

5 1 止血のしくみ：血小板と血液凝固因子の働き

父： ビタミンKに関連して、「止血」の話をしてしよう。出血すると血が固まって止血するけど、この止血、つまり「血液凝固」はきわめて巧妙に調節されている。このしくみに異常が起こると、どうなると思う？

娘： 出血しやすくなったり、逆に血が固まりやすくなったりするのでしょうか？

父： そのとおり。どちらも危険で、命にかかわることがある。血液凝固には多数の因子が関係しており、きわめて複雑だ。出血すると、血管が収縮して狭くなり、血液の流れが低下して、血が固まりやすくなる。これに加えて、次の二つの反応が重要だ。第一は「血小板の凝集」で、第二は「血液凝固因子」活性化の一連の反応が起こり、「フィブリン繊維」の網目を作る過程だ。

娘： 第一の段階だけど、血小板ってなに？

父： 血小板は血液細胞の一つだが、血液凝固専用のユニークな細胞だ。細胞といっても一人前の細胞ではなく、細胞の断片で、小型で円盤状をしている。「巨核球」とよばれる前駆細胞がちぎれて出来る。小胞体やミトコンドリアなどの小型の細胞小器官は持つが、核は持っていない。血管に傷がつくと、血小板が活性化される。

娘： それで血小板という名前が付いているのね。血小板が活性化されると、どうなるの？

父： 血小板が活性化されると、円盤状から球状になると共に、突起を出し、お互いに絡み合っ
て傷がついたところに凝集し、血管の傷を塞ぐ。これを「一次血栓」というが、やわらかくてもろい。

娘： 出血すると、すぐにぶよぶよした血の塊が出来るけど、それだよな。 やがて、硬いカサブタになって、傷が治る。このときに、血液凝固因子が関係するのでしょうか？

父： そのとおり。凝集した血小板に「フィブリン」とよばれる繊維タンパク質（血液凝固因子の一つ）がからみついて、硬い血栓を作る。これが「二次血栓」だ。「フィブリン」という名前はファイバー（繊維）からきている。ところが、フィブリン繊維が出来るまでに、多くの血液凝固因子と、多くの反応が必要だ。

娘： フィブリン繊維はどうして出来るの？

父： 我々の血漿中には「フィブリノーゲン」とよばれる可溶性の前駆体タンパク質が存在し、これが「トロンビン」とよばれるタンパク質分解酵素で切断されると「フィブリン」となり、繊維を作る。

娘： 可溶性のタンパク質が切断されて、不溶性の繊維タンパク質になるのね。すごい反応ね！では、そのトロンビンはどこから来るの？

父： 血漿中には「プロトロンビン」とよばれる前駆体タンパク質（酵素活性がない）が存在し、これが「第Ⅹ因子」とよばれる血液凝固因子によって切断され、酵素活性のあるトロンビンとなる。こうして出来たトロンビンが、フィブリノーゲンを切断して、フィブリンが生じるというわけだ。

娘： プロトロンビンは「ビタミンK」のときに出てきたのを覚えている（第49回）。活性のあるプロトロンビンが出来るのに、ビタミンKが必要だったよね。

父： そう。だから、ビタミンKが欠乏すると、活性型のプロトロンビンが出来なくなり、血液凝固が起こらなくなるというわけだね。「ワルファリン」を投与した場合も同じだ。ところで、活性型のプロトロンビンが生成されることと、プロトロンビンが切断・活性化されてトロンビンになることは紛らわしいが、異なる反応（段階）なので気をつけよう。

娘： では、第Ⅹ因子はどうして出来るの？

父： やはり第Ⅹ因子の前駆体が活性化されて出来る。第Ⅹ因子の前に数段階の反応があり、これが次々と活性化されるしくみになっている。

娘： 将棋のコマ倒しみたいね。でも、なぜこんなにややこしい連鎖反応が必要なの？

父： よい質問だ。小さい傷から短時間の間に大きい血栓を作るのは大変な仕事で、血液凝固の多段階反応は、反応を「増幅」するためのしくみのだ。ちょうどねずみ算のように段階ごとにどんどん増えるので、小さい反応から大きい反応を引き起こすことが出来る。血液凝固は、川の堤防が少し壊れたときに、土嚢を積むのに似ているよ。土嚢積みは1人では間に合わないけど、1人が10人に声をかけ、10人が100人に声をかけ、100人が1000人に声をかけて、みんなでやれば、堤防を塞ぐことが出来るよね。

娘： なるほど。すごく分かりやすい例えね！ 多段階反応の意味がよく分かったわ。

5 2 「血液サラサラ・ドロドロ」ってなに？

父： けがをしたとき、「血液凝固」、すなわち、血が固まって「止血」する様子は目に見えるね。しかし、血液凝固は目に見えないところでも絶えず起こっている。

娘： 絶えず起こっているということは、脳出血や内臓出血のような出血ではないのね？

父： そう。正常な血管でも絶えず小さい傷がつき、その修復が行われている。その時にも、「血小板の凝集」や「血液凝固因子の活性化」による止血が起こっている。しかし、血が固まりやすくなると、「心筋梗塞」や「脳梗塞」などのリスクが大きくなる。

