**臨床遺伝学試験 06・07年度の本試試験問題及び解答と解説**

08年度になって、宮下教授の参入により今まで携わっていた高山、高田、小幡の担当範囲も大きく変わり、“果たしてこれまでの過去問が試験対策に使えるのか？”と危惧される中、とりあえず過去二年分のみ、問題が分かるところだけ解答と解説を作っておきました。気休め程度にやってみると良いと思います。はっきり言って今年度の履修範囲ではない問題がかなり目立ちますが、今年度も出そうな問題もいくつかありますので確認しとくと良いでしょう。

対策としては、まず宮下範囲をプリントの見直しに徹底して攻略すること、これに尽きるでしょう。また、他の先生の範囲ではプリント(高山・奥山・高田。小幡はテキストで扱った箇所)に見られるキーワードを抜き出して、自分なりに説明できるようにしておくと整理しやすいのでは無いでしょうか。“新しく来た宮下教授が問題を作る”ということを考慮すれば、最後の一回で登場した小幡の範囲などからも出題は考えられるでしょう。遺伝子学で既にやったような基礎知識(高校生物レベル)はもはや出ないと思われるので、“講義で扱った内容”に絞って対策を進めてください。

　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　　**野城**

１８年７月１８日　臨床遺伝学（問題用紙六枚）　Ver2.0

科目責任者　赤星　　講師・・・高田史男、小幡文弥、前田徹

1. つぎの（　）に適する語を書け。

①性染色体異常：男性の核型には（Ａ）（Ｂ）が存在し、その頻度は出生1000に対して、（Ｃ）例である。幼少期には表現型特に問題は生じないが、生殖年齢になると（Ｄ）を生じ、（Ｅ）の一因になることがある。女性の核型には（Ｆ）があり、モザイクの型もある。新生児1800人に対して一人くらいで起こってくる。（Ｆ）の患者には（Ｇ）、（Ｈ）、卵巣の発育障害が見られる。また47,XXXという核型が800例に1例という高頻度で起こることもあるが、たいした症状は起こさないといわれている。

②常染色体異常：1番多いのは（Ｉ）である。出生（Ｊ）例に対し1例見られる大変頻度の高い症例である。（Ｉ）では特徴的な（Ｋ）の症状や、またその臨床症状から（Ｉ）だと同定できる。また、3500-7000例に一例くらいで（L）が、また、8000-12000例に一例（M）がある。このうち、(L)は（Ｍ）、羊水過多症が特徴的にみられ、低体重児となることがある。

③自然流産のうち約（Ｎ）が染色体異常によるものである。このうち、常染色体トリソミーが約（Ｏ）、（Ｐ）が約17％、（Ｑ）が約15％、四倍体が約6％である。

解答：

①　A：47,XXY　B：47,XYY　C：1　D：精子形成不全　E：男性不妊　F:45,X　G・H：身体発育遅延・原発性無月経

②　I:21トリソミー　J:700～800　K:ダウン症　L：18トリソミー　M：13トリソミー

③　N：50％　O：55％　P：45,X　Q：三倍体

解説：08年度テキストのP54、55を参照すれば全て埋まるようになっている。復元版と思われるため空欄の箇所が若干怪しいものもあるが、とりあえず埋められる。今年度ではこのテキストの範囲には触れておらず、このような具体的な数値を意識した教え方はされていなかったので、試験でも出題はされないものと思われる。ただし、とりわけ頻度の高いものを扱っているので、代表的な異常として各々を確認しておくことは必要である。

1. ※「Ｈ１６過去問に同じ。欠失、相互転座、環状染色体、挿入転座、ロバートソン転座などを答える。」

生憎手元にその過去問が無いんですが、恐らく07年度にある形式(上記の異常を示す染色体の図を見てあてはまるものを答える)と同じなのではないでしょうか？　第一回目の講義プリントに載ってるので、よく確認しておくこと。一番出しやすい形式なので、今年度もきそうですね。

1. ※「常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、伴性優性遺伝、伴性劣性遺伝、ミトコンドリア遺伝病を答える。」

これも手元に無いんですが、上記同様、07年度のものを参考にするならば“家系図を見てそれにあてはまる遺伝病名を答える”形式なのでしょう。これもかなり出そうなので、プリントをよく見ておいて下さい。

