

みんなで
考える
希少疾患

希少疾患はどうして起こるか



遺伝子について

横浜市立大学大学院医学研究科 遺伝学 教授 松本 直通先生

本記事は、2023年11月12日に患者さんとそのご家族、一般の方を対象として開催されたオンライン市民公開講座「みんなで考える希少疾患」において、横浜市立大学大学院医学研究科 遺伝学 教授の松本直通先生にお話いただいた講演「希少疾患はどうして起こるか」についてまとめました。

希少疾患、難病、指定難病について

患者さんの数が極めて少ない病気（疾患）は、「希少疾患」と呼ばれており、日本では患者さんが5万人未満の疾患とされています。希少疾患に関連した概念として「難病」がありますが、難病は希少疾患と違って患者さんの数によって決められるものではなく、①疾患のメカニズムがわかっていない、②治療方法が確立していない、③希少な疾患、④長期の療養が必要、と4つの条件

を満たしている疾患を指します。また、難病のうち、患者さんがおかれている状況からみて、良質かつ適切な医療の確保を図る必要性が高い疾患で、①国内の患者さんの数が一定の人数（人口の約0.1%）より少なく、②客観的な診断基準が確立されているものは「指定難病」と呼ばれ、医療費助成の対象となっています¹⁾。

遺伝子は、体を作る設計図の一部です

希少疾患、難病、指定難病の中には、遺伝子が関係している疾患があります。遺伝子とは、私たちの体のどこにあり、どのような役割をしているのでしょうか？私たちの体は、何十兆というたくさんの細胞でできています。1つ1つの細胞は「核」を持っており、核の中には23対46本の「染色体」があります²⁾。染色体には、「DNA（デオキシリボ核酸）」という二重らせん構造をしたひも状の物質が折りたたまれて格納されています。DNAを構成する主な物質は「塩基」と呼ばれ、A（アデニン）、G（グアニン）、C（シトシン）、T（チミン）の4種類があり、AはT、CはGと結び

ついて「塩基対」をつくります。この塩基対の並び順の中に生き物の特徴や性質を決める「遺伝情報」が書き込まれています³⁾。DNAには、遺伝情報を持っている部分と持っていない部分があり、遺伝情報を持っている部分を「遺伝子」と呼びます⁴⁾。遺伝情報が書き込まれたDNAは、体を作る大きな設計図のような役割を担っており、何世代にもわたって安定的に受け継がれる構造になっています。

しかし、時に遺伝子に変化が起こることがあり、ひいては体の設計図が変わり、良くも悪くも私たちの体に影響が出てことがあります。

遺伝子の変異にはいくつかの種類があり、なんらかの希少疾患につながることもあります

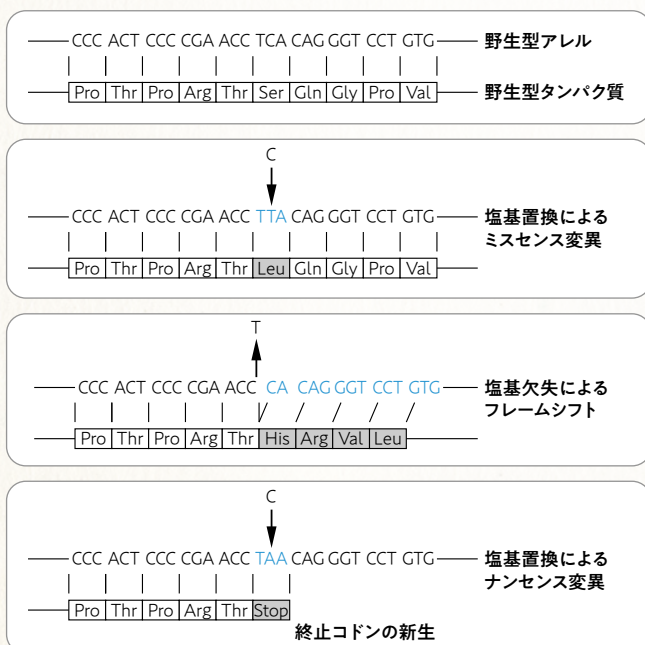
なんらかの原因によって遺伝子に変化が起こることを「遺伝子変異」と呼びます。遺伝子変異にはいくつかの種類があり、①1つの塩基対が変化することでつくられるタンパク質が変わってしまう「ミスセンス変異」、②1つの塩基対が欠けることでつくられたタンパク質が適切に機能しなくなる「塩基欠失」、③1つの塩基対が変化してタンパク質の合成がその部分