娘： 血が固まりやすくなりすぎるとこわいね。どういう場合にそうなるの？

父： 「血管」に問題がある場合と、「血液」に問題がある場合がある。血管に「動脈硬化」が起こると、その場所に血小板が凝集しやすくなる。一方、血液が血管を流れにくい状態になると、血液凝固が起こりやすい。しかも、この二つはお互いに関係している。

娘： 血液が血管を流れにくいということは、最近話題の「血液サラサラ・ドロドロ」と関係があるの？

父： よく知っているね。「血液ドロドロ」といわれる状態だね。しかし、「血液サラサラ・ドロドロ」はキャッチコピー的な言葉で、医学的に広く認められている言葉ではないので、注意が必要だ。

娘： でも、血液サラサラに関する本は多いし、テレビや新聞などでもよく取り上げられているよ。なにか理屈はあるのでしょうか？

父： そうだね。血液のサラサラ・ドロドロは、主に「血小板」と「赤血球」と「白血球」の状態によって決まると考えられる。血小板は凝集しやすい状態ほど、血液ドロドロになる。ところで、血液が毛細血管の中を流れる映像を見たことがあるだろう？

娘： テレビでよくやっているね。狭い毛細血管の中を、血管と同じくらいの大きさの円盤状の赤血球が、形を変えながらすごい速度で流れていくね。

父： その間に、組織に酸素を配ったり、組織から出た炭酸ガスを受け取ったりしているのだ。

これは「ガス交換」といわれる。この赤血球の膜が硬くなると「変形能」が低下し、血液ドロドロになる。また、白血球の「粘着性」が増加しても、血液ドロドロになるな。

娘： 血液ドロドロというと、血液の脂肪が多くてドロドロしているのかなと思っていたけど、関係あるの？

父： 血液中のコレステロールや中性脂肪（トリアシルグリセロール）が高いと「高脂血症」（第2-4回、第6回）になるが、これも関係しているよ。血液中の脂質が多いと「動脈硬化」が起りやすいし、赤血球や白血球の膜の性質が変わることが大きいと思う。

娘： そうなんだ。先日テレビで、血液のサラサラ・ドロドロ度を測る機械について放送していたよ。

父： 「MC-FAN（エムシー・ファン）」と呼ばれる機器で、血液を人工の毛細血管に流して観察する装置だな。しかし、この装置で得られた結果が、臨床に役に立つかどうかは意見が分かれており（むしろ、否定的な意見が多い）、今後の研究が必要だ。

娘： では、血液サラサラ・ドロドロはまったく気にしなくていいの？

父： そうではない。バランスのよい食事をし、適度の運動をするなど、生活習慣に気をつけていると、血液をよい状態に保つことが出来るので、サラサラ・ドロドロ度をわざわざ調べる必要はないと思う。もし心配なら、医師に相談して、普通の血液検査をやってもらうとよい。最近、“血液サラサラ”をうたったあやしい商品が売られているので、気をつけよう。

53 アスピリンは血液サラサラにもドロドロにも働く

娘： 前回、血液が固まりやすくなりすぎると、「心筋梗塞」や「脳梗塞」などの危険が大きくなるという話だったけど、どうすれば予防できるの？

父： まず「生活習慣」を改善することが大切だが、それでも血液凝固能が高すぎる時には、「抗血栓薬」とよばれる薬を用いることになる。薬の一つはすでに勉強したけど、覚えている？

娘： 「ワルファリン」だね。血液凝固に必要な「ビタミンK」の働きを抑えて血液凝固を抑えるのね。

父： 繰り返しになるが、血液凝固には「血小板凝集」と、「血液凝固因子」の活性化による「フィブリン線維（繊維）形成」の二つの段階が必要だ。したがって、血液凝固を抑えるには、このうちのどちらかの段階を抑えればよい。ワルファリンなどの「血液凝固阻害薬（抗凝固薬）」は、フィブリン線維形成を抑えることによって、血液凝固を抑える。しかし、量が多すぎると、脳出血などのリスクが高まる。

娘： ワルファリンの量を決めるのが難しそうね。

父： そのとおり。病院では絶えず血液凝固能を調べながら、使う量を細かく調節しているが、これが結構難しい。

娘： フィブリン線維形成を抑える薬は、ほかにもあるの？

父： いろいろあるが、「ヘパリン」がよく知られている。ヘパリンは、体内で血液凝固の調節に働いている多糖（詳しくは「酸性ムコ多糖」）で、心臓や脳や肺の「血栓症」や「栓塞症」の予防や治療に使われる。

