

● 領域別の遺伝カウンセリングの特徴

目的に応じた遺伝学的検査と遺伝カウンセリング

発症者本人を対象とする遺伝学的検査

発症者の確定診断のために行われる場合にも、医学的必要性があるからといって簡単に行っていいというものではありません。結果的に、その情報が血縁者に与える影響についての十分な遺伝カウンセリングが必要です。また、血縁者の発症前診断や保因者診断等を行う目的で、発症者の遺伝情報が必要になる場合がありますが、得られた情報が血縁者に利用されてはじめて意味があること、遺伝子の変化が見つからなくても臨床診断は変わらないことなどについて十分な説明が必要となります。

出生前診断

メンデル遺伝病や染色体異常などの子どもが生まれるリスクの高い妊婦を対象に、羊水検査や絨毛検査などにより胎児由来の組織・細胞を得て遺伝学的検査を行います。最近では、一般の妊婦検診での超音波診断で異常を指摘され、はからずも出生前診断に至るというケースがとて多くなっています。遺伝学的検査で異常が認められた場合には、少なからず人工妊娠中絶が考慮されることとなりますが、現在日本には胎児条項は存在せず、母体保護法による合法的理由づけにより行われているのが現状です。遺伝カウンセリングでは、クライアントの自律的意思決定のために、方法や費用、検査のリスク、診断可能な医療機関といった出生前診断に関する情報提供を行います。人工妊娠中絶をどうするか、といった重要な場面では、クライアント夫婦間、さらにその産科主治医とよく相談したうえで決断してもらうようなサポートをします。出生前診断は、検査から（羊水検査の場合多くは妊娠 15・16 週で検査し、結果は 17・18 週）中絶可能な時期が 22 週までという時間的な制約と、妊婦の肉体的・精神的ダメージなど様々な問題をはらんでいます。また、命の選別になるのではないかと、といった倫理的な側面からの問題も議論が付きません。

クライアントに対しては、羊水検査などの遺伝学的検査にはそれぞれ限界があり、全ての疾患をスクリーニングできる万能な検査ではないということも理解してもらう必要が在るでしょう。

保因者診断

遺伝子変異があっても、発病しておらず、将来にわたって発症することのない人を保因者といいます。クライアント本人のためではなく、将来、子孫が同じ疾患にかかる可能性を予測するため、生殖行動に役立つ可能性のある情報を得るために行う検査です。家系内に、常染色体劣性遺伝病やX連鎖劣性遺伝病、染色体不均衡型構造異常の患者がいる場合に保因者診断の対象となります。しかしながら、常染色体劣性遺伝病の場合は、近親婚でもないかぎり、保因者診断を行っても、意味のないことになってしまいます。また、小児に対する保因者診断は、本人の自由意思の尊重という観点から基本的に行われるものではありません。

発症予測を目的とする遺伝学的検査における遺伝カウンセリング

ハンチントン病の発症前検査

ハンチントン病に代表されるような、治療法や予防法のない遅発型の遺伝性疾患の場合は、発症前診断の希望があっても、その実施の前には特に慎重な遺伝カウンセリングの実施が望まれます。ハンチントン病は、成人後に発症する常染色体優性遺伝の神経難病ですが、家族に罹患者がいる場合、自分も同じ病気かもしれないと疑い、発症前診断を希望するクライアントが数多くいらっしゃいます。倫理的な観点からみても、例えば、①クライアント本人の希望であるか(検査を希望する背景を正確に探ることができるか)②本人の疾患の理解や検査の意味、起こりうる事態の理解について十分な時間をかけた遺伝カウンセリングが可能か③フォローが可能か④良い結果であった場合の本人の罪悪感に対する対処ができるか⑤プライバシーの保護、就職、雇用および昇進、保険加入の問題、などが挙げられます。その他、倫理委員会の手続きなどが必要となってくる場合もあるでしょう。

家族性腫瘍の易罹患性検査

ハンチントン病とは対照的に、治療法がある **HNPCC(遺伝性非ポリポース大腸がん)**などの家族性腫瘍の場合には、遺伝学的検査を行うメリットは大きくなります。しかしながら、臨床的診断にもかかわらず遺伝子検査で変異が同定できない場合には、遺伝子検査を受ける前と状況はなんら変わりません。そのため遺伝子検査の限界についてあらかじめきちんと説明することが必要となります。遺伝子検査で遺伝子変異が同定された場合には、早期診断、早期治療などのメリットがあるので、遺伝情報を血縁者に伝えるというクライアントの協力が必要となるでしょう。

多因子疾患などに対する易罹患性検査を行う場合も同様に、検査の確度、特異度、陽性・陰性結果の正診率などが十分なレベルにあることを確認しなければなりません。また、遺伝子変異が同定されても、その発症は疾患により一様でないこと、さらに遺伝子変異が見つからなかった場合でも発症の可能性は否定できないことについての十分な説明が必要になります。

生活習慣病の遺伝カウンセリング

従来は一部の奇形や体質性疾患を量的形質と考えると、多因子遺伝病モデルから再発確率を予想し遺伝カウンセリングを行ってきました。近年はヒトゲノムの一塩基変異 (SNPs) が疾患の易罹患性や体質に結びつくとの考えから広く遺伝子診断に利用されるようになりました。これらの変異の多くは疾患遺伝子本体の異常ではなく、誰にでも見つかる「遺伝子多型」と呼ばれるもので、ヒトゲノムが解読された現在、一定の塩基配列のなかに高い頻度(1,000塩基に1カ所、1ゲノム中に300万カ所)で見つかることがわかっています。疾患の発病には多くの遺伝学的な過程があると考えられますが、このような多型がどのように発病に関与しているかほとんどわかっていません。一般的に「ある多型」を持っている人は、「ある疾患に罹患するオッズ比が高い」と表現しますが、同じ多型を持っていても発症しない個体も必ず見られます。また、その多型を持っていない個体の発症も見られます。スクリーニングの立場からはハイリスク集団をとらえる方法として有効なことがあります。個別の診断に用いるには注意が必

要です。とくに最近、膨大な数の SNPs 変異と疾患の関係が報告されていて、一部の検査は商品化されつつありますが、素人考えで「遺伝子の診断だから信頼性が高い」と判断すると大変なことになります。研究者はこれらの「遺伝子診断」については慎重に対応するようにと警告を発しています。これらの検査情報をどう利用したらよいかも遺伝カウンセラーの役割です。

コラム③：着床前診断

不妊治療の技術向上に伴い、最近では着床前診断についての議論もさかんに行われています。そんな中でつい先日、大変興味深い報告がありました。それは ASRM（アメリカ生殖医療学会）より、**着床前スクリーニング（PGS）**の有効性は認められないという見解が出されたというものでした（2007）。これまでのデータを総合すると、遺伝的背景のない人、例えば、高齢妊娠や妊娠不成功、習慣流産などが背景にある人々に PGS を行っても、その生産率には有意差が認められず、染色体の数的異常により流産を繰り返している人の流産率にも有意差は認められない、という結論になったということです。これはつまり、染色体の数的異常のある胚は妊娠早期に淘汰されるので、生産率や流産率には影響しない、ということを意味するのでしょうか。一方、ASRM は、通常の PGD、すなわち、遺伝性疾患や染色体の転座保因者など、なんらかの遺伝学的背景がある人における着床前診断に関しては有用であるとしています。

ASRM としては、現段階において PGS は科学的に「無意味」なことであるという見解を示したことになりますが、それは命の選別になるから行わないといった倫理的な結論ではないことに注意しなければなりません。しかしながらこれは、妊娠前の胚の段階での操作であれば、児の選別には当たらないのでやりたければやってもいいのではないかという安易な着床前診断の実施について、警鐘を鳴らす意味もあるのではないかと思います。

遺伝カウンセリングはどこで受けられるの？

最近では遺伝子診療科や遺伝科といった遺伝診療部門を開設している病院が増えてきました。以下に、遺伝カウンセリングが受けられる施設と最新の遺伝医学情報等を入手できる web サイト情報をご紹介します。

● いでんネット（臨床遺伝医学情報）<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/idennet/>

いでんネットでは、遺伝相談施設（カウンセラー）の紹介をしています。京都大学医学部附属病院遺伝子診療部を中心に運用されているサイトで、遺伝相談施設の紹介や遺伝学的検査施設の紹介、各種ガイドライン、クライアントへの説明資料などが見られます。一部の情報に関してはあらかじめ登録し、ID・パスワードの発行を受けておく必要がありますが、医療関係者であれば、サイト内の医療関係者用データベース利用登録・変更ページ：<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/idennet/DB/regist.html> から新規ユーザー登録が可能です。

● **Genetopia (信州大学医学部付属病院遺伝子診療部)**

<http://genetopia.md.shinshu-u.ac.jp/genetopia/index.htm>

信州大学遺伝子診療部によって運営されているサイト。遺伝に関する各種情報が掲載されており、患者も医療者向けの内容を閲覧することができます。Gene Reviews を和訳した日本語版遺伝性疾患情報を掲載しているので、多くの遺伝カウンセラーに利用されています。

● **染色体異常をみつけたら** <http://www16.ocn.ne.jp/~chr.abn/>

山口大名誉教授の梶井正先生が、染色体を専門としない医師でも理解できるように作ったサイト。細胞遺伝学に関する基礎から応用までのあらゆる情報が充実しています。

● **GeneTests** : <http://www.geneclinics.org/>では、GeneReviews の最新版を見ることができます。

● **OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> は、あらゆる遺伝性疾患の総合カタログです。

● **遺伝カウンセラーについては、認定遺伝カウンセラー制度委員会のホームページ** : <http://plaza.umin.ac.jp/~GC/>で、各大学の認定遺伝カウンセラー養成コースの情報をみることができます。

参考図書

1. 千代豪昭：「遺伝カウンセラー」：真興交易（株）医学出版部,東京,2006
2. 千代豪昭：「悪い知らせの伝え方」臨床眼科：医学書院,2007
3. 千代豪昭：「遺伝カウンセリング 面接の理論と技術」,医学書院,東京,2000
4. 新川詔夫,福嶋義光：「遺伝カウンセリングマニュアル改訂第2版」,南江堂,東京,2003
5. 「遺伝医学における倫理諸問題の再検討」WHO,2000（松田一郎監修，福嶋義光編集）
6. 渡辺三枝子：「カウンセリング心理学」，ナカニシヤ出版，2000
7. 水谷修紀：「遺伝診療をとりまく社会」,ブレーン出版,東京,2007
8. Diane L. Baker：「A Guide to Genetic Counseling」,WILEY-LISS,1998

略語・語彙説明

クライアント：遺伝カウンセリングにおいては、本人もしくは家族の遺伝学的問題の相談に訪れた人をクライアントとよぶ。

オッズ比：ある遺伝子変異が罹患者集団Aにみつかる頻度を a, 対照集団（非罹患者集団）Bにみつかる頻度を b としたとき、オッズ比は a/b で表わされる。

HNPCC：遺伝性非ポリポーシス大腸がん（Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer）

HNPCC（またはHNPCC-Lynch 症候群ともいう）は、大腸がんをはじめとて、子宮内膜がん（子宮体がん）、胃がんなどの発症リスクが高まる遺伝性の疾患。その頻度は大腸がん全体のおよそ1%～5%。また、この体質は、親から子へ2分の1の確率（50%）で遺伝する（常染色体優性遺伝）が、体質が遺伝してもがんを発症しない人もいる。

PGS：Preimplantation genetic screening（着床前スクリーニング）

PGD：Preimplantation genetic diagnosis（着床前診断）

● 遺伝カウンセリングの流れ

遺伝カウンセリングで取り扱う内容は一般的に以下の図で示すようなものになりますが、クライアントの状況に応じ、臨機応変な対応が必要になります。時間にすると短くても1時間、長いと2時間近くになってしまうこともあります。

① 症例の準備

② 面接導入（受診理由、主訴の確認、目的の確認、ゴールの設定）

- 来談までの経緯を確認する。主訴の確認。目的の確認。
- 家族歴を聴取し、家計図を作成する。
- 病歴・発達歴・近親婚・妊娠歴などに留意しながら、疾患状況に応じた家系図を作成する。
- リスク因子（喫煙・肥満・精神疾患等）の確認をする。

電話などで行うことの多い①の事前の情報収集で、来談目的や、病歴、家族歴を聞いてあらかじめ家系図を作ることもあります。また、最新の遺伝医学的情報について、OMIMやGENEREVIEWSなどで調べたり論文を検索したりして、症例に応じた最新の情報提供ができるように準備します。遺伝カウンセリングの前に、入手した情報をもとに個人に応じたリスクを算定することもあります。面談の導入部分ではこうした受診目的や病歴、家族歴、その他の要素を再度確認し、算定したリスクについて説明します。さらに、その症例に関連する遺伝的な背景、遺伝形式、自然歴や予後、検査法、治療法や予防法、その他医学的な管理についても情報提供を行います。同時に心理社会的な状況やご家族のことも聞いてアセスメントし、状況に応じ心理支援も行います。また、インターネットなどの情報資源や患者会の紹介なども行います。

③ リスクアセスメント

- 家計図より個人に応じたリスク評価を行う。
- クライアントに説明し、本人の理解や受け止め方について確認する。

④ 診断の確認

- 検査結果および診断について医師からどのような説明を受けているか。
- 診断が確定していない場合、ある遺伝性疾患が疑われるが診断がついていない場合には、臨床遺伝専門医と相談する。
- 本人の理解について尋ねる。

⑤ 疾患の説明（自然歴・治療法・検査方法・予防法・遺伝的背景）

- 本人の理解について確認する。
- 一般的なリスクと当該疾患の発症メカニズムについて説明する。
- 必要に応じ遺伝子変異・染色体異常のメカニズムについて説明する。
- 自然歴・治療法・検査方法・予防法・遺伝的背景についての説明。

⑥ 養育・社会資源・患者会などについての情報提供

- 自然歴に応じた養育の準備や支援制度、患者会、情報の入手先等の情報提供。
- 経済的な支援制度について→ SW の紹介を含む。

⑦ 遺伝子診断について

- ポジティブ・ネガティブな側面についての説明をする。
- 検査を受けるかどうかについての話し合いおよび本人の意思決定の支援を行う。
- 希望者にはインフォームド・コンセントおよび遺伝子検査のコーディネート
- 結果の意味するところをわかりやすく説明する。

遺伝子診断を考慮する場合には、遺伝子検査を受けるかどうかを決めるために考えなければならない様々な事柄について話し合い、自己決定の支援をします。検査を希望される場合は、主治医の指導のもと、インフォームド・コンセントの取得を遺伝カウンセラーが行ったり、遺伝子検査の結果についてわかりやすく説明を行ったりすることもあります。

⑧ 心理社会的状況・家族状況のアセスメント、心理支援

- 不安や心配事についてきく。
- 疾患や遺伝状況、遺伝子検査等についてどのように感じているかについてきく。
- 情緒的、医学的、社会的なさまざまな気がかりについて確認する。
- 本人を取り巻く家族状況・資源について確認する。
- コーピング(自分に向き合い考え出す)・スタイルのアセスメント
- 心理社会的状況・家族状況のアセスメントを行い、守備範囲内の適切な心理支援を行う。

⑨ まとめとその後のフォローアップ

- セッション全体についての質問・疑問を確認する.
- 必要に応じ、次回のアポをとる.
- あとで質問や疑問があった際の連絡先を示す.
- 記録を作成し、適切に保管する.

遺伝カウンセリングにおいては、心理社会的な側面に配慮することがとても重要な仕事になります。クライアントの不安や悩みに対し丁寧に耳を傾け、安易に「わかります」というのではなく、あなたのことを一所懸命わかろうとしていますよということを示すことが重要になります。クライアントの自己決定を支援するというのも遺伝カウンセリングの大切な側面ですが、選択肢をたくさんならべて「さあ、決めてください」というのではなく、例えばある選択肢を選んだ場合のシミュレーションを試してみたり、最新の正確な情報を伝えたり、他の人の選択や考え方というものを具体的に紹介したりということもできますし、家族でよく考えてもらうような働きかけをしたりもします。そして、「あなたがどのような選択をしたとしても、私たちはサポートしますよ」と伝えるのも大切な仕事になります。



第3章1節 法律と倫理

森山幹夫（国立看護大学校）

● 利用者主役の遺伝子検査のために

医療の主役は患者と利用者

病院に行く、検査を受ける、というだけで緊張してしまうのに、遺伝子検査を受けるというと、何かことさら特別なことのように身構えてしまうこともあると思います。しかし、この検査は自分の命と健康のために真実を知る第一歩なのです。決して心配することはありません。自分の健康を守るために検査が行われるのです。

そもそも検査を含めた医療全体は、患者と利用者のためにあります。利用者の健康を維持し、疾病を予防し、患者を傷病から回復させるために医療が存在するのであって、医療の発展のために患者がいるわけではありません。患者と利用者のために国家は医療体制を作り、医療保険制度で患者の負担を軽減し、病院や診療所を整備し、規制し、医師や臨床検査技師などの専門職種の資格を法律で定めて医療を担当させているのです。日本の医療の全体像については、次の節に参考として付けています。

そこをまず押さえた上で、医療のための検査はどうなっているのかを見てみましょう。

法律での検査の位置づけ

医療の中心は患者であることは、医療法の中でも明確に位置づけられています。例えば医療法では、第1条の2の第1項において、患者・利用者すなわち医療を受ける者の意向を十分に尊重することが規定されています。そのために関係者は、医療を受ける者が適切に選択するように支援することと、医療の安全を確保することが法律によって第一に求められています。医療の究極目的は医療を受ける患者や利用者の利益の保護、および良質かつ適切な医療を効率的に提供することにあります。

検査はこの医療の一部であり、医療の入り口で重要な役割を果たすので、当然にこれら利用者中心の原理の下に行われるものです。

医療の理念

医療は、医療法第1条の2の第1項において、生命の尊重と個人の尊厳の保持を目的として定められています。これは当たり前のことを法律の条文に書いたに過ぎません。人類にとって普遍的な目的でしょう。したがって研究開発や医学技術の発展のために患者がいるわけではありません。医療や医学がどのように尊いことを目指しているからといって、何をやってもいいというわけではありません。倫理がきれいに存在します。このことは、患者の権利に関わる世界医師会のリスボン

宣言においても明らかにされ、医師は常に患者の最善の利益のために行動することとして、今日では当然とされている患者の多くの権利が明らかにされました。また、医療研究の倫理を定めたヘルシンキ宣言においても高らかにうたわれています。これは医療の発展という名目で人体実験を行ったナチスの反省の上に立っています。

医療の担い手たる医療職と医療を受ける者との信頼関係がなければならないことが医療法上も規定されています。そこで医療に携わる者には、単に医療法および臨床検査技師等に関する法律などを遵守するだけでなく、さらに上の高い倫理により行動することが求められているのです。

医学の進歩における倫理原則及び遺伝学的検査における利用者の選択の自由の保障

医療においては、患者のために医学を進歩させ、より良い医療を提供すべく日夜研究が行われています。医学研究においては、人間を対象にするためにより高い倫理性が求められます。倫理とは、法律で最低限の守るべき義務を定めた以上に求められる人間としての行うべきこと、行ってはならないことを言います。医学は患者のために研究するのだから何をやってもいい、どんな方法を使ってもいいというわけではありません。そこで、医療では法律以外にいろいろな倫理規定や倫理指針が、厚生労働省や医学団体などによって定められています。

医療法で定められた義務以外に、まず大原則として前述のリスボン宣言やヘルシンキ宣言等で、つぎのような倫理原則が定められています。即ち、一般に認められた科学的原則にそって、科学的に資格のある人によって、対象者のプライバシーを尊重し、予想されるリスクが得られる利益よりも大きくないように留意し、インフォームドコンセントが必要であり、さらに実験用動物の福祉の尊重にも配慮するのです。

そして実際に研究目的で遺伝子解析を行う場合には、医学研究への参加は本人の自由意思に基づき、かつ正式な書類によるインフォームドコンセントの手続きを踏む必要があります。また、研究への参加と不参加が、個人の健康管理に決して影響を与えないことを確認する必要があります。

臨床検査として遺伝子検査を行う場合には、前もってインフォームドコンセントを得ておく必要があります。インフォームドコンセントは、患者や利用者が検査の前に調べようとしている疾患の概略、検査の限界、危険性、望ましくない検査結果が出るリスクとそれがもたらす影響、検査を行わないことを含め、いろいろな医学的情報に基づいた選択肢を十分に理解して選択することを意味します。口頭であっても正式な書類であっても、十分に理解することが大切です。

このような原則は、厚生労働省が定めた遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成16年文部科学省・厚生労働省告示第1号）やヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）などにおいても貫かれています。

これらは告示であって、法律ではありませんのでこれに違反した場合に刑罰が科せられることはないのですが、場合によっては医事に関する不正の行為があったとして各免許法上の問題も生じることがあります。また、厚生労働省や文部科学省の研究費補助金などが受けられなくなるなどのペナルティがあります。

そのような倫理の中でも、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針において、この研究は、個人を対象にした研究に大きく依存し、また研究の過程で得られた遺伝情報は、提供者及びその血

縁者の遺伝的素因を明らかにし、その取り扱いによっては、様々な倫理的、法的又は社会的問題を招く可能性があるという側面があります。そこで人間の尊厳および人権を尊重し、社会の理解と協力を得て、適正に研究を実施することが不可欠であると定められているのです。

検査は医療の入り口

利用者主役の医療を提供するための入り口となるのが検査です。

患者が病院に行って医師の診察を受けるときに、様々な症状を訴えます。医師はこれらの話を聞き、あるいは外見から判断して、診断するのに必要な検査を考えます。そしてどのような検査をするかを決定します。その際に患者に分かりやすく説明して同意を得て、検査伝票で必要な指示を出し検査が行われます。これが臨床検査の始まりです。医師はこのような検査結果から得られた情報を判断して病気を診断し、治療方針を決定し、治療に取り掛かるのです。検査はこのような一連の治療過程の、最初の入り口です。そのほかにも、病気の経過観察、治療効果の判定、自覚していない隠れた病気の早期発見などにも威力を発揮します。

● 検査に当たる専門職

検査に携わる臨床検査技師

遺伝子や染色体に関わる検査をしているのは大部分が臨床検査技師です。臨床検査技師は、臨床検査技師等に関する法律に基づき、昭和 45 年にできた制度です。それ以前には、昭和 33 年にできた衛生検査技師法に基づいて衛生検査技師による検体検査が行われていましたが、臨床検査技師制度ができたことにより、患者に直接接した検査、つまり臨床検査ができるようになり、検査の能力が大きく向上しました。

臨床検査技師は、厚生労働大臣の免許を受けて、臨床検査技師の名称を用いて、遺伝子などの検体検査はもちろん、微生物学的検査、免疫学的検査、血液学的検査、病理学的検査、寄生虫学的検査、生化学的検査、心電図検査、脳波検査、超音波検査などを行う専門資格です。検体だけでなく、患者の身体に直接触れる生理学的検査等もできます。このような検査は、安全のために無資格者にはできませんが、法律で技能を認められた臨床検査技師にはできるのです。

臨床検査技師になるためには、文部科学大臣が指定した大学などの学校、または厚生労働大臣が指定した臨床検査技師養成所において 3 年以上の知識技能を修得した者が、臨床検査技師国家試験を受けて合格しなければなりません。合格すると厚生労働大臣の免許が与えられます。現在、全国で 16 万人が臨床検査技師の資格を持っており、年間 2,000 人が養成されています。このような厳格な資格制度の下で患者の検査に当たっており、検査精度の維持・向上には国を挙げて取り組んでいます。また、法律でこのような業務は臨床検査技師にしかできないようになっており、医療機関も安全には最善の努力を払っています。患者の身体に触れる検査を行えるのは医師と看護師と臨床検査技師だけなのです。

検査に当たる専門職は団体を作って研鑽

医療分野の検査に重要な役割を果たす臨床検査技師は、厚生労働省医政局所管の社団法人日本臨床検査衛生検査技師会を組織し、専門職として資質の向上と技能の研鑽に努めています。技能だけでなく、倫理規定を定めて患者の視点に立った検査をしています。倫理規定では具体的に、会員は、臨床検査の担い手として国民の医療および公衆衛生の向上に貢献すること、学術の研鑽に励み高い専門性を維持することに努めること、適切な臨床検査情報の提供と管理に努め人権の尊重に徹すること、医療人として医療従事者相互の調和に努め社会福祉に貢献すること、組織人として会の発展と豊かな人間性の涵養に努め国民の信望を高めることと規定されています。