1. 次の語句を説明せよ。（H17過去問）
2. 浸透度
3. ハーディワインベルグの法則
4. ＬＯＤ

　解答：

(1)『保因者のうち実際に表現型を発現したものの頻度のこと。優性変異遺伝子を持ちながらその形質が見られない現象があるとき、それを不完全浸透、あるいは浸透度が低いと言う。』

(2)『「任意交配される集団であること」「集団のサイズが十分に大きいこと」「他の集団との個体の移動による集団の変化が無いこと」「対立遺伝子の突然変異は起こらないものとすること」「対立遺伝子の遺伝子型・表現型について淘汰圧、選択圧が働かないこと」を前提とする。対立遺伝子Aとaの頻度をそれぞれpとqとしたとき、集団における遺伝子型頻度は対立遺伝子頻度の積(p+q)2で表されること、また、対立遺伝子頻度と遺伝子型頻度は次世代でも変わらないことを示した法則である。』

(3)『**l**ogarithms of the **od**dsの頭文字を取ったものであり、oddsとは確率の比を表す。遺伝統計学において、尤度を考えた場合のLODスコア関数が検定に用いられている。尤度とはある仮説の元で観察されうるデータが得られる確率のことである。マーカー遺伝子と疾患感受性遺伝子が連鎖しているかどうかを検定する場合を例として考える。L(θ)をある遺伝子型の下である表現型が観測される尤度、ただしθは組み換え率を表すものと定義する。対立仮説(連鎖している)下での尤度／帰無仮説(連鎖していない)下での尤度＝L(θ)／L(1/2)であるから、これの常用対数をとったものを関数Z(θ)と定め、Z(θ)＝Log10 [L(θ)／L(1/2)]をLODスコア関数と呼ぶ。一般にLODスコア＞3で自由組み換えを棄却、即ち連鎖していると判断され、LODスコア＜-2で自由組み換えを採択、即ち連鎖していないと判断する。』

解説：全て今年度の講義でも扱われた用語であるからきちんと確認しておくこと。(2)について、長ったらしい前提が実は非常に大切であるということを是非頭に入れておいて欲しい。ヒトに関して言えば“自然淘汰の影響が大きい遺伝子座は稀である”“突然変異の起きる確率が高い遺伝子座も稀である”といった理由から、集団の数が少なかったり、特に目立った混血や移住が行われない限りはこの法則が当てはまると言える。逆に、自然界に目を向けてみれば、その多様性が“前提に従ってこなかった”からこそ生まれたのだとも考えられよう。尚(3)に関してであるが、計算問題は出し難いので定義だけ確認させたものと思われる。プリントを読み直しておいて欲しい。

1. ミトコンドリア異常症について知ることを述べよ。（H17年過去問）

解答：ミトコンドリアの主な機能はエネルギー産生にあるので、突然変異はエネルギー産生障害を引き起こし、大量のエネルギーを要求する骨格筋、心筋、中枢神経系などに症状が強く現れる。mtDNA変異の特徴は、母性遺伝を示すことと、変異mtDNAと正常mtDNAがヘテロプラスミーとして存在することでり、変異mtDNAの割合がある閾値を越えると発症に至る。代表的なミトコンドリア異常症にはCPEO、MELAS、MERRFが挙げられる。

解説：テキスト8pを参考にした。今年度は特に講義で扱っていないので単独で出ることは無いと思われる。

1. 32歳女性が遺伝相談にきた。

父が常染色体優性遺伝病を有し、発症しているという。しかし、娘に発症はみられない。この常染色体優性遺伝病は浸透度が50％、近親婚はないものとして、この娘のパートナーとの間の子供にこの常染色体優生遺伝病が発病する確率は次のうちどれか？

1) 1/4

2) 1/8

3) 1/12

4) 1/16

5) 1/24

35歳

32歳

 **？**

解答と解説：家系図の問題を解く時には、Aやa(性染色体ならXまたはY)を書き入れながら考える。本問は意外と場合分けをきちんと考えないといけないので注意が必要である。この疾患は常染色体“優性”遺伝であるから、父親の遺伝子型はAAもしくはAaである。 なので、先ずは父方の遺伝子型が(ⅰ)AAである場合、(ⅱ)Aaである場合に分けて考える。(ⅰ)の場合、配偶子の遺伝子型は必ずAであるから、母方(当然遺伝子型はaaである)の配偶子の遺伝子型が必ずaなので、生まれる子供(この場合の32歳の娘)の遺伝子型は常にAaである。この娘の子供に配偶子としてAが伝達される確率は1/2であり、更に浸透率が50％であることを考えると、この子供は50％の確率でこの疾患を発病することになる。以上より、(ⅰ)の場合の確率は1/2(ⅰorⅱ)×1/2(子供に伝達されるか)×50％＝1/8となる。