娘： 血栓症と栓塞症はどう違うの？

父： 「血栓症」は動脈硬化を起こした血管に血栓が出来て、血管が狭くなる病気で、「栓塞症」は。心臓などに出来た血栓がはがれて、脳や心臓や肺などの血管に詰まる病気だ。

娘： ヘパリンはどうして効くの？

父： ちょっと複雑だが、血液凝固因子の一つである「トロンビン」（第51回）の活性を阻害する。ヘパリンは腸での吸収が大変悪いので、飲んでも効果がなく、注射が必要だ。

娘： では、血小板凝集を抑える薬はあるの？

父： こちらもいろいろあり、「血小板凝集抑制薬」または「抗血小板薬」とよばれる。もっともよく用いられるのは「アスピリン」だ。

娘： あれっ！ アスピリンは「抗炎症薬」でしょう？ 炎症を抑えるのと、血小板凝集を抑えるのと、関係があるの？

父： よい質問だ。おおいに関係がある。血小板凝集は炎症時に起こる一つの反応で、アスピリ

ンは血小板凝集も炎症全体も抑える。しかし、炎症全体を抑えるよりはかなり少ない量で、血小板凝集を抑えることができ、「低容量アスピリン」などとよばれている。

娘： 低容量アスピリンはよく用いられているようだけど、安全なの？

父： それが問題なのだ。アスピリンの血小板凝集抑制作用が強すぎると、出血しやすくなり、「脳出血」などのリスクが高くなる。さらにややこしいことに、アスピリンは血小板凝集を抑制する作用に加えて、逆に凝集を促進する作用があるのだ。

娘： 血液をサラサラにすると思えば、ドロドロにもするということ？ いったいどうなっているの？

父： 血小板凝集は、おもに「トロンボキサン」と「プロスタグランジン I 2（アイツー）」（「プロスタサイクリン」ともいう）という、二つの物質のよって調節されている。トロンボキサンは血小板凝集を促進する”血液ドロドロ”化物質で、一方、プロスタグランジン I 2は血小板凝集を抑制する”血液サラサラ”化物質だ。

娘： それで、アスピリンはどう関係するの？

父： 低容量アスピリンはトロンボキサン合成を阻害して、血小板凝集を抑え、”血液サラサラ”にする。ところが、少し多くなるとプロスタグランジン I 2 合成を阻害し、血液サラサラ化の効果がなくなる。さらにドロドロ化する可能性もある。

娘： ややこしいね。そうすると、アスピリンも安全な薬といえないね。

父： そのとおり。低容量アスピリンも”両刃の剣”で、効果と副作用（出血など）のどちらが大きいか、議論がある。いずれにしても、日本は（アメリカでも）低容量アスピリンを使いすぎだと思う。本当に必要かどうか見直すことが大切だ。

5 4 線溶：血栓を溶かすしくみ

娘： 正常な血管でも、絶えず血液凝固が起こり、血栓が出来ているという話だけど、血栓がどんどん増えると困るよね。血栓はその後どうなるの？

父： すごくいい疑問だ。血管の傷が治ったら、役目を終えた血栓は溶かす必要がある。このし

くみを「線維素溶解」というが、普通は略して「線溶」という。線維素（纖維素）とは「フィブリン」のことだ。さて、「血栓」は何からできるか覚えている？

娘： 「血小板」が凝集して、それに「フィブリン線維」が絡み付いて出来るのでしょうか？

父： そのとおり。それでは、血栓を溶かすのはどうすればよいと思う？ 「線維素溶解」という言葉に答えが含まれているよ。

娘： あっ分かった！ フィブリン線維を溶かすのね？ フィブリンはタンパク質だから、タンパク質分解酵素で分解するのでしょうか？

父： すごーい！ フィブリンを分解するのは「プラスミン」という「タンパク質分解酵素（プロテアーゼ）」だ。

娘： プラスミンがフィブリン線維を溶かすことは分かったけど、いつもプラスミンが働いていると、血栓がすぐに溶けて困らない？

父： またまたよい質問だ。プラスミンが出来つつある血栓をどんどん溶かすと、血栓がちゃんと出来なくて、出血しやすくなって困ることになるな。実は、プラスミンの活性は厳密に調節されている。

娘： そうだろうと思った。では、どんなしくみのの？

父： 二つのしくみがある。一つは、プラスミンは、通常血液中で「プラスミノーゲン」という活性のない前駆体タンパク質として存在し、必要なときにプラスミンに転換されて働く。もう一つは、プラスミンに対する「阻害タンパク質」が存在し、これがプラスミンの活性を調節している。

娘： 一番目のしくみだけど、活性のないプラスミノーゲンから活性のあるプラスミンになるのは、どんな反応なの？

父： これもタンパク質分解反応だ。「組織型プラスミノーゲンアクチベータ（tPA）」がプラスミノーゲンを切断してプラスミンが出来る。「ウロキナーゼ」という酵素も、組織型プラスミノーゲンアクチベータと同じような働きをする。

