遺伝のしくみについて

藤 木 慶 子

(順天堂大学医学部眼科学教室)
(主任 中島 章)

Genetic Mechanism in Man

Keiko FUJIKI

Department of Ophthalmology,
Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

I. 序

遺伝の現象やしくみに対しては、だれもが関心を持っているものですが、宿命的な病気を連想していき嫌う人が多いように見受けられます。私達は人間としての特性を持ちながら、各人各様の違った特性をもっています。ヒトからヒトが生まれ、子は親に似ている。この極くあたりまえな現象は、実はつねに遺伝のしくみ、法則が成り立っているからです。遺伝学は生物の「種」内にみられる変異がどうして生じてきたか、それがどのようにして親から子へ伝えられるか、また色々な形質がどれ位の割合で出現するかといったことを研究する学問です。また近年は遺伝子工学等の技術の進歩により、食料の増産、品質改良、ガンの治療、遺伝病の診断や治療といった面でめざましい発展を見せています。

本著は身近かな例をとり入れながら、遺伝学の基礎知識と基本的な眼疾患の遺伝を紹介するものです。

II. 遺伝子の本体

私達人間を含めて、多くの生物は精子と卵子が受精した1個の受精卵から出発します。この1個の細胞が分裂をくり返して、やがて特定の

働きをするための形や機能をもつそれぞれの細胞に分化します。私達はおよそ60兆個の細胞からなります。この個体の出発点となった受精卵の中に特有な発生の設計図があり、その指令に従って個体が作り上げられ、自分自身を制御し、更にその設計図を子孫に伝えます。この遺伝情報を伝える設計図を遺伝子と言い、細胞の核の中にある染色体に含まれるDNA (デオキシリボ核酸) と呼ばれる化学物質なのです。

1) DNAの構造

遺伝子DNAの構造を見ることができるようになったのは1953年ワトソンとクリックがX線回析によってDNAの二重らせん構造を発見してからです。図1¹⁾に示すようにDNAは細長い分子の鎖で、よじれた“はしご”のような構造をしています。回っているリボンは糖と磷酸、

図1 遺伝子DNAの構造

連絡先 (〒133) 東京都文京区本郷3-1-3
順天堂大学医学部眼科学教室

Key words: DNA, gene, chromosome, mutation,
color blindness, segregation, strabis-
mus.

横棒は塩基間の水素結合で、アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、チミン(T)の4種の塩基があり、AはTと、GはCと結合します。この4種の塩基が情報を伝える文字となるものです。DNAの太さは20 Åで10万本のDNAを合わせてやっと糸糸程度(0.2 mm)、長さは全部つなぎ合わせると170 cm、数10億の塩基対となります。

2) DNAの複製とタンパク合成

DNAがどのようにして自分自身を複製し、次々と細胞をふやして行くのかをみてみましょう。DNAの複製は2本の鎖がとけて、それぞれが鋳型となり、相補的に新しい鎖を作り、元のDNAと全く同じ2本のDNAを作ります(図2)。この時DNAポリメラーゼやヘリカーゼ等の酵素が関係して複製を助けます。またDNAは自分自身の複製だけでなく、具体的な生命活動の主役で

DNAヘリカーゼによって水素結合が切れ、2本の一本鎖DNAができる。これを鋳型としてDNAプライマーゼが短いRNA鎖を合成する。続いてDNAポリメラーゼが岡崎フラグメントとよばれているDNA断片を複製する。いくつかのDNA断片がつながれて新たな長いDNAができあがる。このようにして複製された新しいDNAは必ず古い鎖と新しい鎖とからできている。

図2 遺伝子DNAの複製の仕組み

あるタンパク質の合成の働きも制御しています。即ち、それらの持つ情報をどんな順序で、いつ、どの程度、形質として現わすかなどの指令を含めて全体が一つのシステム化されたプログラムとして編成されています。ではどの様な手段で命令するのでしょうか。DNAの4種の塩基のうちの3個の並び方で1語(コドン)となり、20種のアミノ酸を指定します。表1は解読された遺伝暗号表のまとめです。これらのアミノ酸がどの様にいくつ並ぶかで数1000種のタンパク質を指定します。全生命の全ての現象は、4つの塩基で構成されたDNAがくり広げる化学反応なのです。これは驚くべきことであり、生物の出発点が共通である事を示唆するものと考えられています。現在では、ある病気や形質についてのDNAの塩基配列を読めば、タンパク質の構造が判るようになり、この様な研究が盛んに行なわれています。

表1 遺伝コード表

RNAの3個の塩基(コドン)で一語となり、この表に示すアミノ酸に翻訳される(DNAのチミン(T)はRNAではウラシル(U)になる)。

第1文字 (5')	第2文字	第3文字 (3')	(アミノ酸の略号)
U	U	C	Ala アラニン
	U	A	Arg アルギニン
	U	G	Asn アスパラギン
	U	A	Asp アスパラギン酸
C	Phe	Ser	Cys システイン
	Phe	Ser	Gln グルタミン
	Leu	Ser	Glu グルタミン酸
	Leu	Ser	Gly グリシン
A	Leu	Pro	His ヒスチジン
	Leu	Pro	Ile イソロイシン
	Leu	Pro	Leu ロイシン
	Leu	Pro	Lys リシン
G	Ile	Thr	Met メチオニン
	Ile	Thr	Phe フェニルアラニン
	Ile	Thr	Pro プロリン
	sMet	Thr	Ser セリン
U	Val	Ala	Thr トロニン
	Val	Ala	Trp トリプトファン
	Val	Ala	Tyr チロシン
	Val	Ala	Val バリン