検査技能も最新の学問水準を取り入れており、関係する学会である日本染色体遺伝子検査学会とも連携し、常に最高水準の検査を行うように努めています。また、日本染色体遺伝子検査学会では、社団法人日本臨床検査衛生検査技師会と共同で、高度な技能を持つ検査技師を対象に年に一度認定試験を行い、合格者は日本でもトップレベルの染色体分析一般技術を有する者として、最先端の分野で活躍しています。

● 患者情報の保護

患者の検査情報は厳格に保護

検査の結果は患者のプライバシーであり、刑法や臨床検査技師法、個人情報保護法などにより、治療を行う者以外は見ることができないようになっているほか、厳重に保護されて外部からアクセスできない仕組みになっています。一方で、個人情報保護法では、第 25 条第 1 項のように本人が求めた場合は開示しなければならないと規定するなど、患者のデータは患者自身の情報であり、患者は知ることができることになっています。なお開示により、本人の生命、身体などを害するおそれがあるときは、全部または一部を開示しないことができます。

検査の医療負担

検査は医療の入り口であり重要な役割を果たすものです。日本の医療保険の対象となる国民医療費は 32 兆 5,000 億円といわれていますが、検査に要する費用は概ねその 1 割にも相当します。基本的には検査の費用も医療保険の対象となるので、他の医療費全体と合わせて 3 割の自己負担で済みますし、一か月の医療費金額が高額になると、一定限度額（8 万円程度）の負担で済むように医療保険制度で患者の経済的面も守られています。

検査に伴う事故と安全対策

検査に伴う事故などがあった場合は、その程度により被害者に対し損害を補填することになります。また、事故情報や安全対策については、医療法に基づく都道府県医療事故安全センターに情報を提供し相談することができます。これまでの検査などの事故やヒヤリハットした事例および改善改良された事例は、財団法人日本医療機能評価機構の報告書に実例が載っているので参考になさってください。

検査の基本は患者の安心・安全

検査の基本はあくまで、医療の安全と患者の安心を守ることにあります。このことを基本に検査に携わり、患者・ご家族の期待に応え、介護予防や介護の重篤化の防止に貢献し、国民医療の向上と、明るい長寿社会の実現に向けて進んでいかなければなりません。



第3章2節 日本の医療の概要

2009 年版

森山幹夫（国立看護大学校）

● 日本の医療提供の基本は国民皆保険と自由開業医制度

日本の医療は、国民皆保険制度と自由開業医制度により、誰もが差別なく最高水準の医療サービスを受けられることになっている。医療により、人々が死の恐怖から逃れ、疾病を予防し、あるいは疾病や傷害から健康を取り戻し、質の高い生活を送ることができること、さらに優れた医療や看護によって最後の瞬間まで輝く人生を送ることは素晴らしいことであり、金銭には換えがたい絶大な効果を挙げている。

● 日本の医療関係者は 250 万人

日本は医師法や医療法などに基づき、医師などの専門職が自由開業の診療所と地域医療計画に基づく病院を中心に国民に医療を提供している。

- 臨床検査技師 15.8 万人、衛生検査技師 13.4 万人、医師 27.8 万人、歯科医師 9.7 万人、薬剤師 24 万人、看護職 133 万人など 20 数職種総計 250 万人が働いている。
- 病院 8,800 か所、診療所 9.7 万か所、歯科診療所 6.8 万か所、薬局 5 万か所である。また、病院病床は 162 万床で、うち一般病床 91 万床、療養型 34 万床、精神 35 万床、結核 1 万床である。診療所病床は 19 万床である。療養型は減少傾向である。

● 日本の医療は世界最高水準

- 病気やけがをしても治るという安心は心の支えである。
- 平均寿命は女性 85.99 歳、男性 79.19 歳など世界最高水準。
- 新生児死亡率千対 1.8、がん治癒率の向上など世界最高の評価は多い。
- 認知症や寝たきりにならないで生活できる健康寿命も延伸している。
- 誰もが公平に医療を受けることができる。
- 医療保険で一定の質が確保される。
- 医療保険で比較的低い自己負担で医療を受けることができる。

- 医療保険で診療側も安心して診療することができる。
- 患者が自由に医療機関を選ぶことができる。
- 医療機関を利用する人は1日平均で外来患者 650 万人，入院患者 137 万人である。

● 医療を担う人材の養成確保が最重要

職種	学校の数	一学年養成人数	国家試験合格率
臨床検査技師	56 校	1,800 人	74.1%
医師	80 校	7,700 人	90.6%
歯科医師	29 校	2,700 人	68.9%
保健師	183 校	12,000 人	91.1%
助産師	147 校	1,800 人	98.1%
看護師	1,077 校	54,000 人	90.3%
准看護師	295 校	14,000 人	80%台
薬剤師	48 校	8,700 人	76.1%
歯科衛生士	142 校	7,700 人	93.8%
社会福祉士	300 校	30,000 人	30.6%

● 医療を運営する 40 兆円の費用を国民皆保険で確保

- 日本で医療に要する費用約 36 兆円と推計。周辺合わせて 40 兆円。最大 55 兆円
- うち保険や税が対象とする国民医療費 32 兆 4000 億円（うち高齢者分 11 兆 7000 億円 38%）
内訳は、健保 30%,国保 26%,高齢者 40%,税 4%である。
- うち自己負担を除いた社会保障給付費 26 兆円（社会保険料が 61%，税金が 28%を分担）
- 社会保障給付としての医療費は国民総所得の 7%。20 年後には 11%。
- なお，社会保障給付は，年金 46 兆円，介護 5 兆円など総計 86 兆円。
- 医療保険に加入している人は 1 億 2634 万人。

被用者保険	7,900 万人
各種共済	1,009 万人
組合健康保険	3,200 万人
協会けんぽ	3,700 万人
船員保険	23 万人
国民健康保険	1,800 万人(市町村国保 1,834, 国保組合 165)
長寿医療	1,300 万人

- 公費負担医療として、生活保護や障害者自立支援法などの諸法律に基づくものがある。
- 医療費の内訳は、内容では、循環器疾患 23%、新生物 11%、呼吸器疾患 9%、筋骨格疾患 8%、消化器 7%などであり、行為別では、入院 24%、投薬 20%、診察 11%、歯科 10%、検査 9%などであり、検査が大きな役割を持つ。

● 医療の課題は高齢者医療費の増大

- 医療費総額は世界第二位、一人あたり医療費は第六位、対GDP比は第十八位。
- 病床数が多く、入院期間が長い。
- 老人医療費の増大により世代間の給付と負担の公平が課題。
- 医療安全の徹底。
- インフォームドコンセントやEBM、カルテ開示、個人情報保護などの課題。
- 受診しやすいため外来診療の比率が高い。

● 医療改革で利用者の視点を重視した提供体制へ

■ 医療保険改革

平成 15 年 4 月から被保険者負担を 3 割にするなど医療保険改革を行ったが、これからも高齢者医療の在り方を巡り、75 歳以上の者を対象にした新しい医療保険制度を作り老人医療の見直し、国民健康保険の見直しや社会保険庁の改革には協会けんぽの発足などで再編成され、診療報酬の在り方の見直しなど医療保険改革が進められている。

■ 医療提供体制の改革

患者の視点を尊重して、情報提供の推進、安全・安心医療の再構築、質が高く効率的な医療提供体制の整備、医療を担う人材確保と資質向上、技術開発など生命の世紀の医療を支える基盤の整備を推進している。

● これからの医療は利用者主役と安全対策

- 医療改革の柱はクリティカルパスを使いこなし、入院期間短縮と患者満足度向上。
- 医療はそもそも危険な行為の集合であり、医療安全と危機管理は医療の根本。
- リスクマネジメントができる専門職の資質の向上が基本的要素。
- 利用者主役と医療安全を推進するためにも患者の視点に立ってものごとを見ることが求められている。

- 国民が求めるものは安心・安全な医療であり，人々の目の前に医療者の活躍を見せて，国民の理解が得られるようにすることが大事．
- 医療に関する情報提供や，個人情報保護，質の高い医療，新しい医療技術・医薬品などの開発を推進していくことにしている．
- その中核は医療を担う人材の確保と資質の向上である．チーム医療を進める上で緊急の課題であり，生涯を通じる研修の役割は大きい．
- 国立病院も平成 16 年度に独立行政法人に移行し，経営努力が報われる運営体系になった．国立がんセンターなどの国立高度医療専門センターも平成 22 年度から独立行政法人となる．



第4章1節 ゲノムと染色体

曾根美智子（国立病院機構香川小児病院臨床検査科）

● ゲノムと細胞の特徴

わたしたちの体細胞の起源は1個の受精卵です。受精卵の精子と卵子には、DNAを介した情報が、各々1セットずつ含まれています。この1セットのDNAを介した情報をゲノムと呼び、精子と卵子にある23本の染色体DNAとミトコンドリアのDNAがそれに当たります。

1個の受精卵から発生したので同じDNAを持っているのに、心臓や肝臓、皮膚や髪の毛など、別々の細胞に分化してゆくのはDNAによるのではなく、遺伝子発現が異なるためです。受精卵は細胞分裂を繰り返し、心臓や肝臓、皮膚や髪の毛など、それぞれ決まった場所で特定の働きをする細胞に分化して、同じ遺伝情報が正確に体のすべての細胞に伝えられます（図1）。将来の精子や卵子のもとになる始原生殖細胞も、胎生5週頃に胎児の細胞の一部から分かれたものです。生殖細胞だけは、減数分裂と組み換えを経て、そのままのDNAではなく、新しいDNA配列の組み合わせをつくり出して、子孫に1セットのゲノムを伝えます。

体の細胞の特徴には、遺伝的な影響（受精卵が持っていたDNAを介した遺伝情報）と、エピジェネティックな影響と、環境の影響とが混在しています。



図1 体の細胞の特徴とDNA

● 受精できるまで（減数分裂）

精子と卵子はその形成過程で2回の減数分裂を行い、染色体の数を母細胞の半分にします。受精によって、染色体の数が元の数に戻ります。精子と卵子の減数分裂には図2のような特徴があります。また減数分裂は体細胞の分裂とは異なり、乗り換えと組み換えにより新しいDNA配列の染色体をつくり出すという特徴があります（図3）。減数分裂により、両親からの1セットずつの染色体は多様性を持って子どもに受け継がれていきます。

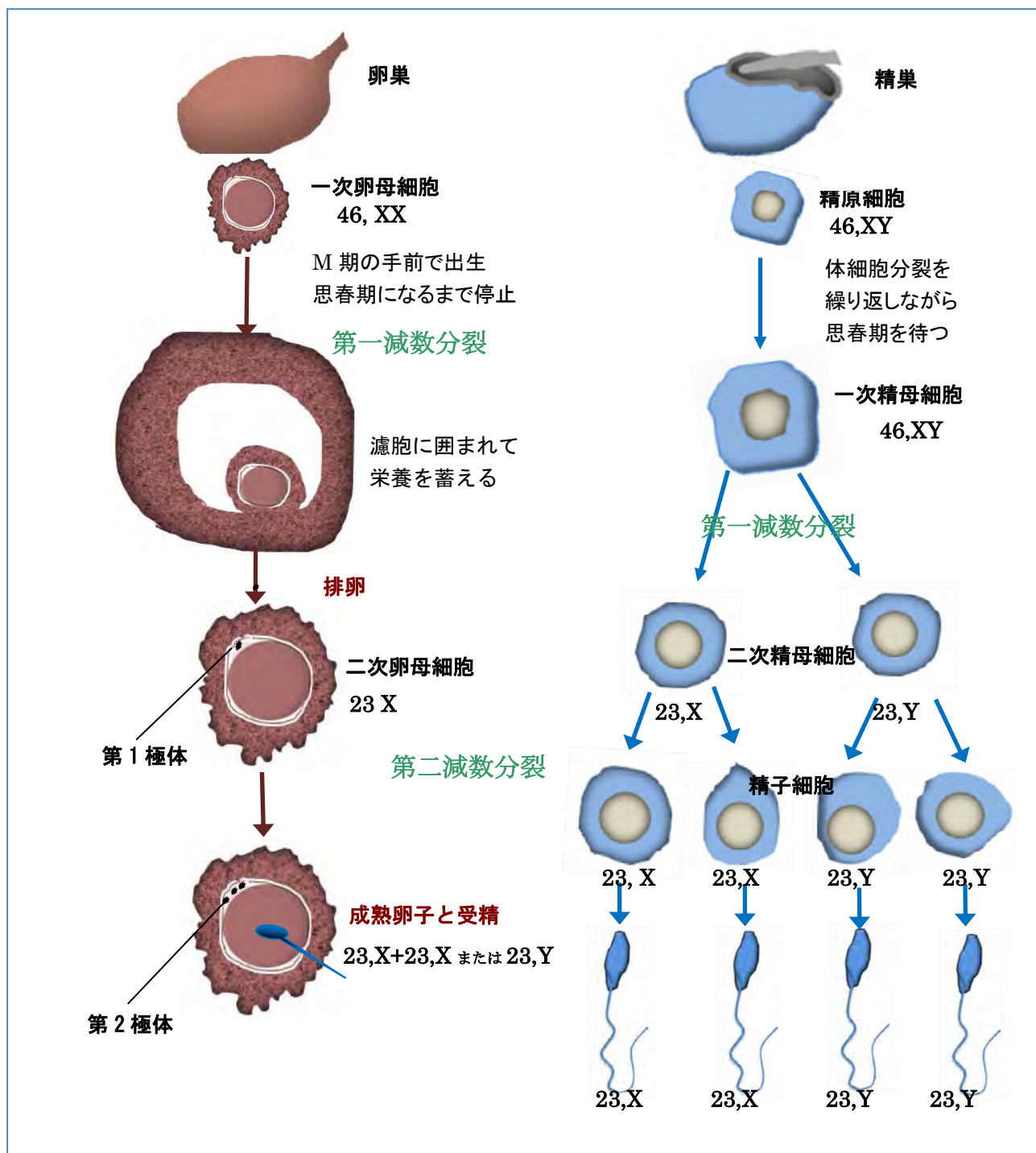
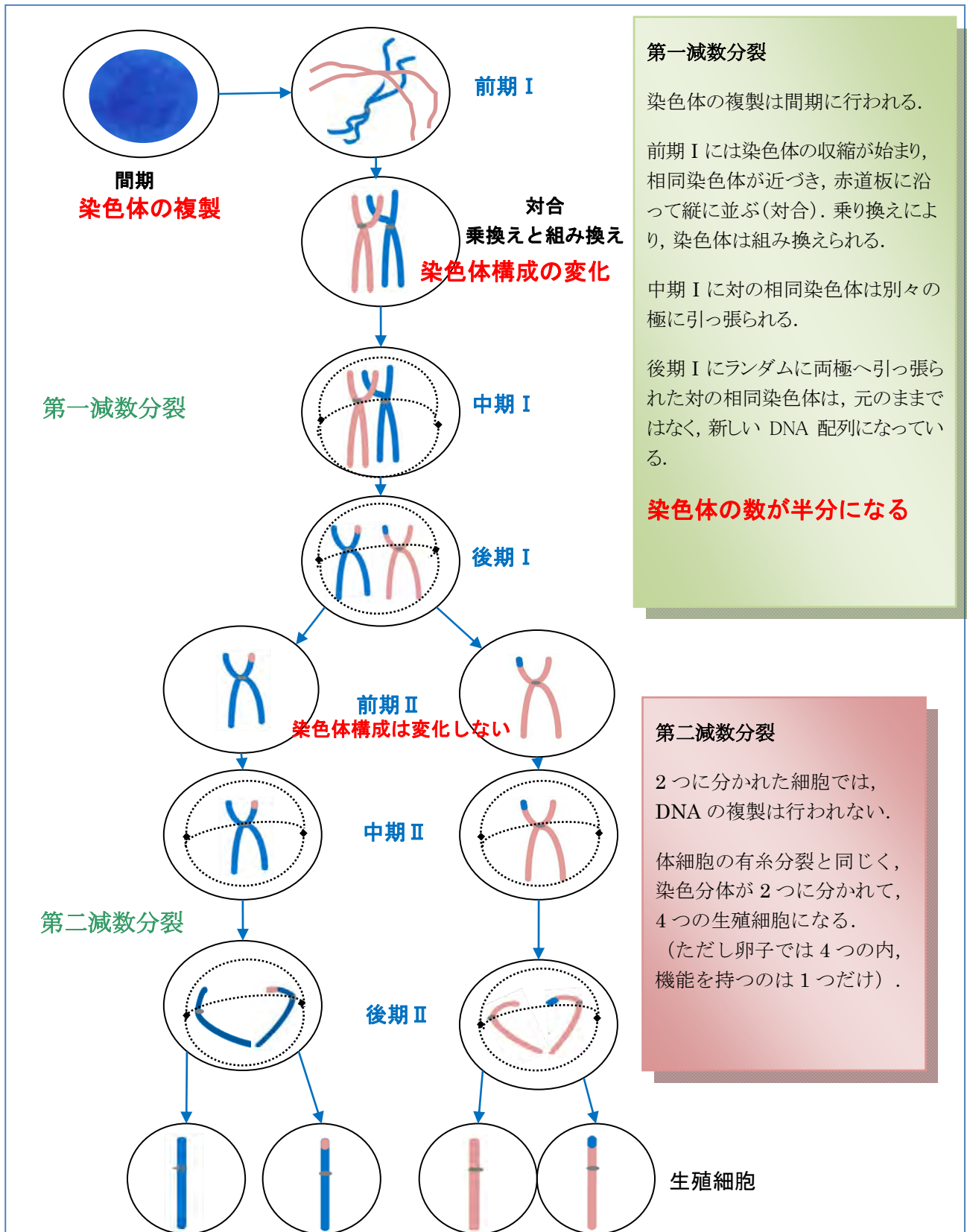


図 2 減数分裂の流れ 精子は思春期になると作られ始め、1つの精原細胞は64日をかけて4つの精子になります。卵母細胞は胎児期に作られ、第一減数分裂の前期のまま思春期を待ちます。思春期になると卵母細胞は濾胞内で第一減数分裂を終え、第2次卵母細胞と第1極体になります。排卵後の卵母細胞は第二減数分裂の途中であり、精子の侵入を受けた場合にのみ第二減数分裂は完了して、受精卵と第2極体になります。このうち受精卵は卵割を始めます。卵子の減数分裂は長い期間をかけておこなわれるのが特徴です。



第一減数分裂

染色体の複製は間期に行われる。

前期 I には染色体の収縮が始まり、相同染色体が近づき、赤道板に沿って縦に並ぶ(対合)。乗り換えにより、染色体は組み換えられる。

中期 I に対する相同染色体は別々の極に引っ張られる。

後期 I にランダムに両極へ引っ張られた対の相同染色体は、元のままではなく、新しい DNA 配列になっている。

染色体の数が半分になる

第二減数分裂

2 つに分かれた細胞では、DNA の複製は行われない。

体細胞の有糸分裂と同じく、染色分体が 2 つに分かれて、4 つの生殖細胞になる。

(ただし卵子では 4 つの内、機能を持つのは 1 つだけ)。

図 3 1 対の相同染色体で示した減数分裂 減数分裂によりできた生殖細胞は染色体数が半分になっています。各々の相同染色体ごとに、ランダムに両極へ引っ張られるため、生殖細胞が受け取る染色体の組み合わせは 2×23 通りあります。更には組み換えがおこっていることから、1 個の受精卵が受け取る遺伝情報の組み合わせの多様性は、天文学的な数字となります。

● DNA とクロマチン

DNA は長い二重のリボンがより合わさったらせん階段のような形をしており、階段のステップに当たるところには4つの塩基(アデニン(A), チミン(T), グアニン(G), シトシン(C))が延々と連なっています。4つの塩基は向かい合って相補的(必ずAはTと、GはCと)に結合しています。塩基の配列の順序は様々ですが、その一部分の塩基配列で、特定の暗号を含んだ区画が遺伝子と呼ばれます。

1個の細胞の中にあるDNAの数は46本で、46本をつなぎ合わせると約2メートルもあります。このDNAはタンパク質によって、わずか直径 $10\mu\text{m}$ の核内に包み込まれています。そのタンパク質の大部分がヒストンです。DNAはヒストンコアの周囲をおよそ二回転しています。核内のDNA・タンパク質複合体がクロマチンと呼ばれます。このDNAの包み込みと、細胞核内での構成が、DNAの機能を制御する上で中心的な役割を担っています(図4)。このクロマチン構造と動的な活動は、DNAに関わるあらゆる機能に積極的な役割を果たしていると考えられています。

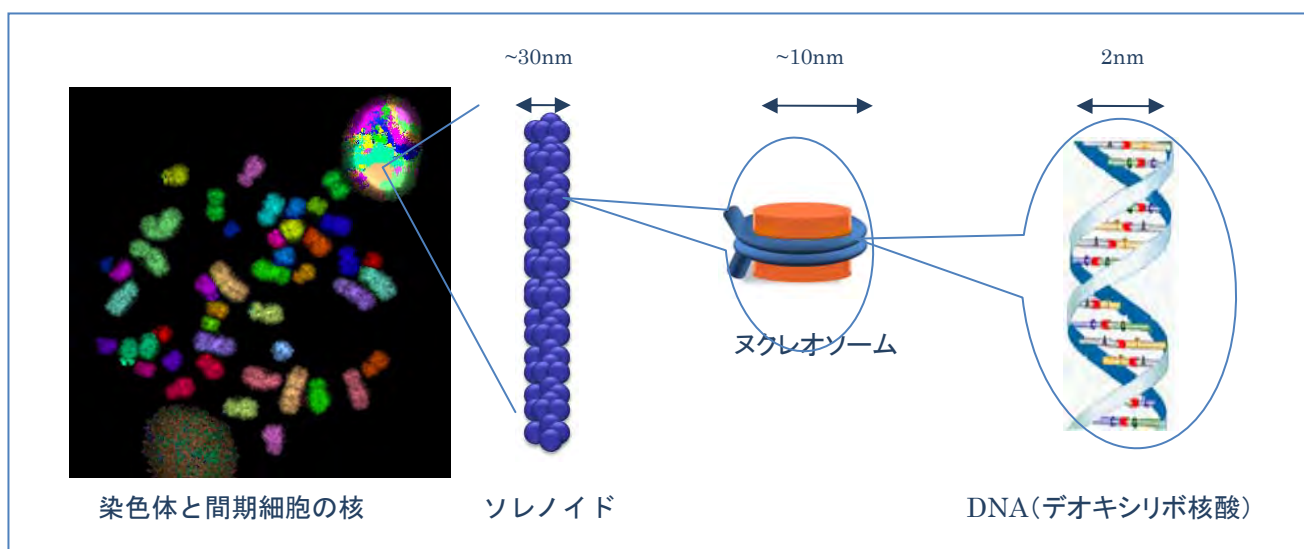


図2 間期核細胞内のDNAの階層 クロマチンの基本単位であるヌクレオソームは、DNA鎖が、タンパク質（4種のヒストンを2分子ずつ含む）を芯にして、そのまわりを二巻きしたものです。クロマチン繊維はヌクレオソームが集まってソレノイド（らせんコイル）を形成しています。

● 体細胞分裂とDNAの複製

クロマチンは細胞の外から増殖因子の刺激を受けて細胞周期に入ると、複製して数が2倍になります。顕微鏡で見ることができる染色体は、細胞周期が進行してM期（有糸分裂期）中期の終わり頃の短時間だけに現れるもので、クロマチンがループを巻き、さらにコイルを巻いてきつく凝縮したものです。染色体はDNAが正確に分離するために重要な構造です(図5)。