娘： ウロキナーゼは聞いたことがあるような気がするけど、尿（ウリン、ウロ）と関係がある

の？

父： そうなのだ。ウロキナーゼは最初尿から見つかったことから名前が付けられたが、その後、もともとは血中に存在し、それが尿に漏れ出ることが分かった。

娘： 血液凝固は数段階のタンパク質分解反応が連続して起こるが、線溶系は二段階のタンパク質分解反応と考えていいの？

父： そのとおり。タンパク質分解には、タンパク質をバラバラに分解する場合と、1-2箇所を切断して活性化する場合があるが、血液凝固系も線溶系ももちろん後のほうだ。専門的には”タンパク質切断によるプロセッシング”と呼ばれる。

娘： タンパク質分解のイメージが変わったわ！ ところで、線溶系の酵素は血栓症の治療に使えそうだけど、どうなの？

父： 今日もさえているね！ 「急性心筋梗塞」や「脳血栓症」の「血栓溶解薬」として組織型プラスミン-ゲンアクチベータ（t P A）がよく用いられる。

娘： t P Aはタンパク質だから、注射が必要ね。

父： そのとおり。t P Aのおかげで多くの人の命が救われているが、時間との勝負だ。心筋梗塞の場合は6時間以内、脳梗塞の場合は3時間以内に投与する必要がある。それを過ぎると、障害が戻らなくなり、回復が望めない。しかも、出血による合併症のリスクが大きくなるので、正しい診断が必須だ。

娘： この話は、最近テレビでやっていたよ。早く診断して、早く治療することが大切なのね。ところで、納豆に含まれる「ナットウキナーゼ」という酵素が、血栓を溶かす働きがあるのでしょうか？（第50回）

父： よく覚えているね！ ナットウキナーゼは納豆菌が作る酵素タンパク質で、t P Aやウロキナーゼと同じように、プラスミノ-ゲンをプラスミンに転換する活性を持ち、「血液サラサラ効果」があるといわれている。

娘： うれしい話だけど、食物中のナットウキナーゼは腸で吸収されるの？

父： それが問題だ。一般的には、タンパク質は胃や腸の消化酵素でアミノ酸に分解されて吸収

され、タンパク質のまま吸収されることはない。しかし、タンパク質によっては、そのごく一部がそのままの形で吸収されるのではないかと考えられる。

娘： 今日血栓溶解のしくみについて勉強したけど、血を固めるのも溶かすのも厳密に調節されていて、両方のバランスが大切なのね。

父： 大変よいまとめでした！

5 5 血友病はどんな病気？

娘： 「血液凝固」の話の続きだけど、「血友病」は血液凝固の病気でしょう？

父： そのとおり。「先天性」の「血液凝固障害」で、血が止まりにくくなる病気で、基本的には「遺伝病」だ。主に関節内や筋肉内などの深部に出血することが多く、血塊（血のかたまり）を作る。

娘： けがをした時に血が止まりにくくなると思っていたけど、ちょっと違うのね。どうして主に関節内や筋肉内に出血するの？

父： 細かい話になるけど、血液凝固の道は一本ではなく、上部で二本に分かれている。一本は「外因性経路」で、主に外傷のときに働く。もう一本は「内因性経路」で、血管に小さい傷が出来たときに働く。二本の道は、途中で合流して一本になる。血液病は内因性経路の障害で、けがの時には少し血が止まりにくくなる程度だ。

娘： むづかしいけど、なんとか分かったと思う。血友病にはA型とB型があると習ったよ。

父： よく知っているね。「血友病A」は「血液凝固第VIII因子」の欠損、または欠乏（不足）によって起こる。一方、「血友病B」は「血液凝固第IX因子」の欠損、または欠乏によって起こる。

娘： ”欠損”と”欠乏”はどう違うの？

父： 欠損とは、第VIII因子または第IX因子の活性がまったくない（ゼロ）場合で、厳密には「完全欠損」という。一方欠乏とは、活性が低下している、または部分的に残っている場合で、「部分欠損」とも言われる。当然、部分欠損の場合は症状が軽く、完全欠損の場合は症状が重い。

娘： 一口に欠損といっても、程度がいろいろあるのね。ところで、第 VIII 因子と第 IX 因子はどこで働くの？

父： 血液凝固経路において、「プロトロンビン」を「トロンビン」にするのに「第 X 因子」が働くと言ったが（第 50 回）、第 VIII 因子と第 IX 因子は第 X 因子の活性化に必要なのだ。

娘： まとめると、第 VIII 因子と第 IX 因子が第 X 因子を活性化し、第 X 因子がトロンビンを作り、トロンビンが「フィブリン線維」を作るということかい？