次に(ⅱ)の場合であるが、父方の配偶子の遺伝子型はAかaである。後者ならば子供の遺伝子型はaaであるから疾患を発病する可能性は無い。前者であれば、(ⅰ)と同様、子供の遺伝子型はAaとなる。以降は(ⅰ)と同様に考えられるので、この時の確率は1/2(ⅰorⅱ)×1/2(娘に伝達されるか)×1/2(子供に伝達されるか)×50％＝1/16、従って(ⅱ)の場合の確率は1/16となる。

以上より、(ⅰ)+(ⅱ)から求める確率は1/8+1/16＝3/16・・・・**答えが無い？！**

恐らく、この問題には“ただし、父親は疾患に関連する対立遺伝子をヘテロで持つ”というフレーズが抜けていたのだと思われます。逆に“〃ホモで持つ”というのも考えられますが、「常染色体優性遺伝病に関連する対立遺伝子をホモで持つ場合、その疾患の程度は重篤で生存できる確率は低い」といった一般的な事実からもその可能性は否定され得ると思われます。もしかすると、注意書き無しで上記の事実を下に父親の遺伝子型はヘテロだ、と推定させたのかもしれませんが…。とにかく、父親の遺伝子型が予めAaと分かっているならば、計算式は

1/2(娘に伝達されるか)×1/2(子供に伝達されるか)×50％(浸透度)＝1/8で答えは(2)となります。ともあれ、家系図を用いた問題はきちんと遺伝子型を書き入れながら解き進めましょう。

1. Ｘ染色体不活化現象について説明せよ。（H16）

解答：「ある一個の細胞において、X染色体が二本以上存在する場合に、ある一本を除いて残りのものは染色体上のほとんどの領域が不活性化される。不活性化されないものが選択される過程はランダムであるから、正常な女性を例に取れば、体内には父親由来のX染色体が活性化されている細胞と、母親由来のX染色体が活性化されている細胞がモザイク状に存在していることになる。」

解説：Lyonizationとも呼ばれる現象である。今年度の講義でも扱われたので、きちんと説明できるようにしておくこと。尚、不活性化された染色体では全体がヘテロクロマチンになっていることは分かっているが、“どうやってX染色体の数を数えているのか”といったメカニズムは分かっていない。

1. トリソミーの発生機序を説明せよ。(H16)

解答：「配偶子の形成過程において片親のものが染色体不分離を起こし、二本の染色体が含まれる場合がある。この配偶子と正常の配偶子が接合したときにその染色体に関してのトリソミーが生じる。」

解説：最も一般的な場合をごく簡単に説明するとこうなる。できれば図もつけると良いだろう。

解答欄の大きさと余裕次第では、染色体不分離の様式(テキストp23参照)やモザイク状のトリソミーの発生(テキストp26参照)、転座などに伴う部分トリソミーについても触れると良い。ここでは割愛する。

1. 出生前診断を行う対象について説明せよ。

解答：「進行中の妊娠に異常が見出された場合にその胎児に対して出生前診断を行う場合がある(医学的状況)。また、妊娠したら胎児に疾患や異常が生じる可能性が考えられる時にも行う場合がある(遺伝カウンセリング的状況)。後者に関しては、夫婦のいずれかが染色体異常の保因者である、染色体異常児を分娩したことがある、高齢妊娠であるといった場合が考えられる。」

解説：プリントとテキストを参考にした。出生前診断に関しては今年度は大して重要視していなかった印象を受ける。羊水検査や絨毛検査といった手法は発生学で履修済みではあるが、今回の試験にはあまり関係ないように思われる。メインとしてはやはり遺伝カウンセリングであろうから、配られたプリントに一通り目を通しておくことは必要だろう。

臨床遺伝学試験　90分　全6枚　2007年7月12日実施

1.常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖性優性遺伝、X連鎖性劣性遺伝、ミトコンドリア遺伝、Y連鎖性遺伝と、それぞれに適した家系図とを結びつける問題。