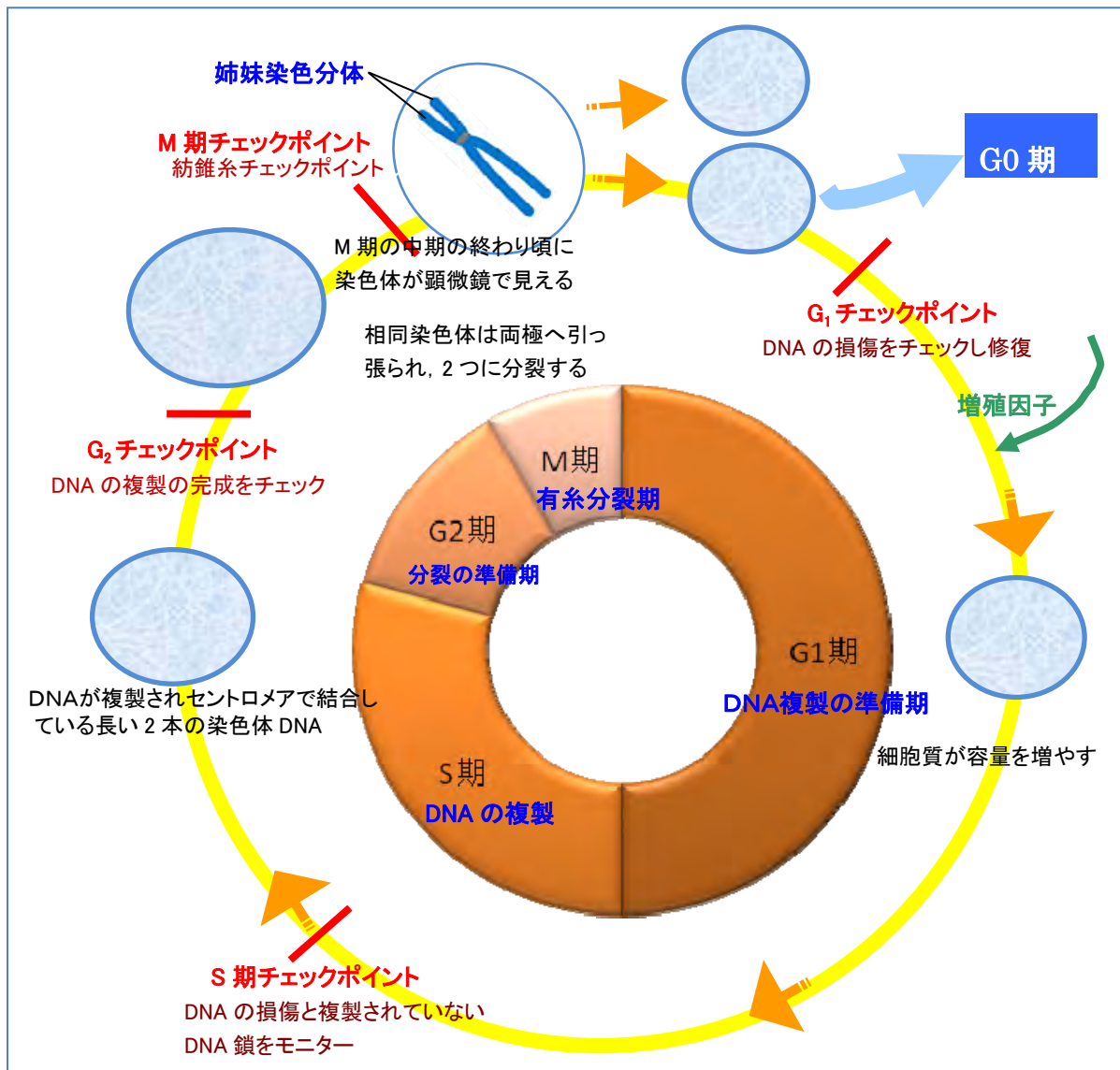


図 5 体細胞分裂と DNA の複製 細胞周期に入ると DNA 複製の準備期 (G₁ 期) にはいり、DNA の複製により DNA 鎖が 2 本になり (S 期)、分裂準備期 (G₂ 期) を経て、有糸分裂期 (M 期) の中期の終わり頃には顕微鏡で見えるまでに凝縮した形になり、姉妹染色分体が分かれて両極へと引かれて分かれ、2 つに分配されます。G₁ 期、S 期、G₂ 期、M 期にはそれぞれチェックポイントがあります。

● 染色体のなりたちと核型

凝縮した 46 本の染色体は、スライドガラスの上に取り出して染色すると G バンドを認めます (図 6)。G バンドパターンには再現性があり、異なる人であっても、異なる細胞であっても、同じパターンを示します。これは分裂中期の染色体が持つ何らかの機能と、構造的特徴によると考えられています。濃いバンド領域は AT 塩基に富み後期に複製され、遺伝子が少なく、たいていは核の表面に集中しています。淡いバンド領域は GC 塩基に富み、構造遺伝子の大多数が存在していて、早期に複製されます。また、それぞれのバンドは 5-10Mb の DNA と、何百もの遺伝子を含んでいます。また、セントロメア DNA、テロメア、ribosomal RNA は各々、C, T, NOR 染色で染色できます。

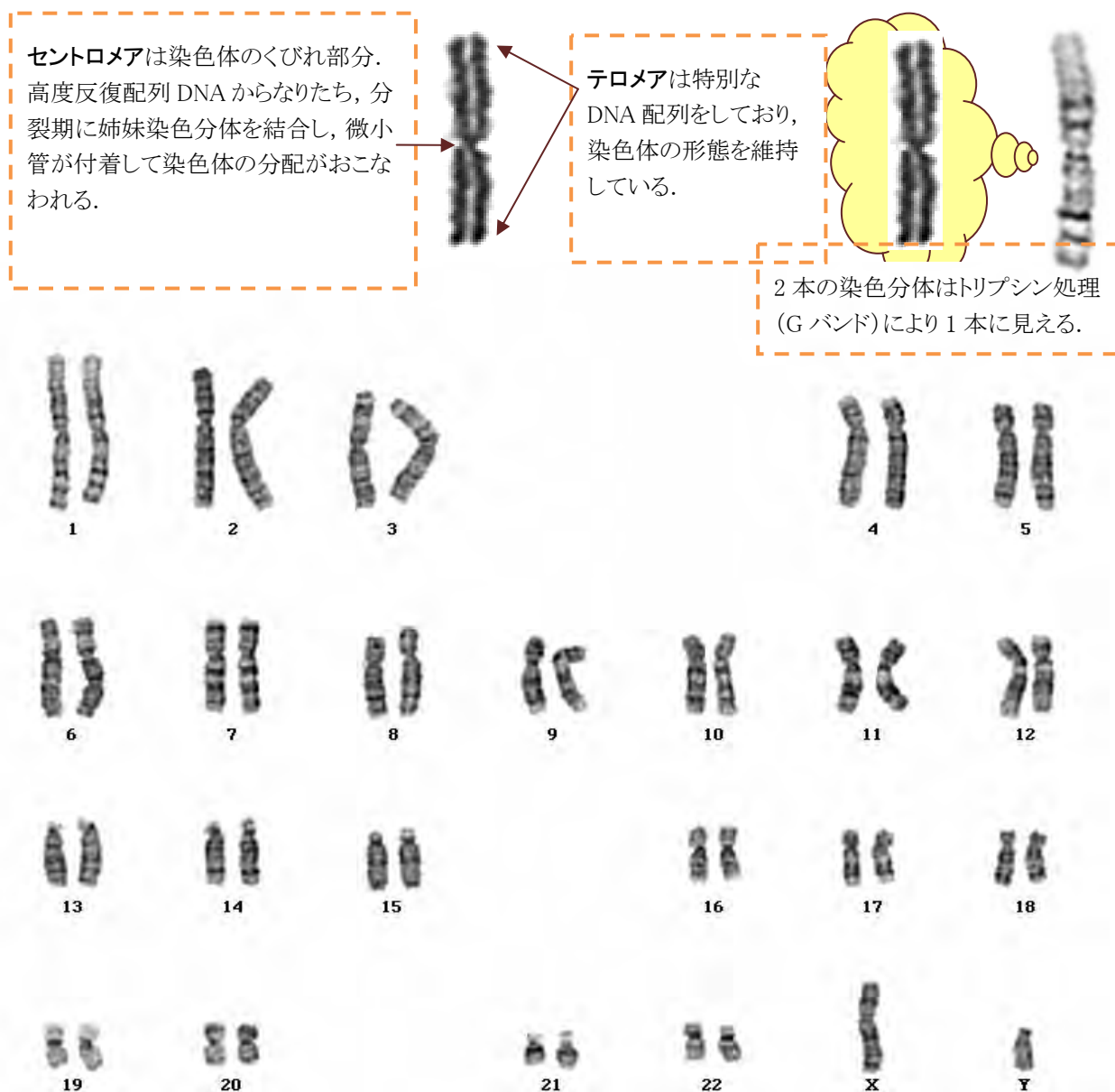


図 6 正常男性核型 G バンド 46 本の染色体のうち 22 対は常染色体で、1 対が性染色体です。男性核型なので XY ですが、女性では XX です。それぞれの染色体が 2 本ずつ同じバンドパターンを示す相同染色体から成り立っていることが分かります。相同染色体は父親からの 1 組 (23 本) と母親からの 1 組 (23 本) に由来します。

右は G バンドのパターン領域を示しました。

● 転写と翻訳

生命活動の設計図である DNA の情報は、転写機構によって RNA に読み取られ、翻訳機構によって RNA から、線状に連なった 1 次構造のタンパク質が作られます (図 7) 。 一次構造のタンパク質は修飾を受け、立体構造のタンパク質となります。個々のタンパク質の立体構造は、アミノ酸配列のみで決まるのではなく、生体内に適した立体構造を形成させ維持するメカニズムに依存しています。

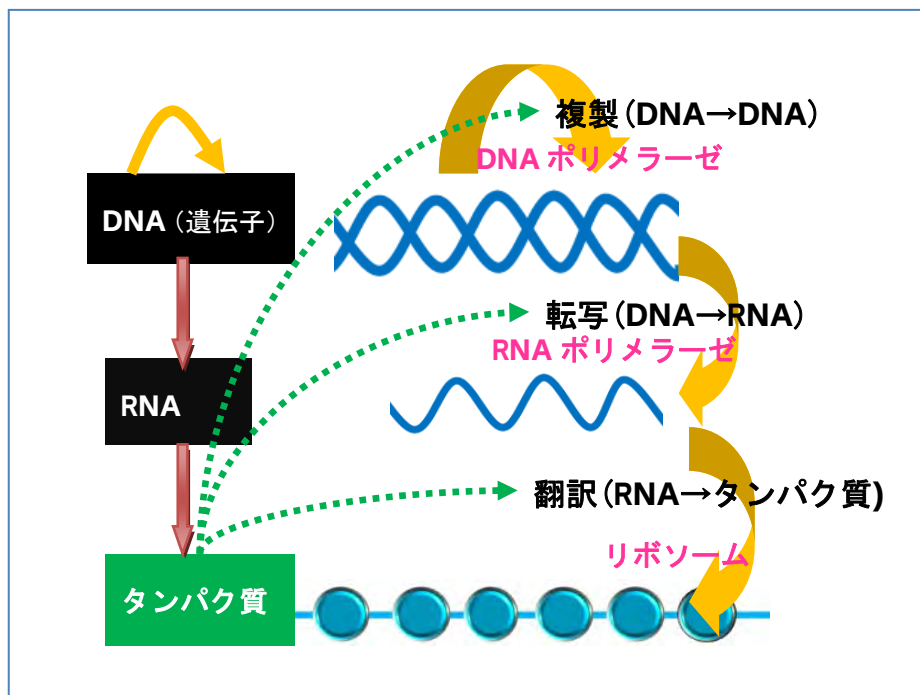


図 7 遺伝情報の通常の流れ DNA→RNA→タンパク質への流れは一方方向です。DNA は複製すると共に、タンパク質を作ります。折りたたまれた DNA がほどけた部分に、mRNA を作る目印となるタンパク質が付き、RNA ポリメラーゼの作用で DNA の二重螺旋をほどき、剥き出しになった塩基から情報を写し取り、mRNA ができます。続いて必要の無い部分を切り取り (スプライシング)、終わりのしるしを付けて完成した mRNA ができます。mRNA は核膜の穴を通して細胞質へ出ていきます。細胞質内では、リボソームの中で、mRNA のコドンがアミノ酸に置き換えられていき、線状に連なった一次構造のタンパク質ができます。さらに正しい立体構造となり、タンパク質として働き始めます。複製、転写、翻訳の過程はすべてタンパク質の触媒作用によって行われています。

● エピジェネティックな影響

エピジェネティックは、DNA の塩基配列の変化なしに、遺伝的に、しかも可逆的に遺伝子の発現が変化する現象です。正常な体の中でエピジェネティックは、生体維持に重要な働きをしています。同じ DNA を持った細胞が皮膚や神経、胃腸、血球など、様々な種類の細胞に分化するのは、エピジェネティックによる遺伝子発現の制御を受けているためです。つまり、胚の発生によりゲノムが決定した後細胞が分化する過程で、生体内の全ての細胞がエピジェネティックによる遺伝子発現の制御を受けています (図 1) 。

細胞の分化以外の正常な生体におけるエピジェネティックによる遺伝子発現制御には、X 染色体不活化および遺伝的刷り込みという現象があります。X 染色体の不活性化は、女性は父方と母方からそれぞれ 1 本ずつ計 2 本の X 染色体を持ちますが、どちらかの X 染色体が不活性で働かない現象です。遺伝的刷り込みとは、父方と母方由来の遺伝子で発現状態が異なるものが存在する現象で、発現が抑制されている方の遺伝子をインプリンティングであるといいます。

エピジェネティックによる遺伝子の発現制御のメカニズムには、DNA メチル化、ヒストンのアセチル化とメチル化、およびクロマチンリモデリングなどがあります。

最近、様々な種類のがんや他の多因子疾患の細胞中のゲノム DNA または DNA と結合しているヒストンに、メチル化やアセチル化などの酵素的な修飾が生じていることが観察され、研究が進んでいます。



第4章2節 染色体検査

曽根美智子（国立病院機構香川小児病院臨床検査科）

● 染色体異常（数的異常）

染色体の異常は数の異常と構造異常とに分けられます。数の異常は第1減数分裂，または第2減数分裂の際に起こる染色体の不分離が原因です。21番染色体を例に示しました（図8，図9）。

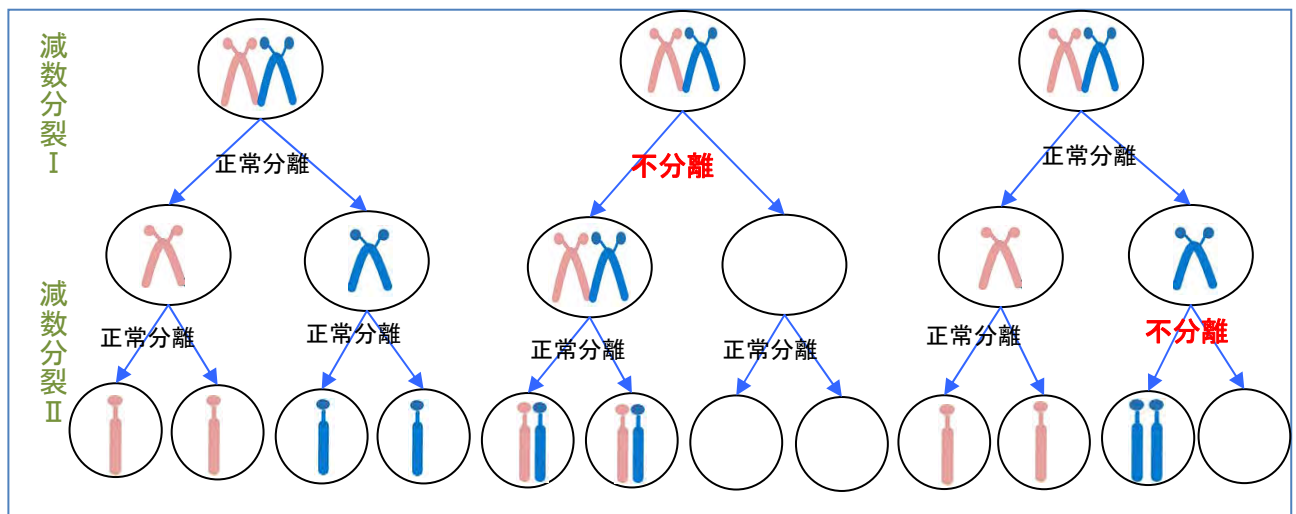


図3 21番染色体の減数分裂の流れ 左；2度の減数分裂は共に正常におこなわれています。中；減数分裂Ⅰで不分離が起きて相同染色体が2つとも残ると，次の分裂でも2つのままで減数されません。（右）減数分裂Ⅱで不分離が生じて相同染色体が2つとなって，減数されないままです。

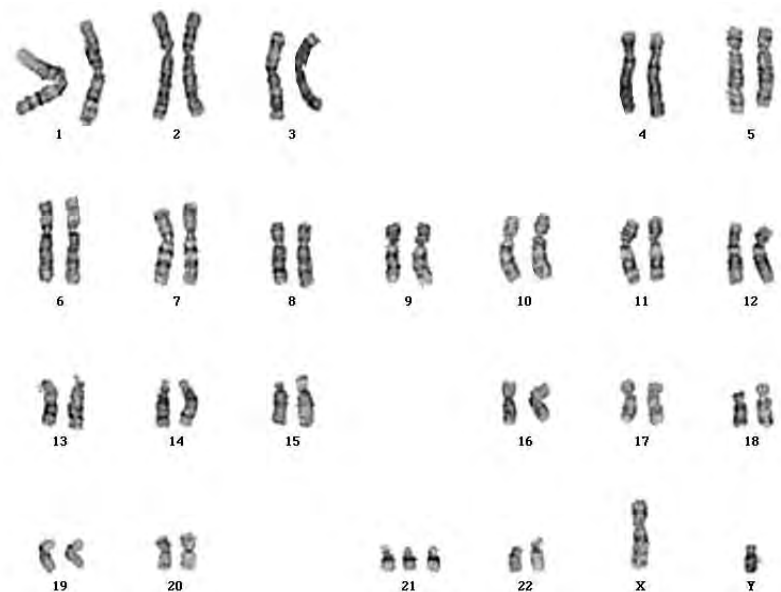


図4 ダウン症候群の男性の核型 染色体は長さの順に1番から22番までに並び，性染色体はXY. それぞれ1対ですが，21番だけ3個あります。

● 染色体異常（構造異常）

構造異常には染色体総量の増加，あるいは欠失が認められます（図 10）．構造異常の原因となる染色体の切断と再配列は，環境因子（放射線，ウィルス感染，化学物質など）に誘発されて自然発生します．多くの構造異常は不安定ですが，一部は機能する動原体と二つのテロメアを持ち，減数分裂や体細胞分裂にも耐えて安定しています．総量としての染色体が正常である場合は均衡型で，表現型に異常はありません．

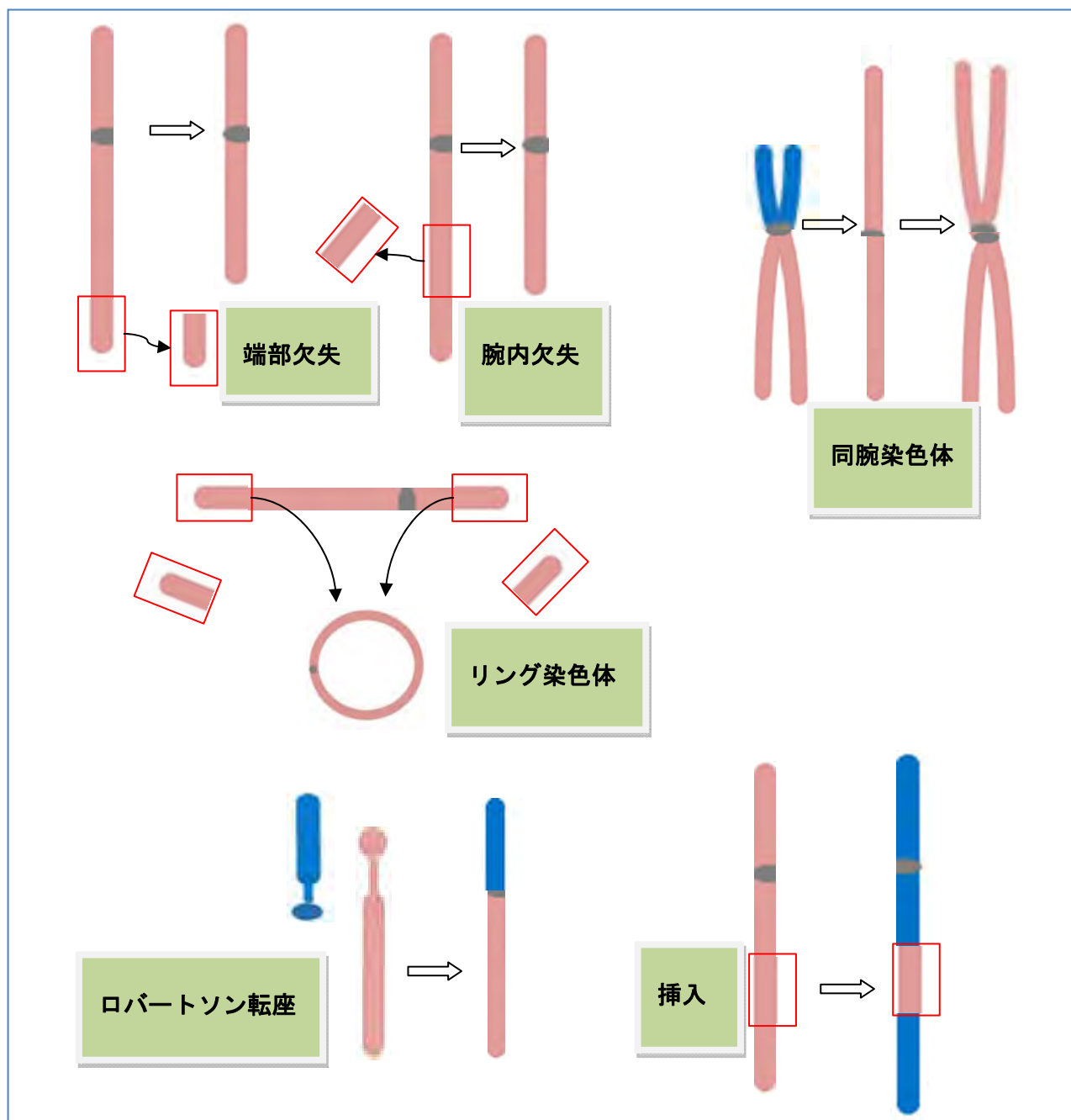


図 5 染色体の構造異常模型

● FISH 検査

FISH 検査は染色体の上でゲノムを検索する検査です。特定の DNA 配列が有るか無いかを調べることや、染色体や染色体領域の数、あるいは構成を調べるができます（図 11-13）。

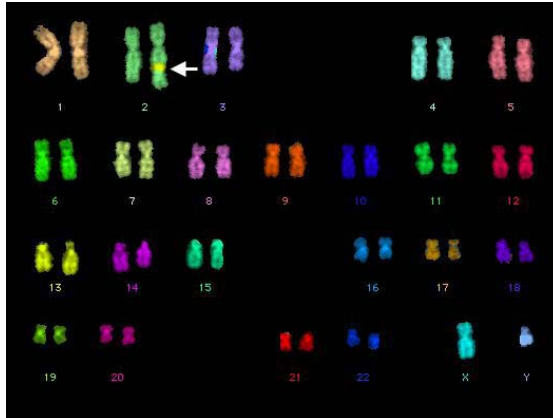


図 11 M-FISH 全ての染色体が 24 色に色分けされます。46,XY,ins(2;13) 2 番染色体長腕に 13 番染色体の一部が挿入しています。

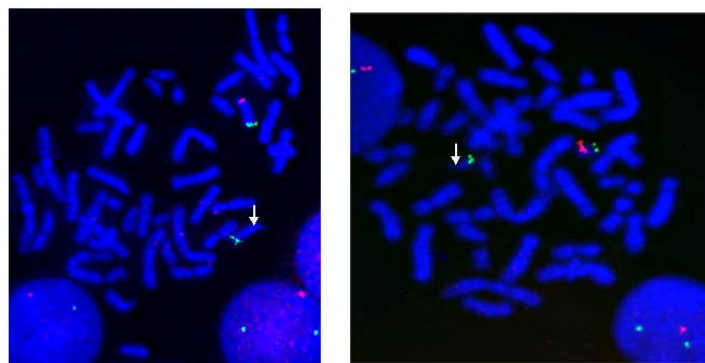


図 12 染色体核型を用いた 2 色 FISH 左 ; Prader-Willi 症候群の 15 番相同染色体。緑はコントロールシグナルで 15 番長腕末端に位置しています。赤シグナルは 1 箇所だけに認め、他方は欠失しています (→) 右 DiGeorge 症候群の 22 番相同染色体。緑はコントロールシグナルで 22 番長腕末端に位置しています。赤シグナルは 1 箇所だけに認め、他方は欠失しています (→)。