父： 見事につながったね！ ところで、血友病は男性と女性のどちらに多いか知っている？

娘： ほとんど男性と思うけど、何故なの？

父： 第 VIII 因子の遺伝子も第 IX 因子の遺伝子も、ともに X 染色体の上に存在するためだ。X 染色体の話は長くなるので、次回にしよう。

5 6 血友病はなぜ男性に多い？

父： 「血友病」の原因である「第 VIII 因子」の遺伝子も「第 IX 因子」の遺伝子も「X（エックス）染色体」の上に存在する。X 染色体の上にある遺伝子の異常（変異）によって起こる病気を「X 染色体連鎖遺伝病」と呼び、血友病はその一つだ。男性に多く、性染色体と一緒に遺伝するので、「伴性遺伝病」とも呼ばれる。ところで、男性と女性の性染色体は知っている？

娘： 知っているよ。男性は X 染色体一本と Y 染色体 1 本で、女性は X 染色体が 2 本でしょう？

父： そのとおり。通常、男性は XY、女性は XX と表す。それでは、男性の X 染色体の上ののっている遺伝子が異常になると、どうなると思う？

娘： 男性は X 染色体が 1 本で、その上にのっている遺伝子も 1 個なので、病気になるのね？

父： そのとおり。では女性ではどうなると思う？

娘： 女性は X 染色体が 2 本あり、遺伝子も 2 つあるので、そのうちの 1 個が異常になっても、もう 1 個が正常なら、病気にならないと思う。

父： ほとんどそのとおりだ。女性の2つの遺伝子のうち、1つが正常で、あと1つが異常な場合を「ヘテロ接合体」とよぶ。両方とも正常な場合を「正常ホモ接合体」といい、両方とも異常な場合を「異常（変異）ホモ接合体」という。しかし一般に「ホモ接合体」というと、異常ホモ接合体を指す。

娘： 「メンデル」の「遺伝の法則」のところで習ったのとほとんど同じね！

父： よく気がついたね！ 遺伝の法則は、エンドウマメもヒトも基本的には同じで、ヒトの遺伝病も基本的にはメンデルの法則にしたがって遺伝するよ。

娘： わーそうなんだ！ ところで、さきほど”ほとんどそのとおり”と言ったけど、どういう意味なの？

父： 多くのX連鎖遺伝病では、ヘテロ接合体の女性は発症せず、「保因者」になる。このような病気を「X連鎖劣性遺伝病」という。血友病がそうだね。しかし、いくつかの遺伝病では、ヘテロ接合体でもある割合で発症することがある。このような病気を「X染色体連鎖優性遺伝病」という。

娘： 女性の2つの遺伝子が両方とも異常になっても発症するでしょう？

父： そのとおり。しかしきわめて稀で、血友病のおよそ1%を占める。

娘： 父親が血友病の場合、子供に発症せず、男孫が発症すると聞いたけど、どうして？

父： よい質問だ。それはX染色体の遺伝形式による。図を書くと分かりやすいのだが、父親のX染色体は娘に伝わり、息子には絶対に伝わらない。一方、母親の2本のX染色体は、息子と娘に伝わる。したがって、父親が血友病の場合、そのX染色体（とその上に存在する変異遺伝子）は娘に伝わって保因者となる。そして、娘の異常X染色体がその息子、すなわち男孫に伝わると、発症することになる。一般に「隔世遺伝」とよばれているね。

娘： それでよく分かったわ。では、血友病の人の祖先には必ず血友病の人がいるの？

父： 多くの場合は、家族歴があるが、血友病のおよそ30%の人は家族歴がなく、遺伝子の突然変異によって新しく生じたと考えられる。一旦変異が生じると、その変異遺伝子は子孫に遺伝していくことになる。

娘： 遺伝病が新しく生じることがあるのね！

父： 遺伝病が新しく生じる割合は、遺伝病の種類によって異なることが分かっている。

娘： 血友病はどれくらいの割合で起こるの？

父： 血友病の頻度は、男性1万人に1人くらいだ。「血友病A」が「血友病B」より5倍くらい多い。

娘： 結構多いのね。よい治療法はあるの？

父： 欠損している血液凝固因子（第VIII因子、または第IX因子）を注射する「補充療法」が有効だ。かつては致死的な病気と考えられていたが、現在では補充療法により、健康な人とほとんど同じ生活が可能になっている。

娘： よかった。血友病というと、「エイズ」で問題になったよね？

父： そのとおり。かつて、血友病治療用の「血液製剤」（非加熱製剤）にエイズウイルス（HIV）が混入していたため、血友病患者がエイズに感染した「薬害エイズ事件」が発生した。しかし、現在では「加熱製剤」が用いられるので、感染の心配はない。さらに安全性の高い「遺伝子組み換え因子製剤」が使えるようになっているよ。