で終わってしまう「ナンセンス変異」、④DNAの特定の部分のみが異常に繰り返されてしまう「リピート増幅」などがあります(図1)⁵⁾。これらの遺伝子変異が起こると、本来つくられるはずのタンパク質がつくられなくなったり、違うタンパク質になったりして、なんらかの希少疾患につながる場合があります。

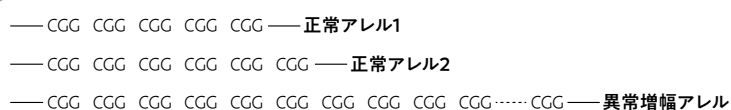
図1: 遺伝子変異の種類

遺伝子変異にはいくつかの種類があります

翻訳部位の1個の塩基変異によるアミノ酸変化



反復配列数の変化による変異



「Ⅱ 遺伝子とDNA, RNA」、「太田 亨, 吉浦孝一郎, 三宅紀子:
遺伝医学への招待(新川詔夫監修), 改訂第6版,
p.32, 2020, 南江堂」より許諾を得て転載

遺伝子変異の種類について

1段目 野生型

変異がない遺伝子の並び。

2段目 ミスセンス変異

CがTに置き換わり、合成される
アミノ酸*がSerからLeuに変わる。

3段目 塩基欠失

Tが1つ抜けて合成されるアミノ酸がSerからHisに変わる。これにともない、後ろのアミノ酸も変わる。

4段目 ナンセンス変異

CがAに置き換わり、アミノ酸の合成が終了する。

5段目 リピート増幅

特定の部分のみが繰り返される。

※アミノ酸:3つの塩基の並びで1つのアミノ酸が決まります。つながったアミノ酸が折りたたまれると1つのタンパク質になります(アミノ酸の名前: Ser セリン、Leu ロイシン、His ヒスチジン)。

近年の遺伝子解析技術は飛躍的な進歩を遂げており、多くの希少疾患の研究において遺伝子解析が行われています。希少疾患のヒト遺伝子研究について、松本先生は「ヒト1人のDNAに含まれる約60億塩基対の中から疾患に関わる1つの遺伝子変異を見つけるということは、例えるなら、世界中の人の中から世の中に大きな影響を与える1人を見つけ出すようなことなのです」と述べられました。また、1つの塩基対が変化する「1塩基

バリエーション※」、特定の遺伝子のコピー数が増えたり減ったりする「コピー数バリエーション」(図2)⁶⁾が起こる頻度を調べた研究では、1世代あたり平均74個の1塩基バリエーションを生まれながらに持っていること、約40人に1人の割合でコピー数バリエーションが起こることが報告されています^{7), 8)}。この研究結果から、松本先生は「遺伝子に関係している希少疾患は、確率論的に誰にでも起こる可能性がある」と述べられました。