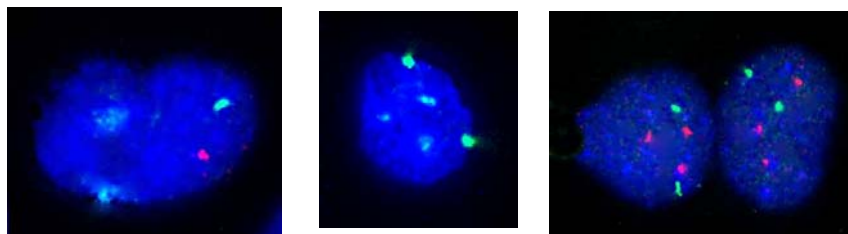
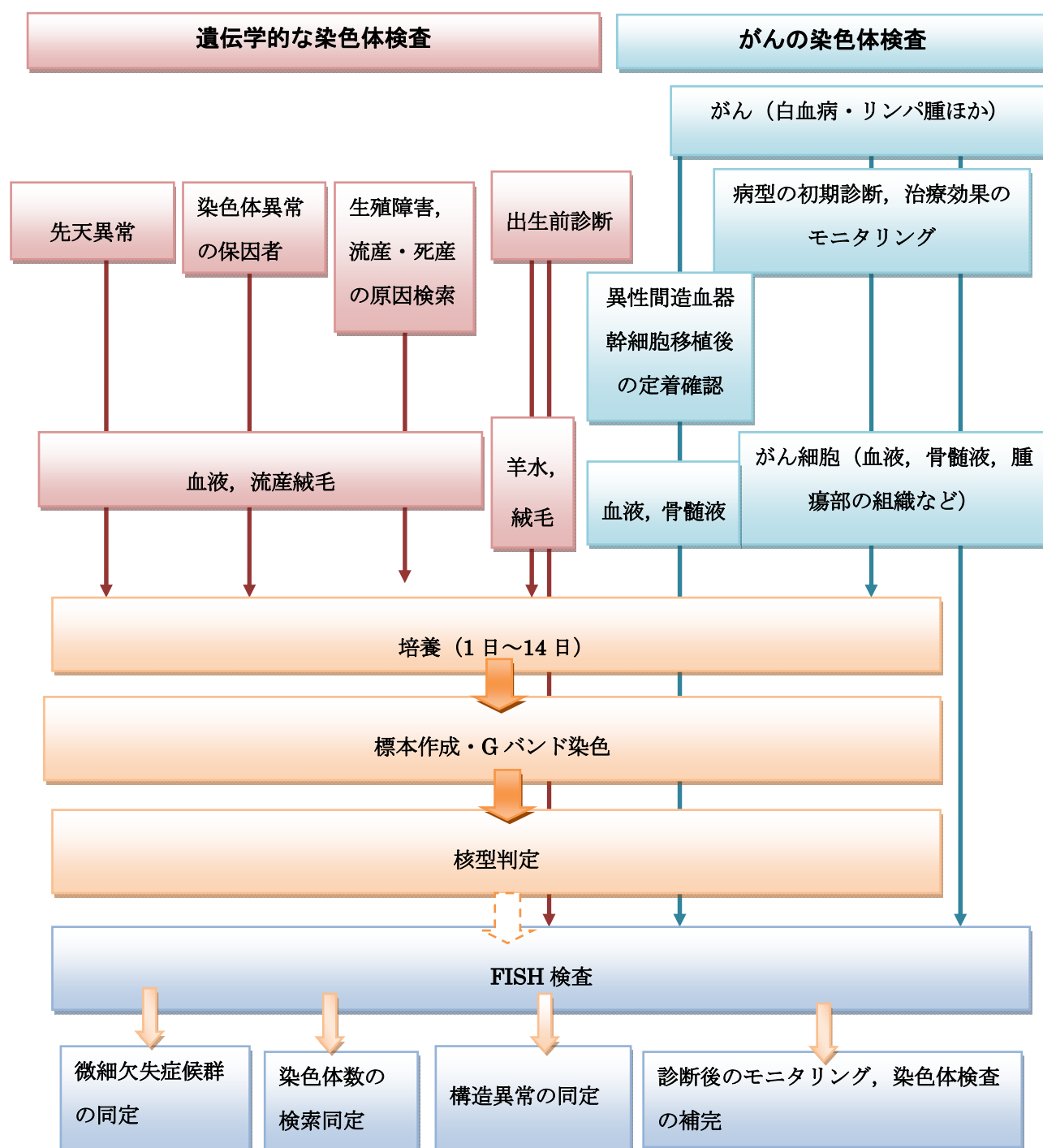


図 13 未培養羊水細胞のマルチカラー FISH 左 ; 46,XY 細胞 (青 18 番染色体, 緑 X 染色体, 赤 Y 染色体) 中 ; 47,XX,+18 細胞 (青 18 番染色体, 緑 X 染色体) 右 ; トリソミー 21 の細胞 (緑 13 番染色体, 赤 21 番染色体)

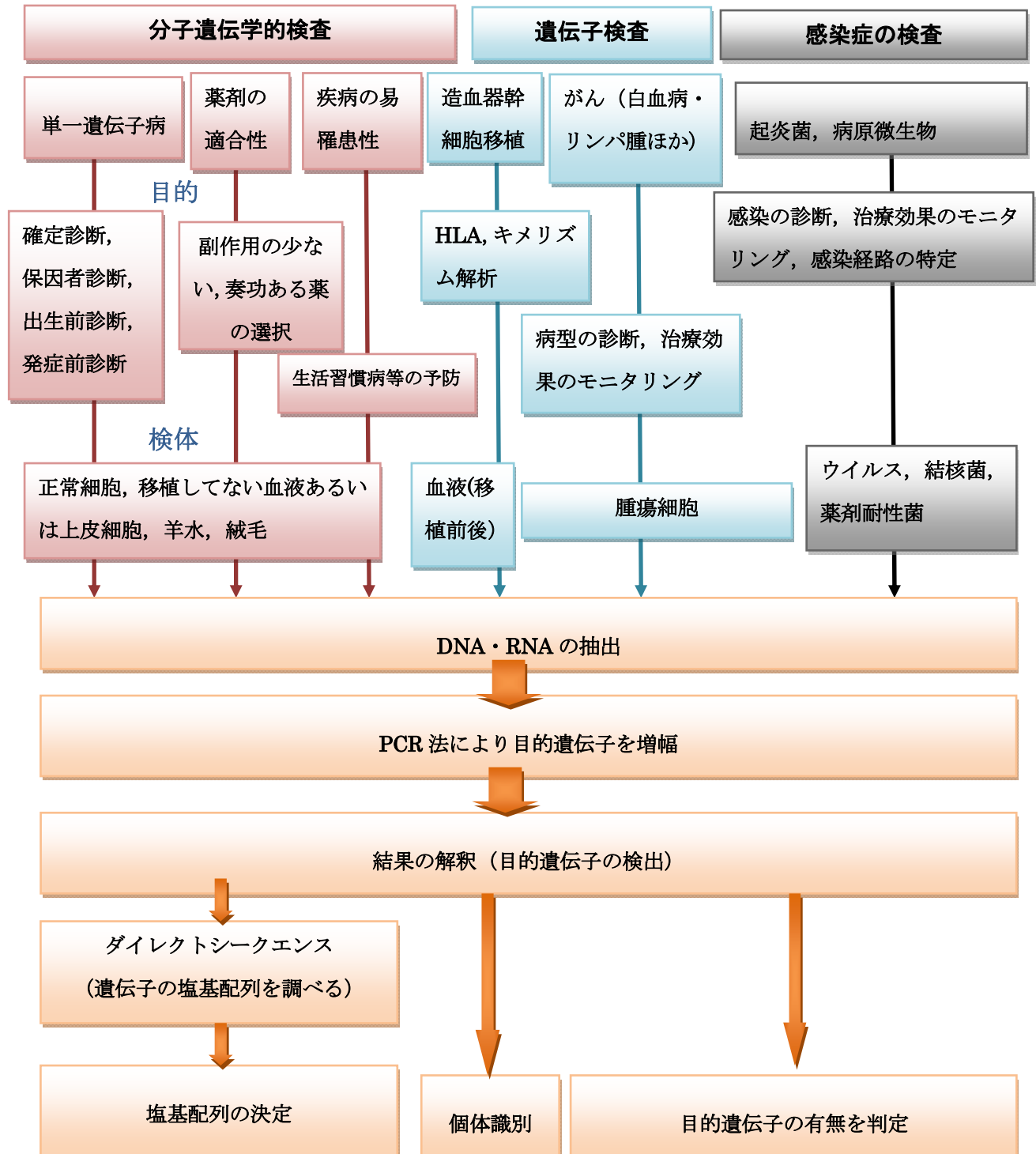
第4章3節 染色体検査と遺伝子検査の流れ

宮西節子（天理よろづ相談所医学研究所）

● 染色体検査の流れ



● 遺伝子検査の流れ



第5章 単一遺伝子疾患と多遺伝子性疾患

森谷眞紀 (国立病院機構香川小児病院臨床研究部小児ゲノム医療研究室)

● ゲノムの多様性

一口お酒を飲んだだけで真っ赤になる人もいれば、いくら飲んでも平気な人もいます。一般に体つき、体質、さらに病気や薬に対する感受性などの個人差は、その人が生まれ持ったゲノムによって決められる部分が多くあります。ヒトのゲノム中には、個人差に関与する多くの多型(ゲノム中に自然に存在する塩基の差異: variation)を含みます。我々の DNA は環境中の化学物質、放射線、ウイルス、生体内で生じた種々の要因により変化を受けます。これらの変化は遺伝子部分や非遺伝子部分に起こり、ある遺伝子が部分的または全体に失われた(欠失)大きな変化から、1 個の塩基が別の塩基に入れ替わるだけの小さな変化まで存在します。その頻度が 1% 以上の場合、多型と定義され、1% 以下の場合には突然変異と見なします。遺伝子に変化をきたす場合を遺伝子変異といいます。遺伝子変異により、本来できるべきタンパク質が作れなくなったり、そのタンパク質の機能が変わったりするような事が生じ、結果的に病気として発症する可能性があります。

DNA の情報は、細胞分裂の際に非常に正確に複製されます。1 回の細胞分裂に際し、ヒトゲノムの 30 億塩基対(60 億塩基)の複製が行われますが、1,000 ユニオン(Mb)に 1 回の割合で、複製のミスが起きます。従って、ヒトの 2 倍体ゲノムの中に、3~30 箇所塩基配列の変異が生じます。体細胞でも 1 細胞分裂当たり同様の塩基変異が生じます。個体における細胞分裂の回数と細胞数を考えると、常に DNA は変化をしていると考えられます。その人の持つ遺伝子の違いから、病気のかかりやすさ、薬の効きやすさ、副作用の起こりやすさなどを DNA 配列の多型としてとらえる事で、個人の多様性に基づいた医療への応用が可能と考えられ、現在、医療の現場で種々の遺伝子診断に使われようとしています。さらに、多様性に関する情報は、多遺伝子性疾患(polygenic diseases)の疾患感受性遺伝子(多数の遺伝子が関わって発症する疾患の遺伝子)の同定、ゲノム創薬、病気の発症予測や治療などの臨床応用を可能にすると考えられています。

● 単一遺伝子疾患と多遺伝子性疾患

ヒトゲノム解読の進展に伴い、ゲノムの多様性情報を有効に応用し、“個人の持つ多型”と“病気を発症する、しないなどの表現型”とを対比させ、多遺伝子性疾患の「疾患感受性遺伝子」を同定する研究が盛んに行われています。いまや、単一遺伝子疾患(monogenic diseases)の疾患関連遺伝子の同定のみではなく、「ありふれた病気」(common diseases)に代表される多遺伝子性疾患(polygenic diseases)の疾患感受性遺伝子の同定も可能となってきています。

単一遺伝子疾患

単一遺伝子疾患は、染色体上のある一つの遺伝子の塩基変異が原因で起こる病気で、メンデルの遺伝法則に従って遺伝します。遺伝形式としては、常染色体優性、常染色体劣性、伴性(X染色体連鎖性)があります。常染色体は2本の相同染色体を持ち、対応する部位には同じ遺伝子が存在します。この相対する部位のDNAをアレルと呼び、そのDNA部分が遺伝子である場合は対立遺伝子と呼びます。この対立遺伝子の一方に変異があるために発症する疾患を常染色体優性遺伝病といい、家族性アミロイドポリニューロパチーやハンチントン病などがこれにあたります。親が子供に変異を持つ染色体を伝達するか、変異のない染色体を伝達するかについての確率は、原則的には1/2となり、疾患は親から子へ直接伝達されます。両親の一方が疾患を持ち、同じ病気の子供が一人いる家系で、次子も同じ病気になる確率(再発危険率という)は、何人目であっても原則的に男女の関係なく1/2となります。これに対し、対立遺伝子の一方の変異のみでは発症せず、両方の対立遺伝子にともに変異がある場合のみに発症するものを染色体劣性遺伝病と呼び、この形式を示す疾患にはフェニルケトン尿症などの先天代謝異常症をはじめ、多くの疾患が属します。また、性染色体に関する遺伝病(X染色体連鎖性)遺伝病もあります。女性はX染色体を2本持ちますが、男性は1本のみ持つため、X染色体の1本に変異がある場合、男性は必ず発病し、女性は保因者となります。代表的な病気はデュシェンヌ型筋ジストロフィー症、血友病などです。原則的には、父親が正常で母親が保因者の場合、男児の1/2は発病し、1/2は正常、女児の1/2は保因者、1/2は正常となります。しかし、女性の2本のX染色体の一方は機能を休止(不活化)した状態で、1本しか働いていません。2本のX染色体は各々父親と母親とから伝達されますが、両親のどちら由来のX染色体が不活化されるかはランダムです。しかし、組織により親由来のX染色体の働きが備える事があり、変異アレルを持つ母由来のX染色体が父由来より過剰に働くと、女性であっても病気を発症する事があります。

多遺伝子性疾患

一方、「多遺伝子性疾患」とは、糖尿病、高血圧、慢性関節リウマチ、痛風、高脂血症、動脈硬化、精神分裂病、がんなどのいわゆる大部分の生活習慣病や精神分裂症が含まれ、臨床医が毎日診ている病気のひとつすべてが含まれます。これらの病気の発症は、単一遺伝子性疾患のような1つの遺伝子異常のみにとはならず、複数の疾患感受性遺伝子、さらに、環境因子が重なった場合に発症すると考えられます。すなわち、多数の疾患感受性遺伝子の多型が、病気にかかりやすい体質を決めているともいえます。これらの遺伝子の差異そのものは致死적ではないので、疾患感受性遺伝子は進化の過程で温存されます。

一般に、ある変異が、確実に種の保存に影響を及ぼす場合、その変異は淘汰され、集団から消失します。しかし、多遺伝子性疾患ように1つの多型を有するだけでは発症せず、複数の疾患感受性遺伝子の多型が重なった場合にのみ発症する疾患では、疾患感受性遺伝子の多型そのものは致死적ではないので子孫に残り、進化の過程で集団内に温存されます。その解析には、日本人のゲノム多型マーカー、特にSNP(Single Nucleotide Polymorphism)を指標として疾患感受性遺伝子の同定行います(図1)。

遺伝因子および環境因子の相対的寄与の割合

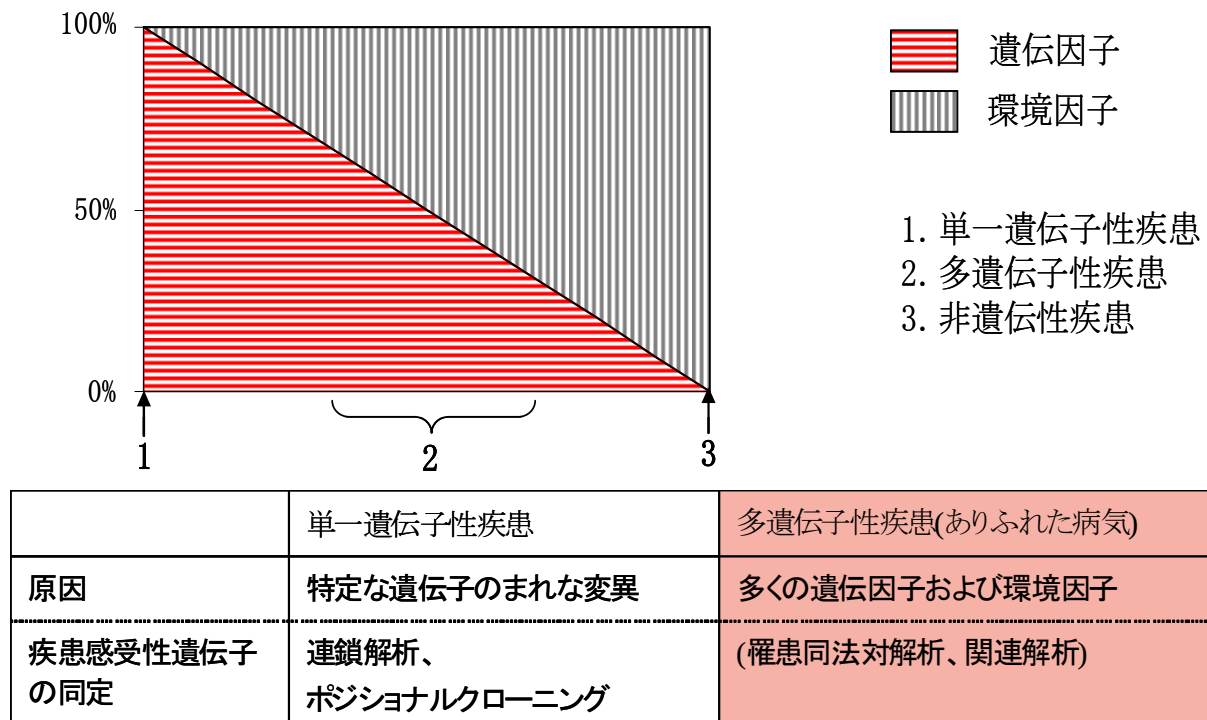


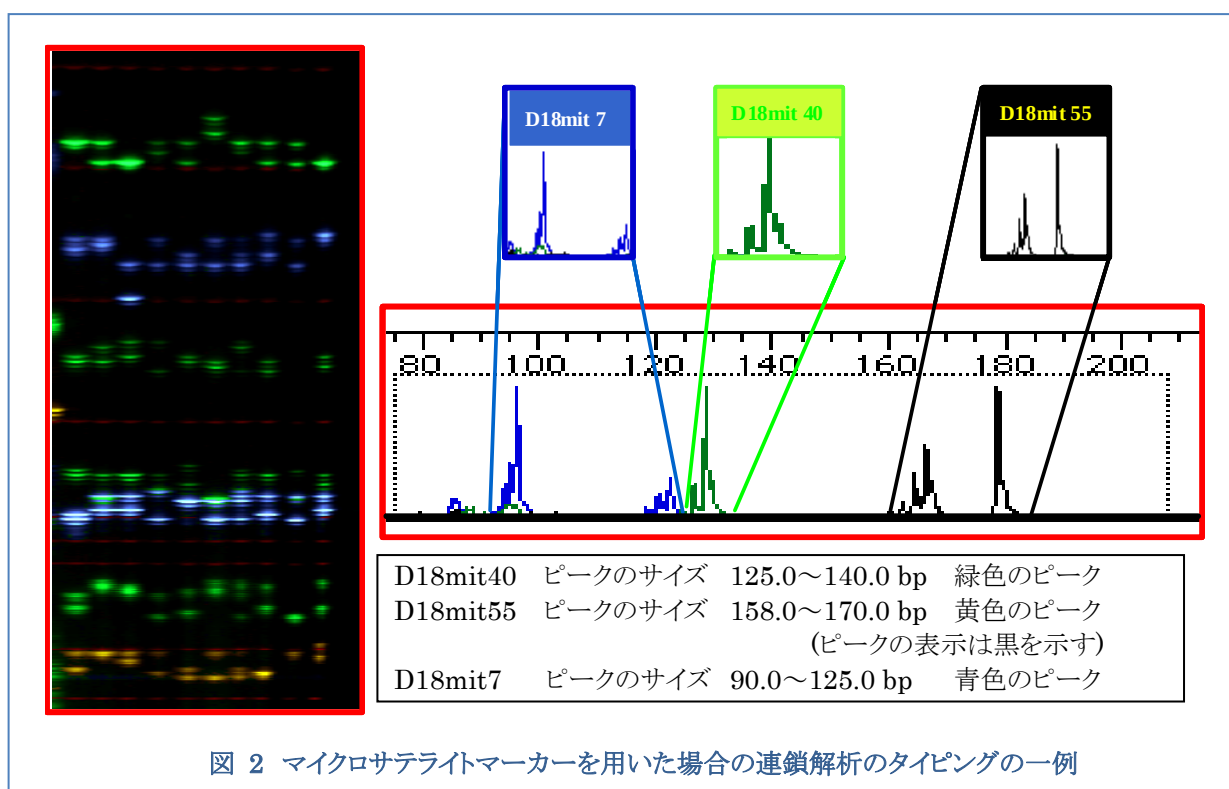
図 1 ありふれた疾患の考え方

● 単一遺伝子疾患や多遺伝子性疾患における疾患感受性遺伝子の見つけ方

疾患感受性遺伝子はどのようにして同定できるのでしょうか？まず単一遺伝子疾患の場合は、原因遺伝子の有無が病気の発症の有無(すなわち罹患か非罹患の2つしかありません)として観察されます。原因遺伝子の解析には、遺伝形式を特定したパラメトリックな方法、すなわち、ゲノムマーカーの1つであり、くり返し数が多型を示すマイクロサテライトマーカー(MS)(図2)を用いる「連鎖解析法」を行います。病気を持つ家系サンプルを対象に、MSと疾患発症の有無との関係を、遺伝形式をあらかじめ推定して解析します。原因遺伝子とMSの多型が連鎖し、メンデル型遺伝形式により次世代に伝わるか否かにより、疾患原因遺伝子とマーカーとの距離を推定するという原理を用いて、ゲノム上の原因遺伝子が存在する領域(座位)を数センチモルガン(cM, ≒数メガベース)の範囲に絞り込んでいきます。また、単一遺伝子疾患では、候補遺伝子アプローチ法により変異遺伝子を同定します。すなわち、代謝経路から疾患の発症に関与すると考えられる候補遺伝子を予想し、多型の頻度が患者群と健常者群で有意差があるか否かを明らかにする方法です。例えば、2型糖尿病のインスリン、インスリン受容体、ミトコンドリア遺伝子などは、極少数の患者の疾患原因遺伝子として特定されています。

