村松正實, 笹月健彦, 木南 凌, 辻 省次監訳), pp 501-534, メディカルサイエンスインターナショナル, 東京, 2005.