娘： 遺伝子組み換え技術がいろいろなところで利用されているけど、血友病の薬も作られているのね。

父： このほかにも、遺伝子組み換えによって、「インスリン」や「成長ホルモン」や「インターフェロン」（肝がんの治療薬）や「エリスロポエチン」（貧血の治療薬）などが作られているよ。

57 三毛猫はオスかメスか？

娘： X染色体は男性が1本で、女性が2本だけど、X染色体の活性は女性が2倍あるの？

父： 大変よい質問だ。X染色体の上には数百種類の遺伝子が存在するが、これらの遺伝子の活性、すなわち遺伝子から出来るタンパク質の活性を測定すると、男性も女性も同じなのだ。

娘： それは不思議ね。どうなっているの？

父： 実は、女性の2本の染色体のうちの1本だけが働いて、もう1本は眠っていて働いていない。これを「X染色体の不活性化」といい、X染色体の大きな特徴だ。

娘： そのおかげで、男性と女性のX染色体の活性が同じになるのね。すごいしくみだけど、その分子機構は分かっているの？

父： かなりよく分かっているが、説明するのは難しいので、省略しよう。しかし、不活性化したX染色体は「凝縮」して、顕微鏡で観察すると、核の中の暗い塊として見える。これを「性クロマチン」という。

娘： すると、男性の細胞には性クロマチンが見えないが、女性の細胞には見えるのね？

父： そのとおり。かつては、これがスポーツ選手の「セックスチェック」に用いられた。実際には、口腔粘膜の細胞を擦り取って顕微鏡で観察し、性クロマチンが見えれば女性、見えなければ男性と判定した。しかし、この方法はあまり正確ではないので、現在では「Y染色体」（男性化の染色体）があるかどうかで判定している。話は変わるけど、「三毛猫」はオスかメスか知っている？

娘： えっ？ オスもメスもいるでしょう？

父： それが違うのだ。三毛猫は、例外はあるけど、メスに決まっているよ。

娘： びっくりしたな。でもどうして？

父： ネコでは、毛の色（黒か茶色か）を決める遺伝子がX染色体の上に存在するためだ。オスはX染色体が1本なので1色しか出せないが、メスは2本持っているのだから2色、白とあわせて3色出せるというわけだ。

娘： わー面白いね。ところで、その例外ってなに？

父： 大変まれだけど、オスの三毛猫がいるのだ。調べてみると、性染色体が「XXY」という「染色体異常」だ。Y染色体を持っているのでオスで精巣があるが、X染色体を2本持っているのだから三毛猫になる。大変珍しいので高価で取引されるらしい。

娘： ヒトにも同じような染色体異常はあるの？

父： ヒトにもXXY型の染色体異常があり、「クラインフェルター症候群」と呼ばれる。男性器の発育に遅れが見られ、不妊になる。ヒトの場合は毛の色は関係ないよ。もう一つよくある性染色体異常は「トリプルX (XXX)」の女性で、「ターナー症候群」と呼ばれる。女性化が少し遅れることが多いが、外見上は分からず、病院の不妊外来で見つかることも多い。

娘： 染色体異常と遺伝病は関係があるの？

父： 染色体異常は、「減数分裂」と呼ばれる細胞分裂のときに、染色体の数が多すぎたり少なすぎる「精子」や「卵子」が産生され、それが受精して子供が生まれると生じる。染色体異常の人はほとんど不妊なので、遺伝することはなく、遺伝病ではない。

58 血友病が世界史を変えた！

父： 話は変わるけど、世界史で「血液病」が出てくるところは習った？

娘： 覚えていないな。どんな話なの？

父： 19世紀終わりから20世紀の初めにかけて、イギリス、ドイツ、スペイン、ロシアなどのヨーロッパ王室に血友病の患者がたくさん出た。

娘： どうして同じころに、いろいろな国に血友病が出たの？

父： 王室の間の政略結婚のために広がった。血友病をたどっていくと、イギリスの「ビクトリア女王」にたどり着いた。ところが、ビクトリア女王の祖先には患者はまったくいないので、この変異遺伝子は女王自身か、女王の両親のいずれかに生じた「突然変異」と考えられる。

娘： そういえば、血友病の30%くらいが新しく生じるのだったね（第56回）。ところで、ビクトリア女王といえば、「ビクトリア王朝」を築いた名女王だよな。世界各地を植民地にして一大植民地帝国を築き、イギリス帝国を繁栄に導いたと習ったよ。

父： 夫アルバートとの仲がよかったことでも知られている。アルバートが亡くなったとき、夫の死を悼んで作ったのが、「ビクトリア・アルバート博物館」だ。さて、ドラマは「ロマノフ王