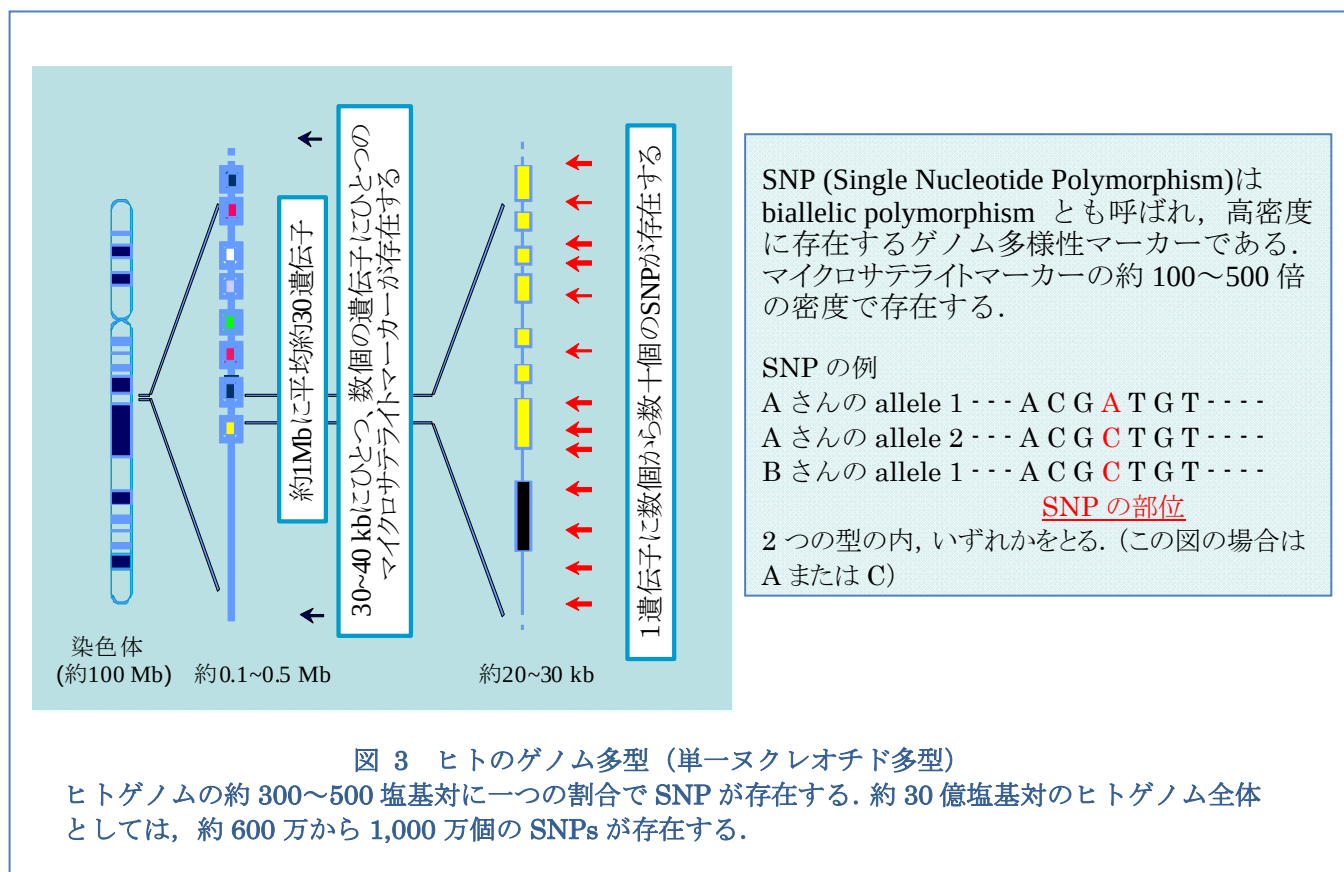
一方、多遺伝子性疾患の遺伝形式は、対象となる遺伝子の多型が複数であるため、単一遺伝子疾患に用いた方法で疾患感受性遺伝子を同定する事は困難です。多遺伝子性疾患の遺伝形式は、遺伝形式を特定しないノンパラメトリックな解析方法、例えば、罹患同胞対解析法(affected sib-pair method)などを用いて疾患感受性遺伝子の座位を同定します。この方法では、同胞(同じ親をもつ

兄妹)がある疾患に罹患している場合、罹患した兄妹は親から共通の疾患感受性遺伝子を受け継ぐ確率が高くなる事を利用し、罹患同胞間で、あるゲノムマーカーの多型を共有する一致率を検定し、疾患感受性遺伝子と連鎖するマーカーを見出し、候補座位を数メガベース～10メガベースに絞り込みます。しかし、この解析法では、特定できる遺伝子領域には限界あります。そこで、さらに、SNPを用いた関連解析(association study)を併用し、その領域内の標的遺伝子を絞り込む必要があります。この領域の SNP の多型頻度を、疾患感受性遺伝子を有する罹患者集団と健常者集団で χ^2 検定などの方法で比較し、さらに複数の SNP の組み合わせから、この疾患感受性遺伝子と連鎖不平衡の状態にある SNP を検出し、その近傍に存在する疾患感受性遺伝子を同定します。このような理論に基づいた方法で、「ありふれた病気」の疾患感受性遺伝子の同定が行われています(図 1)。



● 疾患感受性遺伝子の同定における SNP による関連解析の原理

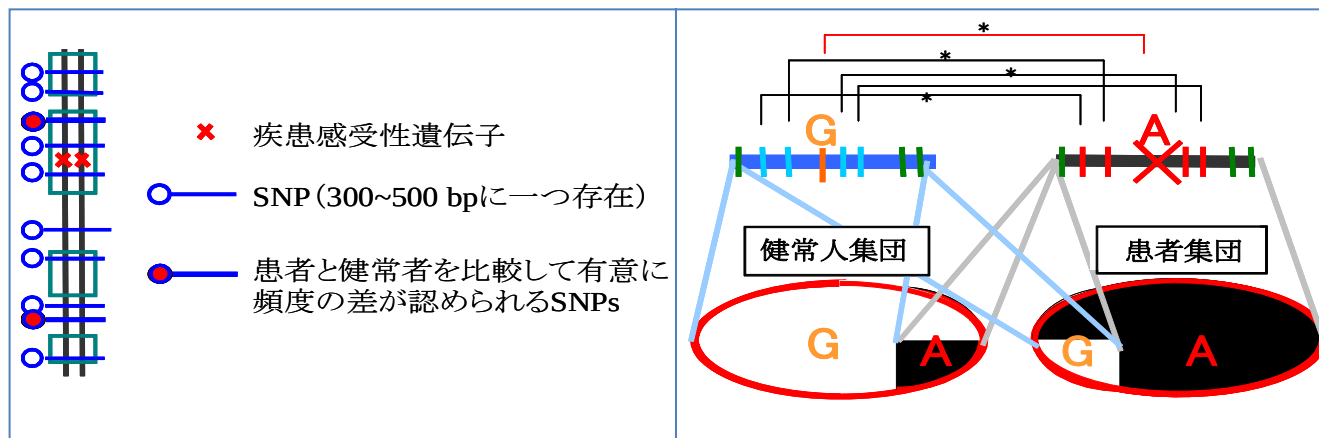
SNP とは、集団内で 1%以上の頻度で出現する、塩基配列上の単一塩基の置換、挿入、あるいは欠失による多型(1カ所にわずか二種類しか存在しない多型、例えば、アデニンのアレルと、変異により生じたシトシンアレル)をいいます。SNP はゲノム上に 300～500 塩基対に一つ存在し、ヒトゲノム中には約 300 万個以上の SNPs が存在すると思われます。MS の出現頻度(数十キロ塩基対に一つ)と比較して数百倍の高頻度を示し、全ゲノムを通してほぼ均等に存在します。さらに、ゲノム上に広く高密度に分布する SNP は、疾患感受性、人種差、および個人差などがあるために、有益なゲノムマーカーであるとともに、SNP 自身が遺伝子発現産物の質(アミノ酸の種類)や量(転写活性や分解速度による mRNA の量)の変化をもたらす、遺伝子の機能に直接影響をもたらす、疾患の表現型を担うものもあります(図 3)。



「ありふれた病気」の疾患感受性遺伝子が、なぜ、SNP で検出できるのでしょうか？例えば、「ありふれた病気」を糖尿病に置き換えて考えてみるとよくわかります。(1)糖尿病は、一つの疾患感受性遺伝子を持っていても発症せず、多数の疾患感受性遺伝子を持つ場合に発症します。(2)糖尿病だからといって必ず死ぬというほどの致命的な病気ではなく、また、子供が生めない病気でもありません。(3)少数の糖尿病患者(遺伝学的には、創始者:founder という)によって生じた差異が、生存に不利ではないので多世代にわたってその遺伝子が引き継がれ、進化の過程で自然淘汰(natural selection)されずに集団の中で増え温存されます。(4)これらの温存された複数の疾患感受性遺伝子を有する糖尿病患者群と健常者群で、疾患感受性遺伝子の型(疾患型と正常型)の分布の違い(SNPs の頻度の差)を比較すると、疾患の発症に重要な遺伝子、およびこの遺伝子と連鎖不平衡にある SNP のある型の頻度が有意に検出できます。(5)SNPs の頻度の差が認められた場合、その近傍の遺伝子が疾患感受性遺伝子である事が示唆されます。以上が関連解析の原理です(図 4)。

多型の判定は、一般的に TaqMan 法で行われています。その簡単な解析の流れを図 5 に示します。TaqMan 法の原理は次の通りです。SNP 部位を挟む PCR 増幅領域内の数十 bp の DNA 塩基配列に対して相補的に結合する TaqMan プローブを設計します。TaqMan プローブは、5'末端にレポーター色素が、3'末端にクエンチャー色素がそれぞれ結合しています。TaqMan プローブは、通常は蛍光を発しませんが、PCR 反応により DNA ポリメラーゼによる伸長反応に伴って分解され、レポーター蛍光が検出可能となります。具体的には、1) PCR 反応が開始すると、TaqMan プローブは Forward プライマーと Reverse プライマーに挟まれた特異的配列にアニーリングします。2)伸長反応が進むと、目的部位にハイブリダイズしたプローブが、DNA ポリメラーゼの 5'ヌクレアーゼ活性により切

断されます。3) レポーター色素(R)はクエンチャー色素(Q)から切り離されて蛍光を発します。最終的には、クエンチャーも切断され、増幅が完了します。標的塩基配列がプローブ相補的な場合、PCR 反応による増幅量だけ蛍光が検出されます。



「関連解析」は、

1. 多遺伝子性疾患の罹患者は、人類の進化の過程で生じた複数の疾患感受性遺伝子を重複して保有すること、
2. それぞれの疾患感受性となる遺伝子の蛋白コード領域に限らない塩基変異（大部分が点突然変異）は、創始者効果（founder effect）により、少数の創始者に始まり、
3. 単独の疾患感受性遺伝子を保有することが生存に極めて不利ではないために、その変異が進化の過程で人類の中に広まっていること、
4. さらにこれらの疾患感受性遺伝子の近傍に人類の進化の過程で生じた SNP が必ず存在し、その間の連鎖は多世代にわたって保たれる（これを連鎖不平衡という）ので、
5. 多遺伝子性疾患の罹患者の疾患感受性遺伝子の近傍の SNP は、健常者の SNP と頻度が異なる（同一人種の背景で）こと、

これらの理由で、「疾患感受性遺伝子を周辺 SNPs のアレル頻度の偏りから予測できる」とする原理に基づいている。

図4 SNPsを用いる関連解析の理論

一度に大量サンプルを処理するため、DNA および試薬の分注は全て分注ロボットを使用し、作業の高速化を計ります(図 6)。SNP タイピングは、ゲノム上の SNP 部位に対して 2 種類の異なる蛍光色素で標識したプローブを使用します。具体的には、DNA 塩基配列上に存在する SNP 部位に A/G アレルの SNP を持つ場合、A アレルを認識するプローブ蛍光色素として FAM, G アレルを認識するプローブ蛍光色素として VIC で標識した 2 種類のプローブを作製します。これらをゲノム DNA にハイブリダイズさせ PCR 反応を行い、アレルが A/A ホモの場合は FAM, G/G ホモの場合は VIC, A/G ヘテロの場合は FAM と VIC 両方の蛍光がそれぞれに増幅されて検出され、このデータを集積後、統計解析を行います。

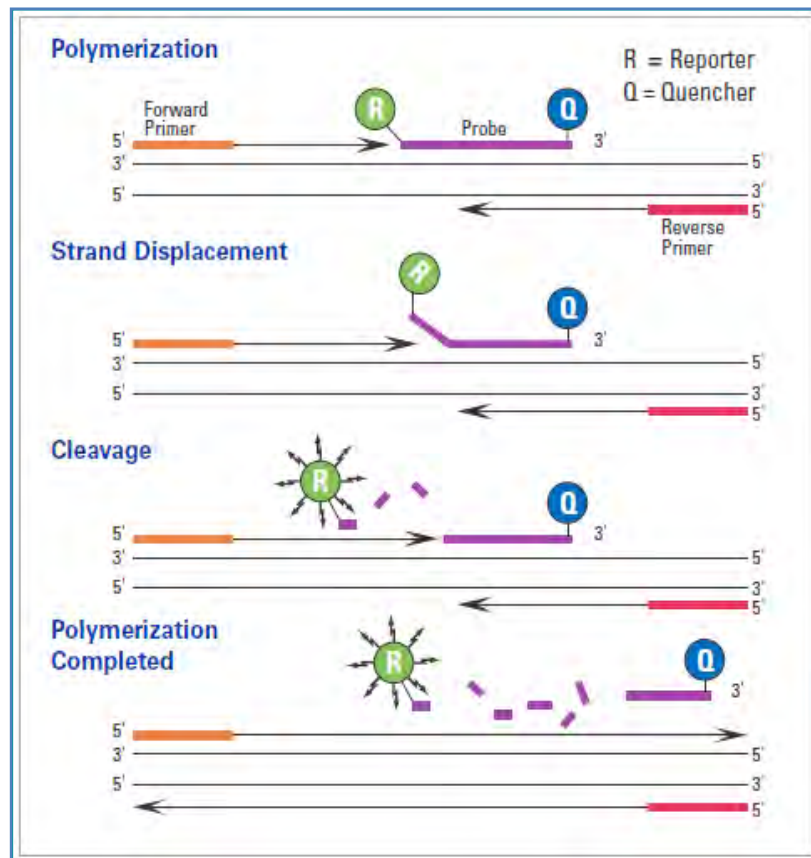


図 5 TaqMan 法によるアレルの判定

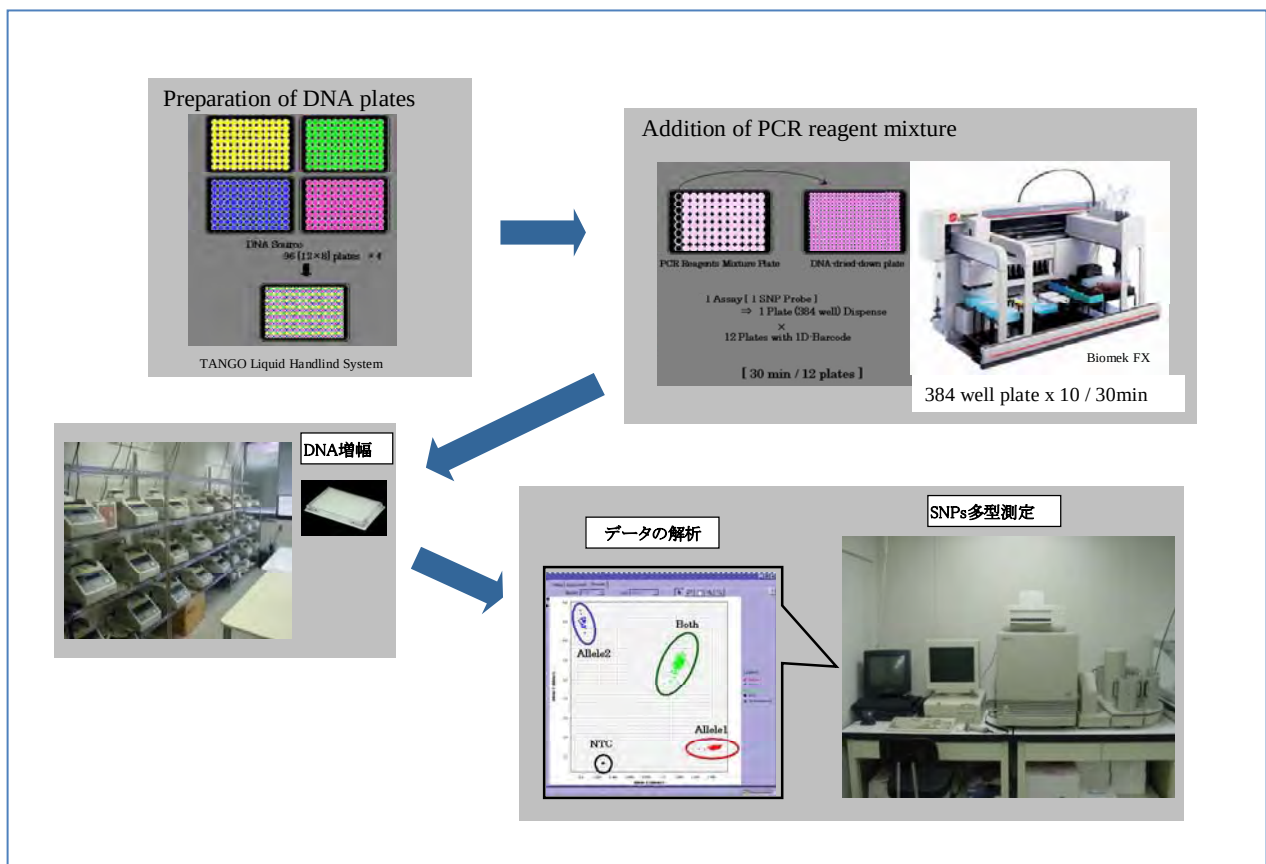


図 6 SNPs タイピングの一連の流れ

関連解析は、数千から数万世代にわたってある集団の中で温存された多型が、連鎖不平衡が存在するか否かを解析します。今日観察される多型は、数万世代前に生じたと考えられます。すなわち、ある人が糖尿病になりやすいという体質の基本的性質は、数万年前にすでにできたものといえます。この場合に、変異対立遺伝子がどのような頻度で存在するかは、自然淘汰や人種混合の歴史などの遺伝的浮動(random genetic drift)などの要因に影響されます。近年、国際 Hap Map プロジェクトを中心にゲノム情報が充実し、アジア人を含む 4 人種において、ヒトゲノム上に存在する 300 万個以上の SNPs 多型マーカーについて、その位置、アレル頻度、連鎖不平衡状態やハプロタイプの種類などを公共のデータベースに公開しています。これらの情報を利用して、遺伝子中心の研究からゲノムワイドの研究へと、多くの疾患、特に多遺伝子性疾患の解析がなされています。多遺伝子性疾患の中でも、日本人で最もその患者数の多い 2 型糖尿病に対しても、世界中で全ゲノムにわたる関連解析が精力的に実施され、その結果目覚ましい成果が出ています。その疾患感受性遺伝子同定までの経過を以下に述べます。

● 2 型糖尿病の疾患感受性遺伝子解析

2 型糖尿病の疾患感受性遺伝子の同定は、遺伝学者の悪夢と言われるほど困難でした。長年にわたり、全ゲノムの連鎖解析、候補遺伝子アプローチや染色体の候補領域におけるファインマッピングなど様々な方法でその同定が試みられましたが、2007 年迄、明らかに疾患感受性遺伝子と確定されたものは、*PPARG*、*KCNJ11*、*TCF7L2* の 3 遺伝子のみでした。すなわち、*PPARG* と *KCNJ11* は、候補遺伝子アプローチにより、*TCF7L2* は第 10 番染色体上の候補領域のファインマッピングにより同定されました。

糖尿病は、インスリンの作用不足(インスリンの供給不足とインスリンが機能を発揮する臓器におけるインスリンのホルモン不足)の結果生じる病気です。インスリンは、膵臓のランゲルハンス島の β 細胞で合成され、血中のグルコース濃度が上昇すると、ATP の増加により細胞内からカリウムを放出する KATP チャンネルが閉じ分泌されます。このようなメカニズムで、グルコース濃度の増加に見合ったインスリンが素早く分泌される事により、血糖の調節が行われています。 β 細胞の KATP チャンネルは、4 分子の *SUR1* と 4 分子の *Kir6.2* と呼ばれる蛋白質から構成されており、*KCNJ11* 遺伝子は、この *Kir6.2* 蛋白をコードしています。以前より、本遺伝子変異は、単一遺伝子病である新生児持続性高インスリン血性低血糖症(PHHD)において確認されていました。本疾患では、KATP チャンネルが閉じたままになるため、インスリンの過剰分泌をきたし重度の低血糖が続きます。最近、新生児に発症する重度の糖尿病(逆にグルコース濃度が増加しても KATP チャンネルが開いたままで閉じない)においても、これらの遺伝子に高頻度の変異が見つかりました。さらに、成人で発症した糖尿病例でも同じ変異が見つかりました。すなわち、*KCNJ11* 遺伝子が、乳児糖尿病という特殊な糖尿病だけでなく、一般的な 2 型糖尿病も含め、膵 β 細胞異常症において原因遺伝子である事が明らかになりました。現在、これら蛋白の遺伝子の多型と、糖尿病になりやすさとの関係についても研究が進められています。*PPARG* は、脂肪細胞の分化に非常に重要な役割を担い、核内受容型転写因子の *PPAR γ* をコードしています。*TCF7L2* は、ファインマッピングにより同定された遺伝子で、後述する全ゲノムにわたる関連解析(Genome-wide Association Studies: GWAS)で高い再現性が認められた遺伝子です。いわば、関連解析の陽性コントロール遺伝子重要な遺伝子です。

2007 年の 2 月以降は、膨大な数の SNPs とサンプル数を用いた GWAS の成果で、少なくとも 6 つの遺伝子(*HHEX/KIF11/IDE* 遺伝子群, *SLC30A8*, *CDKAL1*, *IGF2BP2*, *CDKN2A/B*, *FTO*) が新たな 2 型糖尿病の疾患感受性遺伝子として同定されました。これらの遺伝子は、膵臓の発生に関わる転写因子、インスリン分泌に重要な役割を果たす事が示唆された遺伝子、ヒト膵β細胞やエネルギーの調節を支配する視床下部核において高発現しているものや、細胞周期抑制因子をコードする遺伝子などで、いずれも糖尿病成因との関わりが興味深い遺伝子です。他に、疾患感受性遺伝子として報告された *WFS1*(非免疫性の膵β細胞破壊に伴う糖尿病、難聴などを伴う常染色体劣性疾患である Wolfram 症候群の原因遺伝子)、*TCF2*(*MODY5* の原因遺伝子)と合わせると、現在までに少なくとも 11 個の遺伝子が 2 型糖尿病の遺伝的素因と深く関わる事が明らかになっています。

● 終わりに

21 世紀は、「ゲノム機能学」の時代といわれ、疾病予知のための遺伝子診断法の確立などが注目されています。医薬品は、今日まで多くの疾病の治療に大きな役割を果たしてきましたが、いまだ治療法のない疾患の薬剤開発の期待は大きいです。さらに、患者数の多い「ありふれた病気」に対する治療薬の開発、また、患者個々人に適した薬剤の選択、最適の用量、用法で治療を行う事を目的とした医療化、薬物の効果と副作用に関連する遺伝子の解析導入が望まれています。これらの新薬の開発に対する期待には、充実したヒトゲノム情報が有用となります。ゲノム情報に基づき、病態を引き起こす遺伝子と特異的に誘導される遺伝子を標的とした新規薬剤の開発、さらに、個々の患者のゲノム情報に基づく薬剤の選択が、診断や予防医学に役立つと考えられます。サイエンスの場としては、これらの完全な全塩基配列をもとに、遺伝子の機能を明らかにする事が、重要な課題です。

略語・語彙説明

SNP (SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM)：単一塩基多型

連鎖不平衡：連鎖する 2 つ以上の遺伝子座で観察される現象で、異なる遺伝子座間における対立遺伝子の分配が独立でない現象。

連鎖解析：連鎖を利用して表現型に関連する遺伝子座の染色体上に疾患原因遺伝子座の存在領域を絞り込んでいく（位置をマッピングする）遺伝統計学的手法。

ロッド値 (LOGARITHM OF ODDS SCORE)：回帰モデルを仮定して得られた尤度をマーカーが量的形質に関係していないと仮定したモデルの尤度比によって評価し、この比の常用対数をとったもの。メンデル型遺伝病の原因遺伝子を探索する連鎖解析においてはロッド値が 3 以上（誤る確率が 10^{-3} 以下）で有意とされる。