→06年、【3】と同様。

2.フェニルケトン尿症の家系図があり、それに関する記号問題が3つ出た。（千代先生範囲）

※代わりといってはなんですが、オリジナル問題を作成しておきました。↓

２改．右のある遺伝子疾患が見られる家系図をもとに以下の問いに答えよ。

(1)この遺伝子疾患の遺伝的特徴は何か。そのように判断した理由を

家系図を下に説明せよ。

(2)この家系には従兄妹(いとこ)婚が見られる。この例から考察される

　一般的な従兄妹婚の遺伝的な問題点について説明せよ。

(3)家系図中の第四世代に見られる●及び■のもつ遺伝子aaは、どちらも

　曾祖母由来のものと考えることが出来る。即ち、曾祖母の持つAaのうち

　aがそれぞれ異なる経路を辿って曾孫の代でホモとして現れたことになる。

　このような場合の、「ある個体の持つ二個の相同遺伝子が、共通の祖先

　遺伝子に由来する確率」を近交係数と呼ぶ。一般に従兄妹婚の子供の

　近交係数は1/16であるが、この家系において

「第四世代の●(aa)が持つ遺伝子が、どちらも曾祖母の持つa由来である確率」を求めよ。

**※注：この問題に関しては全く無視しても構わない。ただし、この問題の考え方でなければ次の問題が解けない。**

解答

(1)：患者の男女比が1:1であることから常染色体遺伝であることがわかる。また、劣性遺伝子をホモで持つ者のみが発症していることから劣性遺伝であることが分かる。以上より、この疾患は常染色体劣性遺伝である。

(2)：家系図に見られるように、従兄妹婚ではある遺伝子に関してホモ接合の割合が増加する。これはヒトの持つどの遺伝子においても言えることである。常染色体劣性遺伝病に関連する遺伝子のような劣性遺伝子の発現を通常は優性遺伝子が抑制しているとすれば、劣性遺伝子のホモ接合の割合が増加することによってそれらの発現も増加することになり、人体に有害な影響が現れる場合も考えられる。

 (3)：先ず、「曾祖母の持つaが、母方の祖父(Cとする)と父方の祖母(Dとする)の両方に伝えられる確率」を考える。この事象自体をどう捉えるかがややこしいところである(曾祖母が一度に二人を産んだわけでは無いし、異なる世代で産んだ分けでもない。あくまで“次代を独立に”産んだのである)。仮に、「Cにaが伝えられた時に、Dにもaが伝えられる確立」を求めるとすれば、それは1/2×1/2＝1/4であるのは理解出来るだろう。これがCとDを入れ替えた場合にも当然同じ結果になる。ここで、求めるのは「曽祖父の持つAaのうちaが、CとD両方に伝わる確立･･･①」であるのをもう一度確認して欲しい。すると、CとDの生まれる順序はなんら関係ないことが分かるはずだ。従って、このステップにおける確率は、Cが先の場合とDが先の場合をあわせた確率、即ち1/4＋1/4＝1/2となるのである。次に、「Cの持つaが母親に伝わる確立･･･②」と「Dの持つaが父親に伝わる確立･･･③」を考えるが、この二者は完全に独立に起こっている事象であるから、それぞれのステップにおける確率は1/2である。最終的な「母親からaが子に伝わる確立･･･④」と「父親からaが子に伝わる確立･･･⑤」についてもそれぞれ同様に1/2であると言える。以上より、「第四世代の●(aa)が持つ遺伝子が、どちらも曾祖母の持つa由来である確率」を求めるには、上述の５つのステップが独立に起こる確率を求めることに等しいので、答えは(1/2)5＝1/32となる。尚、問題文中に「一般に従兄妹の子供の近交係数は1/16である」と述べたが、これは本問の考え方を用いて説明できる。即ち、本問ではある特定の遺伝子aが曾祖母由来と分かっているが、一般にはその特定の遺伝子が“曽祖父由来か曾祖母由来か分からない”ので、それぞれの独立な事象を考えて確率を求め、それらを足し合わせることになる。よって1/32＋1/32＝１/16である。勘の良い人は、問題文中の数値から1/16×1/2として一発で求められたかもしれない。

同様の考え方で父－娘間、あるいは叔父－姪間の子供の近交係数を求めることも可能である。近交係数の考え方は遺伝学をはじめ畜産においても取り入れられている。次の問題は実際の応用例の一つとして捉えられよう。