朝」の「ロシア」で起こった。

娘： ロシアには血液病がどうして伝わったの？

父： ビクトリア女王の孫娘の「アレクサンドラ」が、ロシアの「ニコライ皇太子」と結婚し、ニコライ2世皇后となった。二人の間には4人の皇女に続いて、5人目に待望の「皇太子アレクシス」が生まれた。ところが、アレクシスに血友病が発症したのだ！

娘： そうなんだ。アレクサンドラが保因者だったのね。当時、それは分かっていたの？

父： 血友病の遺伝形式はすでに分かっていたので、アレクサンドラは正常か保因者かのどちらかだった（それぞれ2分の1の確率で）。当時イギリスとロシアは微妙な関係にあったので、ビクトリア女王がアレクサンドラを利用して、血友病の遺伝子をロシアに送り込んだという説もある。

娘： わー怖い話ね。それで、アレクシス皇太子はどうなったの？

父： 血友病の発作が起こるたびに、ロシア王室は大騒ぎになった。そこに登場するのが「怪僧ラスプーチン」だ。ラスプーチンの祈祷でアレクシスの病状は改善し、ラスプーチンは皇帝夫妻に絶大な信頼を勝ち取った。

娘： えっ？ 血友病が本当に祈祷で治ったの？

父： 真実は不明だが、一種の催眠療法ではなかったかと考えられている。ところが、ラスプーチンは皇帝夫妻の権威を傘にきて、政治に口を挟むようになった。

娘： そのころのロシアはどんな状態だったの？

父： そのころロシアは、日露戦争の敗北や労働運動などによって、王室に対する国民の不満が高まっていた。そこに、ラスプーチンが政治を動かすまでになったので、ラスプーチンは廷臣や国民の憎しみを買い、1916年12月に王室の廷臣によって暗殺されたのだ。

娘： それで、ロシア王室はどうなったの？

父： 国民の不満は収まらず、1917年3月について「ロシア革命」が起こり、ロマノフ王朝は滅亡した。ニコライ2世は5人の子供とともにシベリアに流され、さらにウラル地方へ移され、

一家はそこで銃殺された。そして、1919年には「ソヴィエト連邦」が誕生することになる。

娘： ロシア革命に血友病が引き金になったということね！

父： そのとおり。「歴史に”もし”はない」といわれるけど、ニコライ皇太子が血友病を発症しなければ、ロシアの歴史、ひいては世界の歴史は変わっていたかもしれないね！ この話にはさらにおまけがあるので、次回に紹介しよう。

げのむトーク（59） ニコライ2世のDNA鑑定と大津事件

父： ニコライ2世一家が銃殺された後、ソヴィエト連邦の時代となったが、皇帝一家が死んでいないという噂や、末娘（第四皇女）「アナスタシア」が生きているという噂など、いろいろな噂が流れた。

娘： 全員が銃殺されたことがはっきりしているのに、なぜそんな噂が流れたの？

父： ソヴィエト時代には、ニコライ2世の最後について話題にすることはタブーだったらしい。ソヴィエト政府は”ニコライ2世のみ処刑されたが、家族は安全な場所にいる”との公式発表を行った。これは、イギリスやドイツ（アレクサンドラ元皇后はドイツ出身）など外国とのトラブルを避けるためであった。

娘： 「アナスタシア」という映画があったと思うけど、この話と関係があるの？

父： そうだよ。自分こそアナスタシア皇女だと主張する女性が現れ、世界的话题をさらい、「アナスタシア伝説」が生まれた。しかし実際には、その女性はニコライ2世一家と関係がないことが分かった。この事件はハリウッドで2度映画化され、ヒットした。「追憶（原題アナスタシア）」（1956年）と「アナスタシア」（1997年）だ。

娘： そんなことがあったのね。「ソヴィエト連邦」が崩壊して「ロシア共和国」になってから、ニコライ2世一家殺害の話はどうなったの？

父： ロシア政府は、ニコライ2世一家全員が銃殺されたことを正式に認めた。ニコライ2世一家の遺体の埋葬について疑問が出されていたので、その真偽をはっきりさせるために、遺体を掘り返して、「血液型」や「DNA検査」による「鑑定」を行った。

娘： すごいことをするのね！ それで、結果はどうだったの？

父： まず、ニコライ2世のものとされる遺骨は、本人のものであることが確認された。

娘： ちょっと待って。「DNA鑑定」などを行うためには、本人のDNAが必要だと思うけど、どんな試料が使われたの？

父： よく気がついたね。複数の試料が使われたが、日本に保管されていた試料も大変役に立った。

娘： えっ どういうこと？

父： 実は、ニコライ2世は皇太子時代の1891年に日本を訪問しているのだ。長崎に来航し、鹿児島や神戸や京都などを訪れた。ところが、滋賀県の大津において、「ニコライ皇太子は日本内をスパイをしに来た」と誤解した巡査津田三蔵がニコライ皇太子を刃で襲撃し、傷を負わせた。幸い傷は浅く、ニコライは命をとりとめた。このときに保管されていた「血染めのハンカチ」が鑑定に使われたのだ。