罹患同胞対解析：疾患を持った兄弟、姉妹を含む家系を多く集め、これらの家系での連鎖解析より尤度計算を行い疾患と連鎖したマーカー遺伝子座領域を絞り込む方法。

関連解析：特定の遺伝マーカー（主として SNP）の多型と疾患もしくは臨床像との関連を，非血縁患者群と対照群の比較により解析する方法．



第6章1節 がんの変異

● がん細胞の変異

わたしたちの体には、日常的に起きる遺伝子の異常を修復し排除する仕組みがあります。しかし、環境因子など様々な要因で引き起こされる遺伝子の異常が重なると、異常が生じた遺伝子の種類によっては、がんとして成長することがあります。がん細胞は正常細胞と異なり、分裂を止めない、他の臓器に転移するなどという特異な性質を持っています。がんの発生には、がん抑制遺伝子の欠失や変異などによる機能喪失や、がん遺伝子の活性化が関与しますが、単一の遺伝子異常のみではがんの発生には不十分であることが知られています。

発がんの要因

がんの要因には、環境からの外因と、身体が内在性に持っている内因があり、これらの組み合わせによりさまざまながんが発生します。外因は①化学的因子（化学発がん物質など）、②物理的因子（放射線や紫外線など）、③生物学的因子（EBウイルス、ヒトパピローマウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、成人T細胞白血病/リンパ腫ウイルスなど）に分けられます。

内因には遺伝的素因と遺伝子多型があります。同じDNAを持った身体の細胞においてすでに、一つのアレルに原因遺伝子（多くはがん抑制遺伝子）の変異があると、次の段階で新たにもう一方の変異や欠失が生じると、がんが発生します。また、1,000塩基対に一つの割合で存在する変異した1塩基多型が、がん化に関連する遺伝子内に存在すると、蛋白の機能に影響を及ぼすことがあり、発がんリスクを変えることになります。

遺伝子の制御

ジェネティクス

ジェネティクスは遺伝子によって起こる表現型の変化をさし、遺伝子異常には、点突然変異、遺伝子増幅、対立遺伝子欠失などがあります。染色体の転座による融合遺伝子形成は、白血病や肉腫でしばしば認めます。

エピジェネティクス

エピジェネティクスは遺伝子発現が、遺伝子の配列以外の変化で決定されると意識されています。がんでは転写、翻訳、あるいはタンパク質の修飾段階に起きた異常により、細胞の形質転換を認めます。特に転写段階での遺伝子発現異常が重要で、多くのがん抑制遺伝子の不活性化にかかわっています。がんは、さまざまな内因と外因の結果として生じる遺伝子・分子の異常の積み重ねによって発生し、エピジェネティクスの重要性から「遺伝子発現病」ともいわれます。

がん関連遺伝子

遺伝子・分子の異常は診断と治療の標的となります。

- がん遺伝子：正常細胞では増殖制御に関与し、点突然変位や遺伝子増幅により活性化する
- がん抑制遺伝子：ふたつのアレルがともに不活性化することによりがん化に関与する
- 細胞接着関連遺伝子：通常は細胞接着に働くが、がんでは連絡機構の異常で浸潤や転移に関与する
- 細胞外基質分解関連遺伝子：細胞外器質成分の破壊により、がん細胞が浸潤しやすくなる
- DNA 修復遺伝子：DNA は種々の要因で絶えず変化を受けるので、修復機構によって守られている

細胞周期と発がんの関連

細胞周期の2か所(G_1 -S, G_2 -M)のチェックポイントは、それぞれ正に調節するサイクリンおよびサイクリン依存性キナーゼと、負に調節するサイクリン依存性キナーゼインヒビターによって調節されています。がん細胞においては、 G_1 -S チェックポイント因子の制御異常をしばしば認めます。

アポトーシス(細胞のプログラム死)

アポトーシスは細胞の死に方の一種で、個体をより良い状態に保つために積極的に引き起こされる、細胞のプログラム死です。がん化した細胞や、内部に異常を起こした細胞のほとんどは、アポトーシスによって取り除かれ続けており、これによって、ほとんどの腫瘍の成長は未然に防がれています。がん細胞では、アポトーシス経路に関与するさまざまな遺伝子の異常により、細胞死が抑制されて、がん細胞が増殖し続けることになります。

遺伝子検査・染色体検査

がん細胞における遺伝子の変異や発現については、PCR 法、PCR-SSCP 法、RT-PCR 法などの遺伝子検査で検査することができます。また、白血病や肉腫の一部では特徴的な染色体異常を示しますので、染色体検査で調べることができます。他に、染色体の上で遺伝子を検出できる FISH 検査も行われます。



第6章2節 遺伝性のがんと非遺伝性のがん

須貝幸子（財団法人癌研有明病院遺伝子診断部）

● はじめに

がんは、遺伝子の異常によって細胞の増殖や分化などに変化が生じ、過剰な増殖・浸潤・転移が起きる疾患です。がんの原因は、その大半が喫煙，飲酒，食事などの環境因子です。また，遺伝子異常は変異ともいい，遺伝性のがんに関係する変異と，遺伝には関係しない変異に区別して考えることが重要です。

遺伝するがんの変異を生殖（胚）細胞変異といいます，この変異は，精子や卵子を作る細胞に生じるので生殖細胞変異と呼び，子供に伝わる可能性があります。このように特性が子孫に遺伝する場合に，そのがんが遺伝性であるといい，遺伝性がんの特徴の一つは家族集積性を示すことが特徴の一つです。しかし，同一家系内に複数のがん患者が生じたとしても，それが遺伝性である確率は決して高くありません。遺伝性のがんは，血縁者で複数の比較的若い人に生じ，それが同じ臓器の場合などに疑われますが，異なる臓器や違うタイプのがんが家系内に現れる遺伝性のがんもあることを念頭に置く必要があります。

これに対し大部分のがんは生殖細胞以外の細胞に生じる変異，すなわち体細胞に変異が生じることにより発生します。体細胞変異は遺伝により子孫に伝わることはありません。体細胞のがん化するには，後天的に一つまたは複数の遺伝子変異が生じることが必要です。一般にがんは遺伝と関係が少なく長年の食生活やたばこなど，環境因子の影響が遺伝子に変異をもたらす主な原因です。また，がんの中にはウイルスが引き起こすがんがあり，ウイルスは DNA ウイルスと RNA ウイルスの 2 種類に分類されます。DNA ウイルスはがん抑制遺伝子の機能を阻害することで細胞をがん化させることが多く，RNA ウイルスは細胞内のシグナル伝達を制御できないようにすることでがん化を引き起こすことが多いとされています。

遺伝性がんの遺伝形式

一つの遺伝子の異常が原因となって発症する遺伝性のがんは，単一遺伝子病というグループに分類されることがあり，その遺伝子を原因遺伝子や責任遺伝子と呼びます。遺伝形式は一般にメンデルの法則（優性の法則，分離の法則，独立の法則）に従います。遺伝性のがんは，原因遺伝子のある場所の異常が主因で発病するので，メンデルの法則に従って子孫に伝播されます。一方，一部の遺伝性疾患は，がんの遺伝子情報を伝播しなくても，その疾患自体ががん関連遺伝子に異常を起こしやすく，がんを高頻度に発症します（表 1）。

表 1 遺伝子が同定されている疾患

常染色体優性遺伝	原因遺伝子
網膜芽細胞腫	<i>RB</i>
Wilms 腫瘍	<i>WT1</i>
家族性大腸腺腫症	<i>APC</i>
家族性乳がん	<i>BRCA1, BRCA2</i>
多発性内分泌腺腫症 1 型(MEN1)	<i>MEN1</i>
家族性黒色腫	<i>p16^{INK4a}</i>
結節性硬化症	<i>TSC1, TSC2</i>
神経線維腫症 1 (Recklinghausen 病)	<i>NF1</i>
神経線維腫症 2(NF2)	<i>NF2</i>
von Hippel-Lindau 病	<i>VHL</i>
Li-Fraumeni 症候群	<i>TP53, CHEK2</i>
家族性皮膚基底細胞がん (母斑性皮膚基底細胞がん症候群)	<i>PTCH</i>
Cowden 病	<i>PTEN</i>
多発性外骨腫	<i>EXT1, EXT2</i>
多発性内分泌腫瘍症 2 型(MEN2)	<i>RET</i>
遺伝性乳頭状腎細胞がん	<i>c-Met</i>
遺伝性非腺腫症性大腸がん	<i>MSH2, MLH1, MSH6, PMS1, PMS2 など</i>
常染色体劣性遺伝	原因遺伝子
色素性乾皮症	<i>XP</i>
末梢血管拡張性運動失調症	<i>ATM</i>
Fanconi 貧血	<i>FA (FAA, FAC)</i>
Bloom 症候群	<i>BLM</i>
Werner 症候群	<i>WRN</i>

● がんにおける遺伝子の発現様式

遺伝性がんの大部分は常染色体優性遺伝し、ごく一部は常染色体劣性遺伝します。常染色体優性遺伝をする遺伝性のがんは、原因遺伝子が常染色体に存在し、両親から伝播された遺伝子のうち、片親の遺伝子に変異を持つヘテロ接合と呼ばれる状態になっています。優性遺伝するがんの遺伝子には、もう一方の親の正常遺伝子も存在しますが、機能や必要なタンパク質が半分に減少する「機能喪失性」と、変異を持った遺伝子が有害な機能を持つために発がんする「機能獲得性」、変異遺伝子の異常が正常の遺伝子を巻き込んでがんを発症させる「優性ネガティブ」のいずれかが発がんの原因となります。機能喪失性のがんの多くは、後天的に体細胞のもう一方のアレルの異常によってがんを発症します。劣性遺伝する場合も、原因遺伝子は常染色体に存在しますが、アレルの両方

に異常が発生（ホモ）しないとその形質が表れません。劣性遺伝に属するがんは、一部の遺伝性疾患が劣性遺伝をし、その後がん関連遺伝子に異常が起こることで発がんします。

一般的ながんは、正常な体細胞の遺伝子に多様な障害が加わったり蓄積したりすることで、両アレルに遺伝子異常が発生してがんを発症します。同じがんでも遺伝性のがんが若年発症しやすいのは、原因遺伝子の変異を片方のアレルに生まれ持っていることで、もう一方のアレルに後天的に障害を受けて発がんするリスクが高いからです。

● 生殖細胞の変異と体細胞の変異

原因遺伝子が明らかな遺伝性がんの検査は、次世代に伝播する遺伝的形質をとらえるために生殖細胞の変異を検査しています。

しかし、大部分の一般的ながん(遺伝性に対し散发性がんともいいます)と、わずかな遺伝性のがんは、発生臓器が同じ場合が多く、両者の鑑別は家系図などの情報と遺伝子検査になります。そこで、手術材料や生検材料などの体細胞を用いて、腫瘍部と非腫瘍部の遺伝子の対比によって、体細胞と生殖細胞との遺伝子変異の違いの推測や、一般のがん特有の多因子・多遺伝子疾患としての特徴にアプローチする解析が行われています。

● 家族性腫瘍

家族性腫瘍とは、腫瘍(多くは悪性腫瘍のがん)が家族内に集積して発生する状態であり、単一遺伝子の変異が原因で発生する遺伝性腫瘍と多因子が原因による場合があります。その特徴は①家系内に大腸がん、子宮内膜症、卵巣がんなどのがん発生頻度が高いこと、②若年発症であること、③多重性発症の頻度が高いこと、④常染色体優性遺伝形式を取ることなどです。

がん化に関する遺伝子と本来持っている機能については、がん遺伝子、がん抑制遺伝子、DNA 修復遺伝子の3つの遺伝子グループに分類されます(表2)。

表2 がん化に関する遺伝子と本来持っている機能	
がん遺伝子・・・	細胞の分裂、増殖を促進する
がん抑制遺伝子・・・	細胞の増殖を抑制する
DNA 修復遺伝子・・・	ゲノム構造を安定に維持する

原因遺伝子が同定されている疾患の遺伝形式には、優性遺伝と劣性遺伝があります。家族性腫瘍における遺伝子検査の有用性に関して3つのグループに分類されており、それを表3に示します。

家族性腫瘍の原因遺伝子に多い、がん抑制遺伝子の発がんメカニズムは、通常は一方の遺伝子に変異しても、もう一方の遺伝子が正常であるため見かけ上の変化は起きません。しかし、残ったもう一方の遺伝子にも変異が起こるとがん化に向け進行します(ツーヒット)。しかし、生まれながらにして一方の遺伝子に変異している場合は、「ワンヒット」しただけで変化が起こるので若年でがんが発症する傾向があります。

表3 がんの易罹患性検査を行う上で考慮すべきカテゴリー

グループ1：原因遺伝子が明確で、検査の結果から医療方針を決めることができる疾患。	
疾患，症候群	検査すべき遺伝子
家族性大腸腺腫(FAP)	APC
多発性内分泌腫瘍症 2 型(MEN2)	RET
多発性内分泌腫瘍症 1 (MEN1)	MEN1
網膜芽細胞腫	RB1
Von Hippel-Lindou 病	VHL
グループ2：原因遺伝子と特定のがんへの易罹患性との関連がかなりの程度明らかになっているが、研究的側面を残す。	
家族性乳がん	BRCA1, BRCA2
Li-Fraumeni 症候群	p53(TP53), CHEK2
Cowden 病	PTEN
グループ3：疾患と突然変異との関係が明らかでない場合。 原因遺伝子の関係がごくわずかな家族でしか分かっていない。	
毛細血管拡張性運動失調症	ATM
家族性黒色腫	p16

● 検査の問題点と今後の展望

がんの遺伝子診断を行うに当たって、検査を受ける方は、その背景にあるいくつかの問題点を正しく認識し理解して、十分に納得した上で検査を受けることが必要です。特に遺伝性のがんの場合は倫理的諸問題が多く、遺伝カウンセリングなどの継続的なフォローアップ体制が重要でしょう。わたしたちが持っている知識や情報を分かりやすく提示し、患者と家族の医療の充実に寄与できれば幸いと考えています。

現在、多くの検査技術の開発により、発がんの仕組みや遺伝子の機能が解明されてきましたが、いまだ研究から臨床応用への過渡期であり、検査法の標準化や遺伝カウンセリングを含め課題が残されています。しかし、一方では発症前診断や発症予防対策、さらにがんの悪性度診断や個別化医療などの体制作りが着々と進んでおり、遺伝性がんの診断・治療が大きく進歩する日が訪れることでしょう。

第6章3節 血液のがん

清水雅代（倉敷中央病院臨床検査科）

● はじめに

血液は、赤血球、白血球、血小板の3種類の血球と、これらが浮遊している液体（血漿）より成っています。白血球は、さらに細かく好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球などに分けることができます。これら全ての成熟した血液細胞は、多能性造血幹細胞に由来します。多能性造血幹細胞は骨髄にあり、自己複製能と、骨髄球系細胞とリンパ球系細胞に成長していく分化能をもっています(図 1)。造血幹細胞から成熟した血液細胞になる過程で、いろいろな造血因子がそれぞれの系統と成熟段階に応じて適切に作用する必要があります。この分化してゆく過程の細胞が、がん化すると「白血病」や「悪性リンパ腫」になり、腫瘍の起源となった細胞によって骨髄系の骨髄性白血病、リンパ系のリンパ性白血病と悪性リンパ腫に分類されます。

● 病態と分類

白血病になると、白血病細胞は無制限に増殖して正常な造血の場を占拠し、正常な血球（赤血球、白血球、血小板など）の産生が障害され、貧血、白血球減少、血小板減少が起こります。これにより、全身倦怠感、感染、発熱、出血傾向などの症状が出現します。

血液のがんは、従来の形態学的分類に加えて、分子機構や遺伝子の異常、患者の特徴的な病変部位などを加味した WHO 分類で、「急性骨髄性白血病」「慢性骨髄増殖性疾患」「B 細胞腫瘍」「T 細胞および NK 細胞腫瘍」など、11 グループに分けられています。

白血病は大きく急性白血病と慢性白血病に分けられますが、急性から慢性へ移行するのではなく、それぞれ個別の病気と考えられています。急性白血病は、未熟な骨髄系細胞ががん化して増える「急性骨髄性白血病(AML)」と未熟なリンパ系細胞ががん化して増える「急性リンパ性白血病(ALL)」に分けられます。慢性白血病は骨髄系の細胞が増加する慢性骨髄性白血病(CML)と、リンパ球系の細

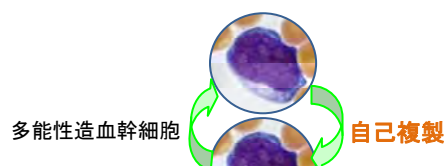
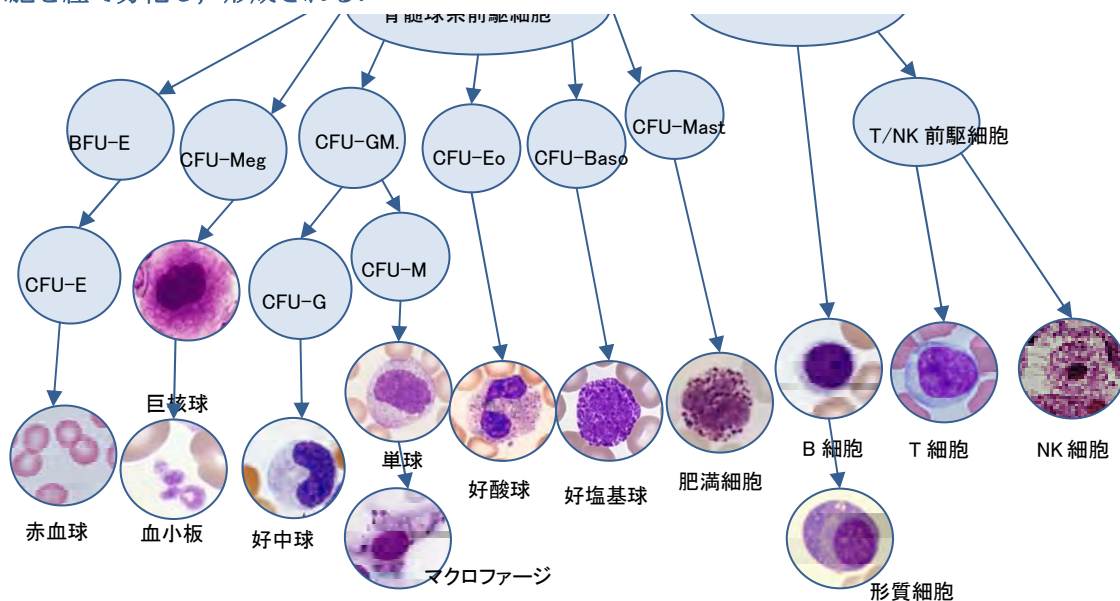


図 1 多能性造血幹細胞の分化 ○は分化能を持った前駆細胞とコロニー形成単位 (CFU)。造血幹細胞と前駆細胞、CFU 細胞は形態的に見分けがつかない。血液細胞は、多能性造血幹細胞から種々の造血前駆細胞を経て分化し、形成される。



胞が増加する慢性リンパ性白血病(CLL)に分類されます。悪性リンパ腫はリンパ節に存在するリンパ球が腫瘍性に増殖する病態をいい、リンパ節に発生するものと、節外性に食道、胃などの消化管や、

皮膚などに発生するものとに分けられます。白血病のうち、小児白血病は成人と異なり 95%以上が急性白血病です。急性白血病の約 70%は急性リンパ性白血病で、25%は急性骨髄性白血病、2%が混合型白血病で、CML は 3%くらいです。

発生の原因は徐々に解明されつつありますが、まだ不明な点も多くあります。今のところわかっていることは、多くの白血病で染色体や遺伝子に後天的な異常が認められているということと放射線被爆やベンゼンなど一部の化学物質などが発症のリスクファクターになるということです。その他にウイルス感染(EBV,HHV8,HTLV-1 など)が原因となる場合もあります。

表 1 血液のがんに見られる病型特異的染色体転座と遺伝子異常

病型	染色体転座	関連遺伝子	症例に占める割合
バーキットリンパ腫	t(8;14)(q24;q32)	<i>IGH/MYC</i>	80%
	t(8;22)(q24;q11)	<i>IGL/MYC</i>	15%
	t(2;8)(q11;q24)	<i>IGL/MYC</i>	5%
CML	t(9;22)(q34;q11.2)	<i>BCR/ABL</i>	90-95%
ALL	t(9;22)(q34;q11.2)	<i>BCR/ABL</i>	10-15%
Pre-B/ ALL	t(1;19)(q23; p 13)	<i>TCF3/RBX1</i>	3-6%
AML(M3)	t(15;17)(q22;q12)	<i>RARA/PML</i>	~ 95%
CLL	t(11;14)(p15;q11)	<i>BCL 1/IGH</i>	10-30%
濾胞性リンパ腫	t(14;18)(q32;q21)	<i>BCL2/IGH</i>	~ 100%

● 症 状

白血病細胞が増加し、正常な血球が減少するため、白血球減少に伴う感染症（発熱）、赤血球減少（貧血）に伴う症状（倦怠感、動悸、めまい）、血小板減少に伴う出血症状（歯肉出血など）が自覚症状として現れます。悪性リンパ腫で見られる自覚症状は、まずリンパ節の腫れです。リンパ節は腫れても痛みがないことが多いです。リンパ節が親指大以上の大きさを 1 カ月以上腫れていたら、専門医に診てもらった方がよいでしょう。腫れがよくみつかるとリンパ節は、首やわきの下、脚の付け根などですが、リンパ節以外のさまざまな場所がこぶ状に腫れることもあります。ただし、リンパ節はウイルス感染や膠原病、外傷など他の原因でも腫れるため、リンパ節の腫れ、すなわちリンパ腫というわけではありません。

● 診 断

まず、問診や一般診察で白血病が疑われたら、血液検査を行い末梢血液中の異常細胞の有無を確認します。白血病は、必ずしも白血球数が増加しているわけではなく正常範囲内のこともあれば、むしろ減少している場合もあります。末梢血液で白血球が減少していても異常細胞が認められないときは、骨髄検査（骨髄穿刺）を行い白血病細胞の有無を確認します。

白血病では骨髄から、悪性リンパ腫では腫れているリンパ節から細胞を取って、形態や細胞の表面の性質がどういう性質のものをかを詳しく調べます。

染色体検査や遺伝子検査を行い染色体異常や遺伝子変異が認められた場合には、病型に特異的な異常か否かを確認します。悪性リンパ腫では、全身にがんがどの程度広がっているかを確認することも重要です。体内の異常は見たり触ったりするだけでは分からないため、CT 検査や MRI 検査、超音波検査、PET 検査など、さまざまな画像診断検査をおこなって、がんの分布を詳しく調べます。

● 治療

がんの治療では、手術、化学療法、放射線療法が重要な役割を果たします。白血病は他の多くのがんと異なり、病巣を外科的に取り除くことができませんので、化学療法が中心となります。しかし、がん細胞はもともと自分の細胞から発生しているため、強力な化学療法を行うとがん細胞だけでなく、正常な骨髄細胞も殺してしまい、一時的に造血能力が失われます。そのため、無菌室使用や輸血などの支持療法が必要となります。できるだけ、血液のがんを専門とする医師がいる施設を受診しましょう。

白血病の最も強力な治療法としては、造血幹細胞移植があげられます。これは、大量の放射線や抗がん剤を用いた治療の後に、提供者（ドナー）の骨髄のほか、末梢血、臍帯血由来の造血幹細胞を移植することで造血を速やかに回復させるとともに白血病細胞をドナーのリンパ球の免疫学的な作用で根治を目指す治療法

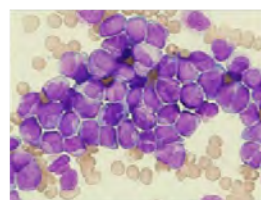
骨髄バンク



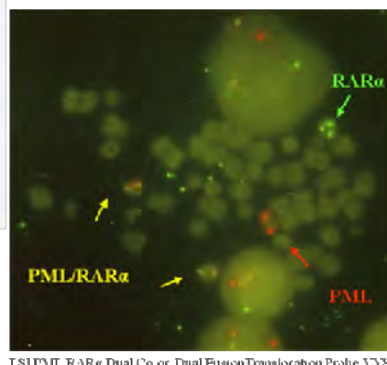
【15:17転座が認められたAML】



【核型】46,XX,t(15:17)(q22;q12)