※当然のことながら、本年度では未履修である。試験には到底出るとは思えない。

3.ある集団グループにおいて、罹患率が4万人に1人の病気の保因者頻度は何人か。また、同じ病気で、いとこ婚をした夫婦が生んだ子の罹患率は何人か。（千代先生範囲）

解答と解説：ハーディー・ワインベルグの法則を用いる。本来ならば疾患の遺伝的特徴(例えば“この疾患は常染色体劣性遺伝である”とか)が付してあるはずだが、この場合は無いので常染色体劣性遺伝するものと仮定する。遺伝子型はA及びaで表し、遺伝子頻度はそれぞれp、qとする。

q2＝1/40000よりq＝1/200。よって求める保因者頻度は2pq＝2×(1－1/200)×1/200＝199/20000=0.0095

次に、上問の考え方を用いていとこ婚の子供の罹患率を求めることになる。近交係数、この場合の「二つの遺伝子を抽出した際にそれらが同祖遺伝子である確率」をFと定義する。当然、「〃でない確率」は(１－F)である。

まず、子供の遺伝子型がAAとなる確立を考える。抽出した二つの遺伝子が同祖遺伝子でない場合その確率は(１－F)であり、これがAAとなる確立はｐ2である。抽出した二つの遺伝子が同祖遺伝子である場合その確立はFであり、Aについて言えば必ずAAとなるのだからその確立はｐである。以上より、「p2(1－F)＋pF＝ p2＋pqF」と表せる。

このことはaaに関しても同様であるから「q2(1－F)＋qF＝ q2＋pqF」と表せる。Aaの場合は、互いに同祖遺伝子たり得ないので「2pq(1－F) ＝ 2pq－2pqF」となる。この問いで求めるのはq2＋pqFであるから、いとこ婚なので

F＝1/16より、1/40000＋1/200×199/200×1/16＝0.0003359が答えとなる。

注目すべきは、一般的なaaの遺伝子頻度q2よりもpqFだけ増えている点である。この増加分こそが“近親婚によって増加するホモ接合の増加”に他ならない。

※繰り返すが、この内容は本年度では未履修である。宮下先生が相当捻くれていない限り、到底出るとは思えない。

4.近親婚の遺伝的影響について書け。

　→問3のオリジナル問題に類似問題を設けた。

5.トリソミーの発生機序について説明せよ。

　→06年度の過去問と同様。

6.穴埋め問題

　染色体の図を見て、「転座」とか「欠失」といった言葉をいれる。

　→06年度の過去問と同様。

7.自然流産と染色体異常、習慣流産と染色体異常について説明せよ。

解答：自然流産とは人工誘発によらない妊娠の中期半ば以前(日本では22週未満とされる)での妊娠産物の自然排出であり、その最大の原因として胎芽あるいは胎児の染色体異常が挙げられる。代表的な自然流産胎児の染色体分析の報告によれば、染色体異常の頻度はおよそ50%前後といわれている。異常の大部分は染色体数の異常であり、染色体異常のうち常染色体トリソミーが約55%を占め、次いで45,Xが17%、三倍体が約15%、四倍体が約6%となっている。染色体異常を持つ受精卵の多くは臨床的に妊娠と認知される以前に既に失われているものと推定される。さらに、染色体数に異常のある配偶子のあるものは受精にさえ至らずに淘汰されてしまうことも示唆される。この自然流産という現象が、重大な発育障害や機能障害を持つ胎芽、胎児を排除する意味合いをもつものと考えられる。

一方、習慣流産とは反復流産とも呼ばれ、一般に妊娠20週以前の三回以上の連続流産をのことを言う。母体側要因として子宮の器質的異常が主なものであるとされているが、その他にも内分泌疾患、慢性感染症、自己免疫疾患などが挙げられる。また、習慣流産の見られる夫婦には染色体異常が正常集団よりも多く見られることが知られており、相互転座、ロバートソン転座、性染色体異常(異常型X染色体モザイク)が主に認められている。