娘： 傷害事件の血液が鑑定に役に立ったのは、皮肉な感じがするね。ところで、ほかの家族はどうなったの？

父： 皇帝一家全員の遺骨のDNA鑑定が行われ、全員が本人であることが確認されている。

娘： その後、ニコライ2世の評価はどうなっているの？

父： ロシア正教は、ニコライ2世一家全員をソヴィエト革命の犠牲となった殉教者として「列聖」した。

娘： よかった。少しは心が休まったわ。

60 染色体上のテロメアが老化に関係する

父： 「X染色体」について話してきたが、ついでに染色体一般について勉強しておこう。ヒトの染色体数は覚えている？

娘： 「常染色体」は44本（22本が2組）で、「性染色体」は男性がXY（X染色体1本とY染色体1本）、女性はXX（X染色体2本）で、合計46本でしょう？

父： そのとおり。46本のうち半分の23本が父親から、残りの23本は母親から受け継いだものだ。この半分、すなわち23本の染色体に「ゲノムDNA」が分かれて存在している。つまり、ヒトはゲノムを2セットもつ「2倍体」の生物だ。

娘： 教科書に染色体の図が載っていたけど、染色体の長さは染色体によって違うよね。

父： 常染色体は、長いほうから1番～22番の番号がつけられている。最も長い第1染色体の長さは、最も短い第22番染色体の数倍ほどある。X染色体の長さは、かなり長いほうの常染色体くらいあるが、Y染色体は短く、X染色体の半分くらいだ。

娘： 染色体は棒状で、真ん中あたりが細くくびれた形をしているね。

父： そのとおり。細くくびれた部分を「セントロメア」という。染色体が「複製」され「細胞分裂」が起きるときに、染色体のセントロメアの部分に「紡錘糸」が結合し、両方向へ引っ張ることによって染色体が分かれ、2つの「娘細胞」に分配される。

娘： 細胞分裂と染色体分裂の図も教科書で見たけど、すごいしくみね。セントロメアの位置は染色体の真ん中にあったり、中心から離れた場所にあったりするよね。

父： セントロメアから染色体の両端までの長さは異なり、長いほうを「長腕」、短いほうを「短腕」とよぶ。染色体の両端には「テロメア」と呼ばれる部分がある。

娘： テロメアというと、最近、テロメアが「老化」と関係するという話を聞いたけど、ほんと？

父： よく知っているね。最近の話題の一つだ。テロメアは「テロメアDNA」とタンパク質から出来ており、すべての染色体の両端に存在し、染色体末端を保護する働きをしている。ところが、細胞分裂ごとにテロメアの長さが短くなるのが分かり、細胞の老化、ひいてはヒトの老化と関係すると考えられている。

娘： テロメアの長さは、どうして細胞分裂ごとに短くなるの？

父： 細胞が分裂するときにゲノムDNAの複製が起こるが、DNA複製のしくみのせいで、テ

ロメアの末端部分が複製できず、したがって、細胞分裂ごとにどんどん短くなる。

娘： それで、最後にはどうなるの？

父： テロメアがどんどん短くなって一定の長さに達すると、細胞はそれ以上分裂できなくなる。これが「細胞老化」とよばれる。このことから、テロメアは「細胞分裂の回数券」と呼ばれることもある。

娘： 「クローン羊」の「ドリー」の寿命が普通より短いと聞いたけど、テロメアが関係するの？

父： よい質問だ。ドリーのテロメアは短かったことが分かっている。羊の体の細胞から作られたので、最初の細胞から短かったわけだ。ヒトの場合も、一般に、加齢とともにテロメアが短くなることが知られている。

娘： そうすると、テロメアを伸ばすことが出来れば、老化を防止することができるの？

父： すごい質問だ。実は、テロメアを伸ばすことが出来る「テロメラーゼ」という酵素があるが、通常の体細胞はもっていない。しかし、「生殖細胞」や「幹細胞」など特殊な細胞はテロメラーゼを持っており、これらの細胞のテロメアは短縮しない。また、「がん細胞」もテロメラーゼを持っていることが分かっている。

娘： がん細胞は死なないし、老化もしないと聞いたけど、テロメラーゼを持っているためなのね！

父： テロメアやテロメラーゼには、まだまだ分かっていないことが多いが、将来、がんの治療や老化防止に利用できるかもしれないね。ただし老化は、テロメアのほかに「活性酸素」や「DNA障害」、「ミトコンドリア障害」、「ホルモン」、「サイトカイン」、「免疫機能」など多くの因子が関係していると考えられ、大変複雑だ。

(追記) このトークを配信した2日後の2009年10月5日に、「テロメアとテロメラーゼに関する研究」に対して、2009年度のノーベル医学生理学賞が授与されたとの発表がありました。