MG染色



LSI PML RARα Dual Co.or. Dual Fusion Translocation Probe VV855

図2 AML(M3)で認めた病型特異的な染色体異常の核型（左）、骨髄液メイギムザ(MG)染色像（右上）、FISH 検査（右下）

です。

近年の治療法の進歩で、治癒が可能な疾患がふえてきました。小児の ALL では 60-80%が、AML では 40-50%が長期生存、治癒が期待できるようになりました。他に成人の AML と ALL では 70%以上が完全寛解し、治療成績が向上しています。また悪性リンパ腫も、化学療法と放射線療法で治癒が可能になってきました。病理組織学的悪性度、病期（病気の進行度）、全身状態等によって治療法を選択します。専門病院での治療成績では、完全寛解率 50-80%、5 年生存率は 40-60%であり、かなりの患者さんが治癒する疾患といえます。

● 予後

白血病の場合、治療により症状が改善しても、腫瘍がすべて消失したことを確認できません。そこで、治癒とは呼ばず寛解といいます。造血細胞が正常に分化し、白血病の症状が見られない状態を完全寛解と呼び完全寛解を 5 年以上維持した場合には、再発の可能性がほぼなくなったものと考え、治癒と見なしています。治癒を得るには、顕微鏡だけで決める血液学的完全寛解では不十分であり、寛解後療法（地固め療法）と呼ばれる化学療法を継続して、異常遺伝子の見つからない分子的完全寛解まで到達することが必要になります。なお、造血幹細胞移植療法は最強力の寛解後療法とされています。長期予後の更なる向上のためには、造血幹細胞移植の最適化や新しい化学療法剤の開発が重要な役割を果たすでしょう。

白血病は乳児から高齢者まで広く発生しますが、進展が早いので早期に診断し、いち早く治療に望むことが大切です。そのために新 WHO 分類においても必須の検査となった染色体検査、遺伝子検査の結果は、迅速かつ正確に報告されなければなりません。

ひと昔前までは、不治の病と言われた白血病も近年の目覚ましい診断、治療法の進歩により生存率は向上しています。そして、遺伝子の異常から発生したがん細胞だけを選択的に抑えようとする分子標的療法もすでに使用が進んでいます。近い将来、より患者さんへの負担が軽減された治療法の開発、研究が期待されます。

第7章 質問にお答えして

● 検査に関する Q & A

🚦 染色体・遺伝子検査は染色体と遺伝子を同時に調べる検査のことですか？

染色体・遺伝子検査という言葉は染色体検査と遺伝子検査を一緒に表現しているだけで、決して遺伝子と染色体を同時に調べる検査のことではありません。

🚦 染色体検査と遺伝子検査の違いは何ですか？

遺伝子検査は1つないし数個の限られた突然変異を調べているもので、細胞から DNA を抽出して検査します。これに対して染色体検査では細胞を培養し、長い糸状の DNA が細胞分裂の直前にコンパクトに折りたたまれた時に、顕微鏡で観察して検査します。一つの細胞核内の DNA の全長は約 2 メートルであり、染色体になったときの縮小率は約 1 万倍ですから、染色体検査は長大な DNA 全体を広範な視野で見ている検査なのです。

🚦 遺伝学的検査と染色体・遺伝子検査はどこが違うのですか？

内容も方法もほとんど同じです。ただ、遺伝学的検査が一生変わらず全身の細胞がもっている遺伝子や染色体の変化の検査であるのに対して、病院で行う染色体・遺伝子検査には体の一部に生じたがん組織の遺伝子や染色体の変化を調べる検査も、細菌やウィルスなどの病原菌の核酸の検査も含まれています。

🚦 インターネットの広告で見かける遺伝子検査と、病院で受ける遺伝子検査はどこが違うのですか？

インターネット上では親子鑑定サービス、肥満遺伝子、生活習慣病遺伝子、疾病リスクなどの検査が氾濫していて、遺伝子検査は簡単に受けられるというイメージを与えています。しかし、公的規制がないため会社により検査する遺伝子の種類や数、方法、品質管理体制が異なります。中には海外の検査会社へ送るだけのものもあります。また、病気との関係について評価が定まっていないような検査もあり、検査を受けたことによりかえって余計な心配をしなければならない場合も考えられます。

一方、病院では、特定の遺伝子の検査により、病気の診断や治療効果判定などに役立つことが広く認められている場合に、医療の一環として検査が行われます。検査は専門の医師により選択された患者個々人の病気に的確な遺伝子が科学的に信頼のおける方法と技術レベルで実施されます。遺伝カウンセリングを受ける体制も整っています。

🚦 検査の結果はすぐ分かりますか？

通常の染色体検査には 3 日間程度の培養が必要です。培養終了後いくつかの処理をして分析しますので、1-2 週間ほどかかります。間期細胞の FISH 検査では、培養を必要としないので、数日で

結果がでます。遺伝子検査の場合、調べる遺伝子の変異部位を特定して行う検査であれば1-2週間ほどで結果が分かります。

主治医から勧められた遺伝子検査を断りたいのですが、以後の治療が受けられなくなりますか？

患者さんの自由意志に基づく選択は医療の基本ですから、検査を受けたくない場合は断ってもかまいませんし、その後の治療には影響ありません。ただ、判断されるには適切で正確な情報に基づいてください。そのため今後の検査と治療方針に関して、納得のいくまで主治医とご相談下さい。希望すれば遺伝カウンセリングを受けることができます。

どうやって染色体を調べているのですか？

通常は血液中の白血球の染色体を調べます。血液中のリンパ球は分裂していないので、培養液に特殊な薬品を加えて細胞分裂を誘導します。培養開始3日目の盛んに分裂している頃、染色体の観察に適した時期（分裂中期）で細胞分裂を停止させる処理を行った後、細胞を集めます。これらの細胞の染色体を染色して倍率1,000の顕微鏡で調べています。染色体の染色はG（ギムザ）バンド法と呼ばれている方法を用いて行います。この方法で染色すると各染色体に特有の横縞模様が現れます。横縞の一つ一つがバンドです。バンドの数は長い染色体ほど多くて、最長の染色体では少なくとも10個は認められます。それぞれのバンドの濃さも大きさも出現する部位も決まっています。

染色体検査や遺伝子検査を受けたことは人に分かりませんか？

患者さんの名前や病名などの個人情報、個人情報保護法や刑法、臨床検査技師等に関する法律などに基づいて厳重に保護されます。外部に委託する場合でも、検体から氏名などの個人情報を取り去り、代わりに符号を付けて取り扱い、患者さんと符号を結びつける対応表は担当医の責任で厳重に保管されます。

料金はいくらかりますか？

健康保険が適用される染色体検査と一部の遺伝子検査では、健康保険で7割負担されます。多くの遺伝子検査は健康保険適用ではないので、研究目的の遺伝子検査以外は有料です。その際には、実施する遺伝子検査によって数万円から数十万円かかります。よく確認なさってください。

口腔粘膜で遺伝子検査ができるのなら染色体検査もできますよね？

口腔粘膜に含まれている細胞は分裂能力を完全に失っているため、全ての染色体について数や構造の変化を調べる通常の染色体分析はできません。同様に髪の毛や爪も遺伝子検査できますが、染色体分析はできません。

自然流産をしました。医師から流れた胎児の染色体検査を勧められましたが、断りました。説明がよく理解できなかったからです。流産児の染色体検査にどんな意義があるのですか？

流産の原因を探るために流産児の染色体検査を行います。流産の約半数は染色体異常が原因です。その大部分は精子あるいは卵が形成される過程で偶発的に生じた染色体の数の変化です。そして、一部が父親あるいは母親がもっていた染色体の構造変化に由来する異常です。これらのいずれかの原因による流産であることが分かれば、次の妊娠における流産の可能性を予測することができます。

🚩 子供に遺伝病の可能性があるので調べましようと言われました。不安です。

ごもっともです。このような遺伝子検査は遺伝学的検査と呼ばれ、検査の信頼性についての十分な説明を受け、十分に理解したうえで、もし異常と診断された場合の対応などについての説明も聞いたうえで、検査を受けるかどうかを決める検査だからです。希望があれば遺伝カウンセリングを予約しましょう。

🚩 高齢になると異常児出産の割合が増えると言いましたが本当ですか？ また知り合いは若いのにダウン症児を出産しました。なぜですか？

高齢になって増えるのは染色体の数の変化による異常児の出産です。ただし、これは女性に限った話で、染色体の数の変化は減数分裂の過程で1対の相同染色体が分かれずに同じ卵子に入ったために起きます。若い女性でも同じことが起きます。高齢者と比べて頻度が低いだけです。ダウン症児は、20代前半ですと、1,400人の新生児あたり1人の頻度で生まれますが、40歳前後だと100人に1人と言われています。なぜ、女性に限定して年齢が増えると染色体の数の変化が起きやすくなるのか、また、どのような原因でそのような変化が起きるのかは全く分かっていません。

🚩 姉の子供に染色体異常児がいます。これは姉が相互転座の保因者であったからと聞いています。私も保因者であるかもしれません。病院に行かずに染色体検査を受けたい場合はどうすればいいですか？

ご自分が保因者であるかもしれないという不安は大きいと思いますが、病院に行かずに染色体検査を受けることはできません。まずは京大病院遺伝子診療部が運営している臨床遺伝医学情報網「いでんネット」(<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/idennet/>)などで遺伝カウンセリングを行っている施設（全国164施設）を探し、相談してみましょう。

🚩 検査時の健康状態は染色体や遺伝子の検査結果に影響しますか？

遺伝学的検査では、検査時の健康状態は結果に影響しません。一方、白血病やがんなどでは病気に侵されている細胞を検査しているものですから、病気の状態が結果に影響します。また白血病やがんが治癒すれば正常に戻ります。

🚩 白血病になると治りませんか？

すべてのがんは、細胞レベルでは遺伝的変異があり、環境の影響を受けながら多段階のプロセスを経て発生します。がんの中でも白血病は原因の解明が進み、治療法も進歩して、現在では『治る病気』になりつつあります。必ずしもすべての白血病が治せるわけではありませんが、少なくとも『治すつもりで闘う』病気です。

🚩 どんな資格を持っている人たちが染色体検査や遺伝子検査を行っているのですか？

病院の検査部門における染色体検査や遺伝子検査の担当者の多くは臨床検査技師法に基づく臨床検査の資格を持っています。最近では臨床染色体遺伝子検査師、細胞遺伝学認定士などの専門資格を持った人も増えてきました。

🌸 病院の検査部門で遺伝子や染色体の検査を担当している人は患者さんたちと交流がありますか？

直接的な交流はありませんが、遺伝子や染色体検査の担当者は、医療チームの一員として、適切で正確な検査を迅速に行って、間接的に患者さんたちを支えています。本ガイドライン作成の目的の一つは患者さんたちに検査担当者が何をやっているのかを知ってもらうことにあります。患者さんたちから質問や批判をいただければ、それらにお答えするという形で交流できると思っています。

🌸 遺伝医療とはどんなことですか？

遺伝医療というのは遺伝要因が関係する病気の診断と治療，療育や福祉を含めた非常に幅広いものです。患者さんや家族の生活の質を少しでも良くするような包括的な仕事ということができます。遺伝病によって障害に差がありますので，その自然歴に応じて生涯切れ目なく，継続的に同じドクターが同じ医療のスタンスで診ていく必要があります。さらに医療の対象が，本人だけでなく血縁者を含むことがあるのが大きな特徴です。

🌸 障害と医療との接点はどこにありますか？

遺伝病によっては治せないものもありますので，患者さんや家族の生活の質を少しでも良くするような包括的な取り組みが必要です。リハビリテーションが中心になりますが，障害の程度に応じて，療育や福祉を含めた支援体制が日本でも整いつつあります。



● 遺伝カウンセリングに関する Q & A

🚩 遺伝学的検査を受けるのに、なぜ遺伝カウンセリングが必要なのですか？

検査を受けるか受けないかを患者さん自身の意思で決定していただくために遺伝カウンセリングが必要です。遺伝学検査の結果によっては患者さんの今後の人生設計に大きな影響を与える場合があります。また、血縁者の一部も同じ遺伝子あるいは染色体の変化をもっている可能性があり受診者個人の問題ではすまなくなる場合があります。

したがって、検査の目的、方法、検査に伴うリスク、検査の限界などについて充分理解して、検査結果はこのように受診者を安心させるものではない可能性があることを充分理解して上で、意思決定していただかなければなりません。この意思決定を支援する医療行為が遺伝カウンセリングです。この際、遺伝カウンセリング担当者は患者さんの利益と権利を守る立場にたって、患者さんが抱いておられる不安や恐れを正しく理解して、病気や検査に関する正確な情報を提供します。

検査の後でも、結果が陽性であれ陰性であれ、遺伝カウンセリングは必要です。その内容と目的はケースバイケースですが、検査結果を知りたい知たくないという意味決定の支援、開示を希望された場合では検査結果の正しい理解の支援は共通しています。陽性結果がでた場合、ショックと悲しみの克服と結果の受容を支援し、専門医による今後の治療方針の理解と人生設計の再考や血縁者への通知など検査結果がもたらした課題への対応を手助けするための遺伝カウンセリングが行われます。

🚩 遺伝カウンセリングはどこで受けることができますか？

遺伝医療部門を設置している大学病院と国立病院機構の病院、公立病院の一部、民間の不妊クリニックや産科クリニックの一部、ある地域の保健所などで受けることができます。詳しくは京大病院遺伝子診療部が運営している臨床遺伝医学情報網「いでんネット」

(<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/idennet/>) にアクセスしてください。インターネットで「いでんネット」を検索してもトップででてきます。遺伝カウンセリングを行っている全国 164 施設の名称、ホームページアドレス、担当者が登録されています。

🚩 遺伝カウンセリングを、誰にも知られず受けたいたのですが？

大丈夫です。相談の受付と予約は遺伝カウンセリング施設の専用電話で行っています。受診希望者への連絡は必ず本人に直接届く方法で行われます。相談に来られた人の名前と連絡先と相談内容を記した記録は、病院の一般カルテとは全く別の場所に厳重保管されます。また、遺伝カウンセリングの担当者と陪席者には厳しい守秘義務が課せられています。

🚩 遺伝カウンセリングを受けたいのですが、料金はどのくらいでしょうか。また、保険は利くのでしょうか？

施設により異なりますが、1 時間 3,000 円から 10,000 円の範囲内です。受診を希望する施設に問い合わせてください。平成 20 年 4 月から、特定の遺伝性疾患の検査結果を開示する際の遺伝カウンセリングに保険が認められています。この保険に関しても受診を希望する施設に問い合わせて十分な説明を受けてください。

🌸 遺伝カウンセリングはどんな人たちが担当しているのですか？

現在は臨床遺伝専門医が担当しています。彼らはそれぞれ小児科，産科，外科などの領域の専門医でもあります。専門領域を超えて遺伝カウンセリングができる知識と技術を備えています。最近，まだ数も施設も限られていますが，非医師の遺伝カウンセラー（認定遺伝カウンセラー）が遺伝カウンセリング業務を担当するようになってきました。彼らは日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学界が共同設置した認定遺伝カウンセラー制度委員会が行う認定試験に合格した人たちです。この試験は臨床遺伝専門医の試験と同程度に難しい試験です。

🌸 遺伝カウンセラーはどこで養成しているのですか？

現在，川崎医療福祉大学，京都大学，近畿大学，信州大学，御茶ノ水女子大学，北里大学，千葉大学の計7校の大学院（修士課程）に遺伝カウンセラー養成のための専門コースが設けられています。いずれの専門コースでも認定遺伝カウンセラー制度委員会が定めている標準カリキュラムにしたがって教育がされていますが，教育内容にはそれぞれの大学で特色があります。詳しくは認定遺伝カウンセラー制度委員会のホームページ（<http://plaza.umin.ac.jp/%7EGGC/>）にアクセスしてください。そこは各大学の専門コースにリンクしています。



● 医療従事者のための Q & A

✚ リンパ節をすぐにホルマリンに浸ければ、あとで遺伝子検査ができますか？

リンパ節を手術室から検査室に運ぶ場合、通常は生理食塩水で浸した滅菌ガーゼに包み、滅菌シャーレに入れて運びます。リンパ節は基本的には4分割します。ホルマリン固定用、表面マーカー解析用、染色体検査用、凍結保存用に分けます。凍結保存組織で免疫染色や遺伝子解析を行います。生検したリンパ節が小さい場合は優先順位を決めて処理します。あとで遺伝子検査を行う必要や可能性がある場合には、凍結保存しておきましょう。

✚ 本院で手術（病理検査）をしたのですが、他の病院で遺伝子検査だけをお願いできますか？

検査を実施することは可能ですが、固定時間の影響を受けるので検出が難しい場合もあります。手術検体には特に注意が必要で、10%ホルマリンで2日以内の固定時間であれば問題ありませんが、3日以上の場合には検出できないことがあります。

✚ 腫瘍の細胞診検体で遺伝子検査ができますか？

検体中に腫瘍細胞が含まれている場合は、細胞診と同時に未染標本を作製しておけば、それで検査可能です。ただし、検体中に含まれている腫瘍細胞の数が非常に少ない場合は、変異があっても検出できないことがあります。

✚ 初発時、再発時、転移巣のどの検体が遺伝子検査に適していますか？

ほとんどの場合、どの病変部でも検査結果は一致します。固定の影響、採取しやすさ等を考慮して選択してください。

✚ 今や18トリソミーなどでは、FISH検査がゴールドスタンダードではないの？

いいえ、FISH検査は通常の染色体検査の代わりにはなりません。FISH検査は使用するプローブの特定の遺伝子座あるいは染色体領域についてだけの情報が分かる検査ですので、FISH検査のみでは診断できません。必ず通常の染色体検査で確認する必要があります。例えば、18番染色体に特異的なプローブでFISHを行って、プローブが出すシグナルが3点認められても、そのプローブと結合する染色体領域が3コピー存在しているということが分かっても、部分トリソミーなのか18番染色体を3本もっているのか、あるいは他の染色体の断片を伴っているかどうかは、全ての染色体について調べる通常の染色体検査でないと明かになりません。

✚ 造血器腫瘍の検査では通常の染色体検査、FISH検査、PCR検査をどのように使いわければいいのか？

造血器腫瘍において染色体異常は最も重要な予後因子であるため、通常の染色体分析は全症例で必須です。RT-PCR法は白血病融合遺伝子の検査法として使います。これは2-3日後には結果が得られますので、スクリーニング法として優れています。FISH検査は全症例に必須ではありませんが、染色体分析ができなかったり、染色体分析とRT-PCR法の結果が違ったりした時の確定検査として重要です。

✚ 採血管と採血用の針には何を使用しますか？

染色体検査と遺伝子検査では採血管が異なりますから注意が必要です。染色体検査では、抗凝固剤のヘパリン（ヘパリンナトリウムまたはノボヘパリン）が入った採血管を使用してください。ヘパリンの量は血液 1ml あたり 10-20 単位です。新生児など採血が難しい場合は、あらかじめヘパリンで注射筒内をぬらしてから採血してください。遺伝子検査で血液を使用する場合は、抗凝固剤のキレート剤（EDTA-2Na）が入った採血管を使用してください。EDTA-2Na の量は血液 1ml あたり 1.5mg ぐらいです。針は翼状針よりも大きい針が望ましいです。できる限り、染色体検査や遺伝子検査だけの採血にしてください。

✚ 白血病や悪性リンパ腫で TCR 検査をよく委託されますが何ですか？

急性リンパ性白血病（ALL）や慢性リンパ性白血病（CLL）、あるいは悪性リンパ腫では、その白血病細胞（腫瘍細胞）の由来が B 細胞（B リンパ球）のものと T 細胞（T リンパ球）のものがあります。そのどちらかによって治療効果や予後が異なりますので、これらの疾患の診断時に B 細胞性か T 細胞性かの診断が重要です。T 細胞は T 細胞受容体（TCR）を特異的に発現する細胞なので、T 細胞性腫瘍と診断するためには *TCR* 遺伝子のクローン性を証明する検査が必要になります。通常は PCR 法で遺伝子の再構成を検査しています。フローサイトメトリー（FCM）法による CD3 の検査では T 細胞性の系列を見ているだけで、TCR と複合体を形成していても CD3 の結果で TCR の腫瘍性をいえるわけではありません。

✚ 血液サンプルは採血してから染色体分析をするまでに、どのくらいの時間的余裕がありますか？

4℃前後の低温に保っていれば採血後 1 週間までは染色体分析に用いることができます。ただし、凝固した血液は使用できませんからご注意ください。

✚ 培養して増やした皮膚の細胞と同様に血液サンプルを凍結保存することができますか？

遺伝子検査の目的であれば凍結した血液でも使用できますが、染色体検査のためには決して凍結しないでください。いったん凍結すると白血球は培養できなくなります。

✚ 遺伝子情報が増える時代の医療従事者に求められていることは何ですか？

すべてのがんは、細胞レベルでは遺伝的変異であることが認知され、発症機構が分子レベルで進んでいます。また最近、生活習慣病などの多遺伝子性疾患の研究が盛んに行われています。近い将来、蓄積された豊富なエビデンスと解析技術の進歩により、病気の診断、治療、予防にゲノム情報の利用が広がることが予想されています。社会の関心が高いだけに、医療従事者には、正確な知識を持つことが求められます。さらに個人のゲノム情報を扱うために、当事者の自由意志に基づく新しい医療体制の理解と支援も求められています。

ウェブ（WEB）サイト

上野一郎（香川県立保健医療大学）

染色体遺伝子検査や遺伝子診断に関連した有用な情報がインターネットのウェブサイトから得られますので、ここにいくつか紹介します。

利用できるサイトは、データベースに関するもの、データをもとに解析を行わせるツール、検査のガイドラインや倫理指針、遺伝カウンセリングに関するものに分けられます。

データベース

種類	データベース	インターネットのアドレス（URL）
文献	PubMed など	アメリカ合衆国の国立生物工学情報センター（NCBI）が運営する統合サイト。 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/
核酸配列データ	GenBank など	
蛋白質配列データ	Swiss-Pro など	
遺伝病データ	OMIM など	
遺伝子変異	HGMD など	http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php/
検査のガイドライン	遺伝関連学会	http://www.congre.co.jp/gene/11guideline.pdf/

その他に染色体・遺伝子関連のデータベースは GenomeBrowser と呼ばれいろいろな種類のものがあり、視覚に訴える工夫がなされています。

-  UCSC GenomeBrowser (<http://genome.ucsc.edu/>)
-  <http://www-bird.jst.go.jp/minicourses/>
-  Ensembl (<http://www.ensembl.org/index.html>)

解析ツール

染色体や遺伝子検査を行うときに便利なツール

種類	ツール名	インターネットのアドレス (URL)
遺伝子や蛋白質の類似配列の検索や比較	BLAST	http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi
PCR のプライマーやプローブの設計	プライマー3	http://www.bioinformatics.nl/cgi-bin/primer3plus/primer3plus.cgi
制限酵素の検索	NEBcutter2	http://tools.neb.com/NEBcutter2/index.php
相同性の比較／モチーフ配列の検索	ゲノム解析ツール	http://www-btls.jst.go.jp/cgi-bin/Tools/index.cgi?lang=ja (独立行政法人科学技術振興機構のサイト)

検査のガイドライン，倫理指針，遺伝カウンセリングに関するもの

種類	出典	インターネットのアドレス (URL)
ヘルシンキ宣言	日本医師会(世界医師会)	http://www.med.or.jp/wma/helsinki02_j.html
遺伝学的検査に関するガイドライン	人類遺伝学会ほか遺伝医学関連 10 学会	http://jshg.jp/resources/index.html
臨床遺伝医学情報網	京都大学病院遺伝子診療部「いでんネット」	http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/idennet/
遺伝カウンセリング	信州大学病院遺伝子診療部「Genetopia」	http://genetopia.md.shinshu-u.ac.jp/index.htm
遺伝カウンセラー	認定遺伝カウンセラー制度委員会ホームページ	http://plaza.umin.ac.jp/~GC/