解説：重要な話ではあるが、今年度ではやはり扱われていない。尚、解答はテキストの55~59ｐを参考にした。

8.X染色体不活性化現象について説明せよ。

　→06年度【6】

9.以下の疾患についてそれぞれの核型、症状の特徴を書け。

解答：いきなり解答を載せておく↓

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 疾患 | 核型 | 症状の特徴 |
| クラインフェルター症候群 | 47,XXY(基本型) | 表現型は男性であり、比較的高身長である。小さな精巣が特徴的でありほとんどが無精子症により不妊である。女性化乳房が見られ、また、二次性徴の発現が弱い。 |
| ターナー症候群 | 45,X(基本型) | 表現型は女性であり、低身長である。外反肘、翼状頚が特徴的であり、無月経などの性腺機能不全を有する。また、二次性徴の発現が弱い。 |
| エドワード症候群 | 47,XXorXY,+18 | 重度の精神運動発達遅滞があり、生後１年以内に90%が死亡する。口唇裂、口蓋裂、握ったままの手、耳の低位置を特徴とする。また先天性心疾患がほぼ併発する。 |
| パトー症候群 | 47,XXorXY,+13 | 重度の精神運動発達遅滞があり、生後１年以内に90%が死亡する。口唇裂、口蓋裂、無(小)眼球などを特徴とする。また、心奇形や腎奇形を併発する。 |
| ダウン症候群 | 47,XXorXY,+21 | 精神発達遅滞、筋緊張の低下、ダウン症候群様顔貌(短頭・扁平な顔・瞼裂斜上・内眼角贅皮・鞍鼻)を特徴とする。また、心奇形や消化管奇形を併発することがある。 |
| 猫鳴き症候群 | ※解説参照 | 新生児期の高音の猫泣き様の泣き声が特徴的であり、低出生体重、成長遅延、精神運動発達遅滞が見られる。身体的特徴としては小頭症、眼間開離、猿線などが挙げられ、心奇形や腎奇形などを併発することがある。 |

解説：当然全てが講義で扱われたので、最低でも上記のものは全て覚えておきたい。他に講義で扱われた疾患は、

「トリプレットリピート病として：ハンチントン舞踏病(高田の講義でも遅発性神経変異性疾患として扱われている)など」「CNV多型の例として：SMN遺伝子の関与する脊髄性筋委縮症」「ゲノムインプリンティングが関与するものとして：プラダー・ウィリー症候群、アンジェルマン症候群、ベックウィズ・ウィーディマン症候群(これら三つにディジョージ症候群とウィリアムス症候群を加えた五つが隣接遺伝子症候群の例として扱われた)」「常染色体劣性遺伝病として：フェニルケトン尿症」がある。以上のものに関しては一度プリントで確認し、概要を覚えておく必要がある。

尚、宮下の講義プリントに載っている“主な単一遺伝子病”については講義では省略され、試験には出ないと講義中に言っていたので暗記しておく必要はないと思われる。

※猫泣き症候群では“５番染色体の部分欠失”が特徴とされているため、その“部分”が示されないことには核型は表記できないことになる。仮にNiebuhrの言うように「５番染色体長腕のq14～q15における部分欠失」によるものなら、核型は46,XXdel(5)(q14q15)となる。また、実際に多く見られるような「〃q13以降の端部欠失」によるものならば、核型は46,XXdel(5)(q13)となる。以上のことはテキスト36~53pに詳しく書いてあるので時間があれば読んでも良い。

10.家族性腫瘍の特徴について述べよ。（高山先生範囲

解答：家族性腫瘍とは、遺伝あるいは環境曝露によって家系内に腫瘍または癌が多発している場合のそれを言う。遺伝性腫瘍に関して言えば、そのほとんどはがん抑制遺伝子の変異によるものであり、代表的なものとしてp53遺伝子の変異によるリ･フラウメニ症候群、Rb遺伝子の変異による網膜芽細胞腫がある。家族性腫瘍の臨床的な特徴として「若年発症すること」「多重癌(一つの臓器に複数の癌ができたり、いくつかの臓器に別々に癌ができたりする)あるいは両側癌(左右で独立している臓器の双方に癌ができる)となること」が挙げられる。前者の原因として、がん関連遺伝子(がん抑制遺伝子が原因となる遺伝子の全てでは無いので便宜的に用いた)の片方の変異を親から伝えられていることが考えられる。このことで、一般のがん発生に必要な突然変異による二回のがん関連遺伝子の変異が一回で済むことになり、若年での癌発症につながると考えられる。また、p53遺伝子ではDNA結合サイトのミスセンス変異等においてドミナントネガティブ効果が見られ、片方のalleleの変異のみで全体的なp53タンパク質の変異が見られる場合もある。

解説：今年度は講義で扱われず、またテキストでもほとんと記載が無かったが、例によって解答を作成しておいたので参考にして欲しい。試験にはきっとでないと思われる。むしろ遺伝子学の亀山範囲ではクヌドソンのtwo-hit theoryと共にがんの発生について扱ったのだが、カリキュラムではそちらで済ませたことになっているのだろうか。後期には腫瘍学というのもあることだし、とりあえず来る臨床遺伝学の試験対策では、無視しても構わないだろう。