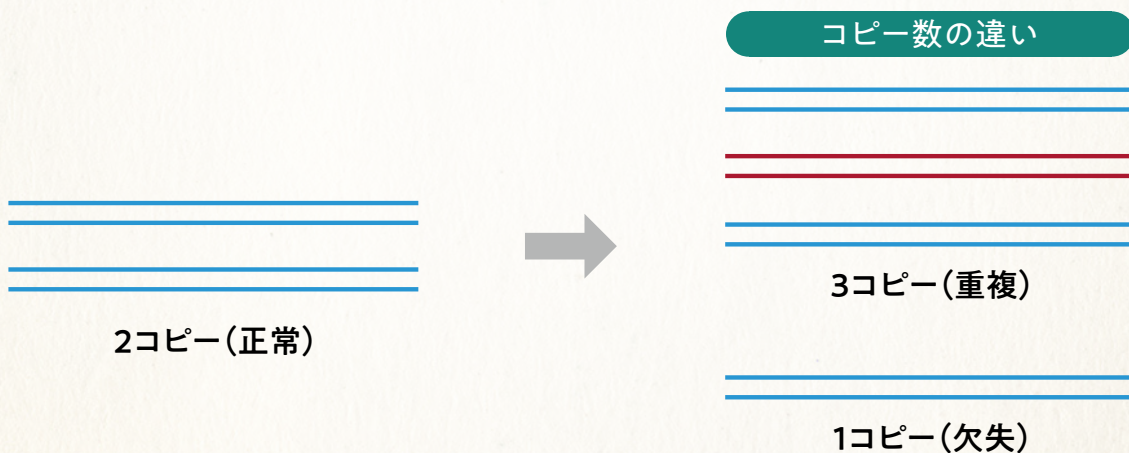
図2:1塩基バリエーションとコピー数バリエーション

バリエーション:遺伝子の多様性(違い)について

●1塩基バリエーション(SNV)



●コピー数バリエーション(CNV)



講演演者提供資料:横浜市立大学 遺伝学 松本 直通 先生

※バリエーション:遺伝子の多様性(違い)を指します。遺伝子の違いが必ずしも病気と関係するわけではありませんが、遺伝子の違いが病気の発症に関係している場合は「病的バリエーション」と呼ばれます。

遺伝子の変異には、先天的な変異と後天的な変異があります

前の段落では、DNAの塩基が変わってしまうことで起こる遺伝子変異について説明しましたが、ここでは、「変異を持っている細胞の由来」から遺伝子変異の種類を分けて説明します(図3)⁶⁾。遺伝子変異には、先天的な遺伝子変異と後天的な遺伝子変異があることをご存じですか？

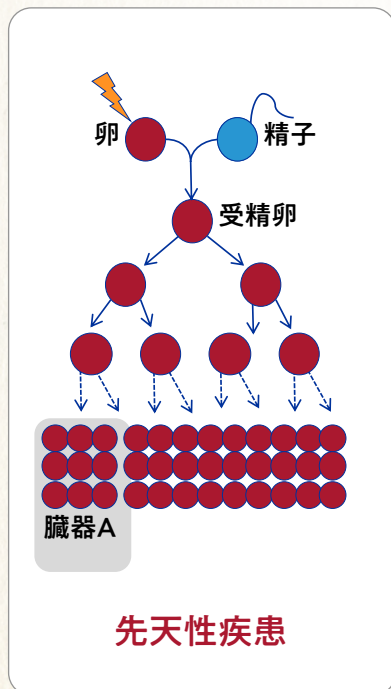
これらの変異は、それぞれ「生殖細胞系列変異」と「体細胞モザイク変異」と呼ばれています(図3)⁶⁾。生殖細胞系列変異では、受精した精子と卵子

のどちらかが遺伝子変異を持つために受精卵もその遺伝子変異を受け継ぎ、この受精卵が分裂を繰り返してつくられた細胞のすべてに遺伝子変異が受け継がれます。一方、体細胞モザイク変異は、受精卵の時点では遺伝子変異を持っておらず、受精卵が繰り返し分裂する過程で遺伝子変異が起こります。遺伝子変異が生じたタイミングによって、遺伝子変異がみられる臓器や範囲が決まるのが特徴です。