分子生物学関連用語

上野一郎（香川県立保健医療大学）

【ア】

RNA

リボ核酸。DNA を鋳型として合成され、遺伝子からアミノ酸の情報を伝達するメッセンジャー RNA (mRNA) , 合成に必要なアミノ酸を運ぶ転移 RNA (tRNA) , 合成場所であるリボソームを構成するリボソーム RNA (rRNA) がおもなものである。

アポトーシス

遺伝子によりプログラムされた細胞の死。受精卵（胚細胞）から生体になる過程で、不要な部分の細胞が増殖を停止したり（死滅したり）、ヒトに有害ながん細胞が破壊されたりすること。外部環境（物理的刺激や障害、栄養源の供給停止）により細胞が死滅するネクローシスとは対語。

アレル

対立遺伝子とも呼ばれる。染色体上の同じ位置を占める遺伝子のうちの一つ。ヒトの場合は、2 本（一对）の染色体の同位置に、父親由来と母親由来の同じ遺伝子が乗っており、それぞれを他方に対してアレルという。

遺伝暗号

蛋白質のアミノ酸配列を規定している、DNA や mRNA 分子の核酸配列（塩基配列）。

遺伝子

生物の形質を決定する遺伝の基本単位。生命に必要な蛋白質を作る領域のほか、それを指示する領域（転写調節領域）を含めた部分。

遺伝子クローニング

全 DNA から特定の遺伝子を取り出すこと。

遺伝子座

染色体上において各々の遺伝子が位置する場所。

遺伝子診断

目的によって様々な手法がある。発病した患者さんに対して病因を確定するために行う確定診断、将来の発症の可能性を検査する発症前診断、遺伝家系の保因者であるかどうか調べる保因者診断、胎児の遺伝病を調べる出生前診断、着床前の受精卵の遺伝子を検査する着床前診断などがある。

遺伝子多型

同じ種であっても個体ごとでゲノムの塩基配列が異なる。最も頻度高い多型は、一塩基変異多型（スニップ）である。

遺伝子治療

ヒトの体内に遺伝子または遺伝子を導入した細胞を投与することにより疾病の治療を行うこと。特定の遺伝子の突然変異や欠失などにより起こされる疾病に対して、正常遺伝子を導入することにより欠損を補う治療。

遺伝病

遺伝という現象を担っている遺伝子や染色体などが発症に関与している病気。遺伝子病ともいう。

インサイチュハイブリダイゼーション

組織標本上で標識プローブと反応させ目的とする遺伝子の存在を観察する方法。プローブに蛍光標識したものをを用いたものを FISH という。

イントロン

ヒトゲノムのアミノ酸配列を規定する DNA 配列の間にあって、mRNA ができる過程で削り取られる DNA 部分。

インフォームド・コンセント

医療行為を受ける際に、患者さんが医師から医療行為の目的、利益・不利益などについて詳しく説明を受け、よく理解した上で納得して診療を受けること。その医療行為を行うことについて患者さんと医師との信頼関係を確立し、患者さんの治療の自立的選択権を保証する重要な概念。治療方針の決定だけでなく、研究用の試料の採取時なども、提供者の同意を得ることが徹底されてきている。

エクソン

ヒトゲノムの DNA から mRNA に移し取られ、その大部分はアミノ酸に翻訳される DNA 部分。

塩基

核酸（ヌクレオチド）の構成する分子で、プリンとピリミジンに分けることができる。プリンにはアデニン(A)とグアニン(G)、ピリミジンにはチミン(T)、シトシン(C)、ウラシル(U；RNA はチミンの替わり)がある。4種類の核酸をこの塩基名で区別できるため、遺伝子の核酸配列を4種の塩基配列で示すことが一般的である。

塩基対

核酸が2本の鎖の間で、水素結合によって結びつく塩基の組み合わせ。アデニン (A) 対チミン (T) あるいはウラシル (U) , グアニン (G) 対シトシン (C) の組み合わせがある。

【カ】

核

真核生物の細胞の中にある球形の小体。核膜に包まれ、内部に遺伝情報を担う DNA を含む。真核細胞に特有な細胞内小器官で、細胞の DNA のほとんどがここに収納されている。

核型

個々の細胞を特徴づける染色体の完全な1組を並べたもの。

核酸

ヌクレオチドともいう。核酸はリボース（五炭糖）、塩基、リン酸からなる。核酸には塩基の異なる4種類があり、塩基の頭文字をとって、DNA では A, G, T, C, RNA では A, G, U, C がある。塩基の項を参照。

がん遺伝子

レトロウイルス(逆転写酵素を有すウイルス)が持つ遺伝子として発見された。正常な細胞にも存在し、細胞の増殖や細胞分化の制御に重要な役割を担っているが、遺伝子変異または過剰な発現により、がん化を促進する性質を持つようになる。

幹細胞

機能的に未分化で増殖能を維持した細胞のこと。受精卵由来の胚性幹細胞（ES 細胞）、胎児由来の胎性生殖細胞、成体由来の（体性）幹細胞などがある。

がん抑制遺伝子

がん遺伝子とは反対にがん細胞の増殖を抑制する遺伝子で、この遺伝子の変異やメチル化などで不活性化するとがん細胞は増殖を続ける。

クローン

遺伝子型が同一な細胞、あるいは生物体の集団。

ゲノム

一つの細胞中の遺伝子の完全な一セットをいう。ヒトの場合、精子あるいは卵子が完全な一セットである。

コドン

アミノ酸を規定する3つのヌクレオチドの配列。コドンはヌクレオチドを構成する4種類の塩基のうちの3つの組み合わせであるため、全部で64通りある。トリプレットコドンとも呼ばれる。

【サ】

再生医療

機能不全に陥った臓器や欠損した組織を再生，回復させる医療．人工的に再生した組織細胞のほか，拒絶反応を抑えるために幹細胞が用いられる傾向にある．

細胞周期

細胞が分裂して2個の娘細胞となるまでに細胞内で起こる一連の秩序だったプロセス．ヒトでは G_1 （ギャップ1）→S（合成期）→ G_2 （ギャップ2）→M（分裂期）が一周期である．

シーケンス

タンパク質のアミノ酸配列，あるいは遺伝子の塩基配列．

cDNA

相補的 DNA と訳される． mRNA を鋳型として逆転写酵素により合成された DNA．

制限酵素

細菌類などにより産生される酵素で，細胞内に侵入してくる外来性の DNA を選択的に切断する．遺伝子工学では頻繁に用いられている．

染色体

真核細胞の核内に存在する DNA と蛋白質の複合体で，その中に遺伝子が保有されている．その構造は糸のような DNA がヒストンという蛋白質のまわりに規則正しく折り畳まれており，細胞分裂中期には棍棒状のものとなり顕微鏡で観察できる．染色体の数は生物種によって決まっており，ヒトは，22組（44本）の相同染色体と1組2本の性染色体の合計23組46本の染色体を持つ．

染色体検査

細胞が持っている染色体の数や，構造異常を顕微鏡で調べること．染色体の欠失や転座などの大きな変化は観察できるが，微小な異常や変化は遺伝子検査でないと調べられない．

染色体インプリンティング

個々の遺伝子発現に関して，発生の初期段階より父性あるいは母性のどちらかの遺伝子が発現するかプログラムされている現象をいう．ゲノムの刷り込みともいう．

センス鎖

DNA の2本鎖のうち mRNA と同じ配列を持つ鎖．

セントラルドグマ

DNA 鎖の遺伝子情報が RNA に転写され，リボゾーム上で対応する アミノ酸→タンパク質へと翻訳されるという一定方向への情報の流れをいう．中心教義ともいう．

相同染色体

遺伝子配列がすべて同じ一对の染色体．相同染色体の片方は父由来，他方は母由来である．

相補性

DNA の二重螺旋を形成する塩基対同士をお互いに相補性な関係という．プローブとの相補性を利用して再び2本鎖を形成することをハイブリダーゼーションといい，さまざまな分析や検出に用いられている．塩基対，ハイブリダーゼーションを参照．

【タ】

対立遺伝子

アレルを参照．

多因子遺伝病

高血圧や糖尿病など生活習慣病は，複数の遺伝要因と食生活など環境要因の相互作用によって発症する．

単一遺伝子病

単一の遺伝子異常によるもので，その遺伝様式には，優性遺伝と劣性遺伝および性染色体に係わる遺伝（伴性遺伝）などがある．

DNA

デオキシリボ核酸。遺伝子の構成分子で細胞の核内に存在する。

DNA シーケンス

遺伝子を構成する核酸配列を決定すること。ダイデオキシターミネーター法が用いられている。

DNA チップ／マイクロアレイ

基盤上に 1 cm² 当たり数百から数万種類と多数の DNA 断片を高密度で並べたもので、特定の遺伝子の検出や増減を効率良く、網羅的に検出する。

DNA プローブ

ラジオアイソトープや蛍光物質などで標識した DNA 断片。これを、対象の遺伝子に結合させて（ハイブリダイゼーションという）、標的遺伝子の存在の有無、存在場所を特定する。

DNA ポリメラーゼ

DNA の合成を行う酵素の総称。

テーラーメイド医療

オーダーメイド医療ともいう。個人個人の遺伝情報の違いをもとに、薬剤応答性や副作用のリスクを評価し、それぞれに最も適した処置を行う医療。

テロメア

染色体の末端の部分といい、TTACGG という配列の繰り返しからなる。この部分の DNA はヘアピン構造をとり染色体の安定性に重要な役割を担っている。テロメアの長さは細胞分裂を繰り返すごとに短くなり、細胞分裂の回数を制御している。老化やがん細胞増殖に関与している。

テロメラーゼ

テロメア領域のテロメア配列を合成する酵素。腫瘍細胞など分裂の盛んな細胞で高い活性が認められる。

転移 RNA (transfer RNA ; tRNA)

蛋白質合成過程において mRNA の暗号にしたがってアミノ酸が配列するように導く分子量の小さい RNA。

転座

染色体構造異常の一種で、2 本の染色体に切断が起き再結合する際に他の染色体に結合すること。1 : 1 で対応して起きた転座を相互転座という。

転写

DNA の鋳型から RNA ポリメラーゼの触媒で RNA が合成されること。

点突然変異

一つのコドン内に起きた突然変異のこと。結果として変異が起きたコドンがコードするポリペプチドのアミノ酸が 1 個だけ置換される。ただし、トリプレットコドンの 3 番目または 1 番目の塩基の変異はアミノ酸置換を伴わないこともある。

動原体

有糸分裂時の染色体上の紡錘糸付着装置(着糸点)のこと。動原体を境にして短い方の染色体部分を短腕(p)、長い部分を長腕(q)という。

【ナ】**ナンセンス変異**

DNA の塩基置換により終止コドン(ヒトの場合は (TAA, あるいは TAG, あるいは TGA) に変化し、ペプチド合成がそこで終止するため、本来より短いタンパク質を生じるような変異。

二重らせん

DNA の二本鎖構造。

ヌクレアーゼ

核酸のエステル結合を切断する酵素。鎖の途中を切断するエンドヌクレアーゼと鎖の末端から切断するエキソヌクレアーゼがある。

ヌクレオソーム

クロマチンを構成する基本構造単位で、染色体 DNA と塩基性タンパク質（ヒストン）からなる核蛋白質複合体。

ネクローシス

アポトーシスの対語で、酸素欠乏や細胞膜の障害による受動的な死。

【ハ】

配偶子

成熟した生殖細胞。雄性では精子、雌性では卵子を意味する。

ハイブリダイゼーション

核酸が相補的な配列をもつ場合に、二本鎖を形成する性質を利用して、特定の塩基配列に相補的なヌクレオチド鎖を結合させること。この性質は 2 種類の異なる核酸の間（DNA-DNA, DNA-RNA, RNA-RNA）のいずれでも起こる。

ハイブリッド

雑種。遺伝的構成の異なる系統間、品種間、属間などの交雑によって生じた個体およびその子孫を指す。

ハプロイド

半数体、単数体ともいう。一組のゲノムを持つ細胞、個体を表わす。二倍体を基準とした時、半数体と一倍体（monoploid）は同義として使用される。

伴性遺伝

遺伝子が性染色体（X, Y 染色体など）にのっていること。これらの遺伝子の遺伝様式は常染色体上の遺伝子とは異なる分離、伝達様式を示す。

PCR 法

ポリメラーゼチェインリアクション、ポリメラーゼ連鎖反応という。標的遺伝子の一部を 1 組の DNA セット（プライマーと呼ぶ）で挟み、熱変性（2 本鎖 DNA の 1 本鎖化）、アニーリング（プライマーとの結合）、伸長の 3 ステップを 20～40 回繰り返すことで、数十万～百万倍に遺伝子を増幅させる方法。

FISH

フルオロレッセンス インサイチュ（*in situ*）ハイブリダイゼーション（略してフィッシュ）という。インサイチュハイブリダイゼーションの一つで、プローブに蛍光標識の DNA あるいは RNA を用いた場合をいう。蛍光標識プローブを染色体標本上で遺伝子と結合させ（ハイブリダイゼーションという）、遺伝子の数や染色体上の位置の検出に用いる。

ヒストン

DNA に結合している塩基性蛋白質。染色体の高次構造を維持するために働いている。

プライマー

核酸の生合成の開始に必要な 20～30 ヌクレオチドからなり、PCR による DNA 合成開始点となる。DNA 複製の際に最初に合成される短鎖 RNA もプライマーとよぶ。

プローブ

種々の DNA または RNA の中から、核酸の相補性を利用して目的の塩基配列を検出するために用いる探索子。アイソトープ、蛍光色素などで標識した DNA または RNA の断片。

ホモ接合型とヘテロ接合体

染色体には母親由来と父親由来のペアの遺伝子が存在している。ホモ接合型では同じ遺伝子ペアをもち、ヘテロ接合型では異なる型の遺伝子を 1 つずつもつ。

翻訳

mRNA の情報から遺伝子配列（塩基配列）を読みとり、その情報に対応するアミノ酸を選び出しペプチド鎖を合成すること。

【マ】

ミスセンス変異

DNA の塩基置換により生じたコドンが本来と異なるアミノ酸に変化するような突然変異。

メッセンジャーRNA (mRNA)

メッセンジャーRNA. 遺伝子の情報を写し取った RNA. これをもとにヒトのさまざまなタンパク質を合成する.

【ヤ】

野生型

自然集団の中のある種において、最も頻度の高い形質、個体、あるいは遺伝子のこと。

【リ】

リアルタイム PCR

本法は、サーマルサイクラーと蛍光検出器を一体化し増幅産物の生成過程をリアルタイムで検出し、遺伝子の同定、定量（場合によって変異）が解析できる。

リボソーム

細胞内に見られる粒子で、それぞれ数分子のリボソーム RNA と約 50 種の蛋白質からなる。細胞内の蛋白合成の場である。

リボソーム RNA (rRNA)

リボソームに含まれる RNA

【レ】

レトロウイルス

RNA を生体の遺伝子としている、エイズ、インフルエンザ、C 型肝炎ウイルスなどがあり逆転写酵素を有している。



独立行政法人福祉医療機構長寿社会福祉基金（一般分）

平成 20 年度助成金事業

介護予防のためソーシャルワーク従事者等への
予防や判断情報伝達・知識の向上事業

委員名簿

委員長

曾根美智子 国立病院機構香川小児病院臨床検査科病理主任

管理委員（アイウエオ順）

岩井艶子	国立病院機構香川小児病院小児科医師
上野一郎	香川県立保健医療大学保健医療学部教授
小亀圭司	日本染色体遺伝子検査学会理事長
佐藤悦子	雪の聖母会聖マリア病院中央臨床検査センター血液学
清水雅代	財団法人倉敷中央病院臨床検査科副主任
長屋清三	名古屋市立大学大学院医学研究科上級主任
松野一彦	北海道大学医学部保健学科教授
宮西節子	財団法人天理よろづ相談所医学研究所主任
森山幹夫	厚生労働省国立看護大学校教授

事務局および連絡担当者

森山幹夫 厚生労働省国立看護大学校教授
電話 042-495-2434 FAX 042-495-2690
〒204-8575 東京都清瀬市梅園 1-2-1
e-mail:moriyamam@adm.ncn.ac.jp

日本染色体遺伝子検査学会の概要

理事長：小亀圭司

事務局：〒204-8575 東京都清瀬市梅園 1-2-1 国立看護大学校森山研究室内

TEL0424-95-2434 FAX0424-95-2690

会費納入口座：石川県河北郡内灘町大学 1-1 金沢医科大学総合研究所人類遺伝臨床講座内

目的：細胞、遺伝子および染色体に関する検査の進歩・発展に寄与する。

会員数：130名

会員資格：染色体遺伝子検査に携わっている人、もしくは関心がある人

事業内容：

1. 昭和58年に染色体検査研究会として発足し、翌59年に日本染色体検査学会と改名した。
2. 遺伝子分野の検査にも対応し平成7年日本染色体遺伝子検査学会に名称を変更した。
3. 毎年1回の研究集会を開き、染色体遺伝子検査技能の向上と普及に尽力してきた。
第1回・2回（昭和58, 59年仙台 大会長：佐藤元）、第3回・4回（昭和60, 61年東京：河合忠）、第5回（昭和62年大阪：正岡徹）、第6回（昭和63年東京：河合忠）、第7回（平成元年仙台：服部彰）、第8回（平成2年旭川：柴田淳一）、第9回（平成3年栃木：河合忠）、第10回（平成4年久留米：井手道雄）、第11回（平成5年新潟：宮村定男）、第12回（平成6年高松：松村長生）、第13回（平成7年仙台：海老名卓三郎）、第14回（平成8年大阪：森徹）、第15回（平成9年旭川：館田邦彦）、第16回（平成10年仙台：中川原寛一）、第17回（平成11年新潟：堺薫）、第18回（平成12年福岡：小野順子）、第19回（平成13年札幌：松野一彦）、第20回（平成14年仙台：成澤邦明）、第21回（平成15年丸亀：濱田嘉徳）、第22回（平成16年名古屋：鈴森薫）、第23回（平成17年旭川：伊藤喜久）、第24回（平成18年天理：前谷俊三）、第25回（平成19年東京：奥山虎之）、（第26回高松：伊藤道徳）
4. 年2回（4月及び12月）会誌（ISSN0917-8155）を発行し、原著論文・研究論文を掲載するとともに、海外の新技术を紹介した。
5. 「認定資格制度」を昭和60年より継続して実施し、平成15年より認定試験合格者を「染色体分析技術認定士」と改めた。現在までに80名の合格者を出し、日本の染色体遺伝子検査をリードする人材を育成してきた。
6. 平成19年より社団法人日本臨床衛生検査技師会と共同で認定臨床染色体遺伝子検査師制度を設定し、「認定臨床染色体遺伝子検査師」を認定している。既に認定した「染色体分析技術認定士」に対しては、過渡的措置を行った。
7. 夏季セミナーおよび支部活動を通じた会員間のネットワークで、日本臨床衛生検査技師会の染色体遺伝子検査分野を指導してきた（13回の専門研修会を協力開催）。

日本染色体遺伝子検査学会会則

第1章 名 称

第1条 本会は日本染色体遺伝子検査学会（The Japanese Association for Chromosome and Gene Analysis）と称する。

第2章 目的および事業

第2条 本会は細胞、遺伝子および染色体に関する検査の進歩・発展に寄与することを目的とする。

第3条 本会は前条の目的達成のために次の事業を行う。

- 1) 学会総会の開催
- 2) 会誌の発行
- 3) 国内・外の関係学術団体との連絡および協力活動
- 4) その他、本会の目的を達成するために必要な事項

第4条 本会の事務局は、東京都清瀬市梅園1-2-1国立看護大学校森山研究室内に置く。

- 2 本会の会費納入口座は、石川県河北郡内灘町大学1-1金沢医科大学総合研究所人類遺伝臨床講座内に置く。

第3章 会 員

第5条 本会の会員は正会員、学生会員、賛助会員および名誉会員からなる。

- 1) 正会員は本会の目的に賛同し、所定の手続きを完了した者とする。
- 2) 学生会員は本会の目的に賛同し、前号に準ずる職業を持たない学生とする。
- 3) 賛助会員は本会の趣旨に賛同し、その事業を援助する個人又は団体とする。
- 4) 名誉会員は本会のために多大の貢献のあった正会員で理事会が推薦し、総会の承認を得たものとする。

第6条 本会に入会しようとするものは、所定の申し込み用紙に必要事項を記入の上、事務局に提出する。

第7条 退会の際は所定の用紙に必要事項を記入し事務局に提出する。

第8条 特別の理由なく会費を2年以上滞納した会員は、その資格を失う。

第4章 役 員

第9条 本会に次の役員を置く。任期は選挙年の10月1日から任期満了年の9月30日までの4年とし、再任を妨げない。

理事長 1名

理事 10名（同数票の場合10名以上となる。）

監事 2名

第10条 理事は理事会を組織し、会務の審議および本会の運営に当たる。理事に庶務、会計、編集、専門委員会および部会の担当理事を置き、理事長が委嘱する。

第11条 理事は正会員の中から正会員の投票により選出された者とする。投票は10名連記、無記名とし、詳細は別途理事会で定める。また、理事長枠で数名の理事を直接選出することができる。

第12条 理事長は理事の互選により選出する。

第13条 監事は正会員の中から理事会で選出し、会務を監査する。

第5章 委員会

第14条 本会に委員会を置くことができる。

- 1) 資格認定に関する委員会
- 2) その他、必要と認められる委員会

第6章 会 議

第15条 総会は重要事項を審議し、毎年1回、理事長が召集する。開催地は総会の承認を得て理事長が決定する。総会の議事は出席者の過半数をもって決定する。

第16条 理事会は総会事項及び会員に関する事項などの所要事項を審議し、必要に応じて理事長が召集する。

第7章 会 計

第17条 本会の経費は会費、寄付金、その他の収入を以ってこれに当てる。

第18条 毎年度の収支決算は総会の承認を受けなければならない。

第19条 本会の入会金は1,000円、会費は年額で、正会員5,000円、学生会員1,000円、賛助会員10,000円とする。名誉会員は会費を免除される。

第20条 学術集会においては出席者から参加費を徴収することができる。

第21条 本会の会計年度は毎年10月1日に始まり、翌年9月30日に終わる。

第8章 支部の設置

第22条 本会に北海道、東北、東関東、関東、西日本、大阪および九州の7支部を置く。
支部の会則は本会則に準拠し、細部は当該支部が定めることができる。

第9章 会則の変更及び運用

第23条 本会の会則を変更する場合は総会の決議を得る。

第24条 会則に定めのないことは、民法（明治29年法律第69号）中の法人に関する規定を準用し、条理に従い解釈する。

附 則

本会則は、平成15年11月8日より一部改正し実施する。

附 則

本会則は、平成16年11月8日より一部改正し実施する。

附 則

本会則は、平成17年10月9日より一部改正し実施する。

附 則

本会則は、平成18年11月19日より一部改正し実施する。

附 則

本会則は、平成19年11月17日より一部改正し実施する。

あとがき

染色体遺伝子検査の分かりやすい説明ガイドラインⅢ
独立行政法人福祉医療機構長寿社会福祉基金(一般分)
平成 20 年度助成事業

平成 21 年 3 月 1 日 印刷・発行

編集・発行 日本染色体遺伝子検査学会

〒204-8575 東京都清瀬市梅園 1-2-1

国立看護大学校森山研究室内

TEL 042-495-2434 FAX 042-495-2690

印 刷

ササベ印刷

非 売 品

表紙説明

コバイケイソウの大群落から雷鳥沢，室堂 をのぞむ（立山，富山県）

コバイケイソウ（小梅蕙草）は近畿地方以北，北海道に分布し，山地から亜高山の草地や湿地のような，比較的湿気の多いところに生える初夏の山を代表する花の一つです．背丈が1メートル前後にまで育ち，開花、結実に大きなエネルギーを使うためか，大群落が出現するのは数年に一度とされています．

写真を撮影した年はその当たり年で見事な群生が広がっていました．名前は花が梅に似ており、葉が蕙蘭（ケイラン）に似ていることに由来します．