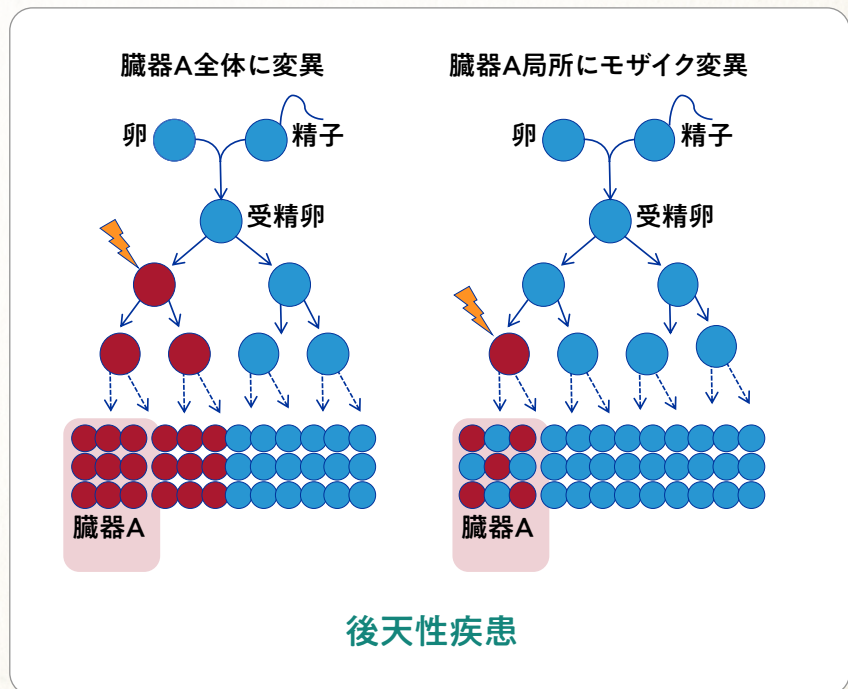
図3: 変異を持っている細胞由来別の遺伝子変異の種類

生殖細胞系列変異と体細胞モザイク変異

生殖細胞系列変異



体細胞モザイク変異



突然変異



変異を持つ細胞



変異を持たない細胞(野生型)

PNHとaHUSは、免疫の働きを持つ「補体」に関わる遺伝子の変異により発症します

私たちの体には、体内に侵入した細菌やウイルスなどの外敵から体を守る免疫システムがあります。このシステムの中に、外敵を攻撃する役割を持つ「補体」というタンパク質があります。補体は、自分の細胞と外敵を区別することができないため、補体がまちがって自分の細胞を攻撃しないように補体を制御(コントロール)するシステムがあります。

補体に関連する疾患の一つである発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)は、血液細胞のもとになる細胞(造血幹細胞)の遺伝子に後天的に変異が起こることで補体をコントロールでき

なくなり、補体が赤血球を攻撃してしまう疾患です。一方、同じく補体に関連する疾患の非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)は、補体のコントロールに関わる遺伝子が先天的な変異を持っていることが主な発症原因で、感染や分娩などをきっかけに補体が血管の壁(血管の内側)を攻撃してしまう疾患です。最後に、松本先生は「PNH、aHUSのいずれも指定難病の指定を受けた希少疾患であり、今も疾患のメカニズムの解明と新規治療の開発が進められています」と述べられ、講演を締めくくりました。

出典

- 1) 難病情報センターホームページ 国の難病対策「2015年から始まった新たな難病対策」
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/3756> (2024年5月閲覧)
- 2) 「Ⅲ 遺伝子の担体としての染色体」, 「太田 亨, 吉浦孝一郎, 三宅紀子: 遺伝医学への招待 (新川詔夫監修), 改訂第6版, p.36-37, 2020, 南江堂」より引用
- 3) 「Ⅱ 遺伝子とDNA, RNA」, 「太田 亨, 吉浦孝一郎, 三宅紀子: 遺伝医学への招待 (新川詔夫監修), 改訂第6版, p.16-17, 2020, 南江堂」より引用
- 4) 「Ⅲ 遺伝子の担体としての染色体」, 「太田 亨, 吉浦孝一郎, 三宅紀子: 遺伝医学への招待 (新川詔夫監修), 改訂第6版, p.20-21, 2020, 南江堂」より引用
- 5) 「Ⅱ 遺伝子とDNA, RNA」, 「太田 亨, 吉浦孝一郎, 三宅紀子: 遺伝医学への招待 (新川詔夫監修), 改訂第6版, p.32, 2020, 南江堂」より許諾を得て転載
- 6) 講演演者提供資料: 横浜市立大学 遺伝学 松本 直通 先生
- 7) Conrad DF, et al. Nat Genet. 2011;43(7):712-714.
- 8) Itsara A, et al. Genome Res. 2010;20(11):1469-1481.