S 合成開始 ● Term 停止を意味する

3) タンパク質合成の過程

すでに私達はDNAの塩基配列によって、合成されるべきタンパク質が指定されることを知りました。次にこのDNAの情報がどのようにして核の外の細胞質に伝わり、タンパク質合成を行なうのか簡単に説明します(図3)。まずDNAの情報はメッセンジャーRNA(mRNA)にコピーされます。この時、mRNAはDNAの中

リボソーム粒子は矢印の方向にメッセンジャーRNA (mRNA) の上を移動し、アミノ酸に翻訳され、ポリペプチド鎖が伸びてゆく。この時トランスファーRNA (tRNA) は材料となるアミノ酸をリボソームの mRNA まで運んでくる。

図3 タンパク合成の模式図

に含まれるイントロンという何の情報も示さない部分を除いて、つなぎ直して転写します。(このDNAの中で本当にアミノ酸配列をコードする領域をエクソンといいます。)そして核の外にでたmRNAはリボソームと言う細胞質の中にある小さな工場とも言うべきところでアミノ酸に翻訳され、タンパク質の鎖を作ります。この時材料となるアミノ酸をリボソームのmRNAのところまで運んでくる役目をしているのをトランスファーRNA (tRNA) と言います。合成に必要なエネルギーはミトコンドリアで作られたATP (アデノシン三リン酸) によって供給されます。

III. 染色体

細胞分裂の時核の中に出現するもので、この染色体の中でDNAはボールのようなヒストンというタンパク質のまわりに巻きついて円盤状のヌクレオソームをつくっています。分裂期にはこれが更に巻かれて、太い染色体となります(図4)²⁾。いってみれば染色体はDNA (遺伝情報)の保管庫といえます。この染色体も細胞分裂のたびに極めて正確に複製されます。染色体の数、大きさ、形は生物の種によって一定しており、人間の場合は46本で、22対の常染色体と2本の性染色体(女性はXX, 男性はXY)からなります。この22対のうちの一組は父から、もう

図4 染色体の微細構造

22組の常染色体と性染色体X, Yからなる。男性は46, XY, 女性は46, XX。

図5 ヒトの染色体

一組は母から来たもので、原則として相同のものが2本ずつ対をなしています(相同染色体)。染色体は配偶子(精子や卵)をつくる時(成熟分裂)に分離して相同染色体が1本ずつ各配偶子

に分かれるので、精子や卵の染色体の数は、体細胞のそのの半分になります。染色体には1～22の番号の他に大きさの順にAからGまでの7つのグループに分かれています(図5)。

IV. 染色体地図

通常の染色体を観察する為には末梢血をとって白血球を培養し、分裂中期以前の細長く伸縮した染色体のバンド(しま)を染め分けて観察します。現在は高精度なバンド分析法が可能になり、前中期では560～840、前期の終り頃には1000以上ものバンドが数えられるようになりました。ヒトの場合、このバンドの全てがどの形質と一致するかまだ全部判ってはいませんが、1960～1965年にかけて発見された細胞融合法や形質を同定する生化学や免疫学的手法の進歩によって染色体地図の作成が進み、1983年の遺伝子のマッピングの会議では約400の遺伝子座位が決められました³⁾。また何番目の染色体のどの座位にあるかまでは判っていませんが、特定の疾患で遺伝形式の判っているものが常染色体性優性、劣性、伴性遺伝合わせて約3,500ほどあります⁴⁾。人間の遺伝子は10万位と推測されていますので、まだまだこれからの研究が必要です。図6は例としてX染色体で、眼に関するものを一部ぬき出してワクで囲んで示したものです。

眼白子(OA1, OA2), 網膜分離症(RS), 第二色覚異常(CBD), 第一色覚異常(CBP)。pは染色体の短腕を、qは長腕を示す。

図6 X染色体上に存在する遺伝子座で眼に関連するもの

V. 突然変異

遺伝子の安定性は絶対的なものでなく、ときに複製の誤りをします。これを突然変異(mutation)といいます。ふつう突然変異と言えば生殖細胞の遺伝物質に生じた変化のことを言います。これには染色体検査で識別できる染色体の数の異常や、欠失(染色体の一部が切れてなくなってしまったもの)や転座(一部が切れて他の場所についたもの)のような構造の変化と、遺伝子が変化した(塩基の配列が別のものになったような)突然変異とがあります。

1) 遺伝子突然変異

私達の持っている色々な遺伝的形質は、昔突然変異で生じたもので、変化したもののうち生きのびることができ(これを自然淘汰と言いますが)長い年代の間に少しずつ進化してきたものです。有利なものも不利なもの、また何でもない中立のものもありますが、現在観察できる突然変異の大多数は有害なものと言えます。自然突然変異の率はほぼ一定で、例えば網膜芽細胞腫で 8×10^{-6} ⁵⁾、毎代座位あたり10万個に1回と算出されています。それぞれの座位について毎代これ位の率で突然変異が生じているわけです。またこの突然変異は放射線や、ある種の化学物質でも起こすことができます。

2) 染色体異常

染色体の大きな異常があれば生存することができません。自然流産児の60%以上に何らかの染色体異常がある事からも理解できます。生産児での染色体異常は0.5%位です。

Down症候群は21番目の染色体が3本あるために特有な顔つき、様々な異常が出て来ます。白内障や斜視等で眼科を受診する機会も多いのでよく知られています。この発生率は600～800回の出産に1回の割合で生れますが、出産する母親の年齢が高くなるにつれてその発生率は急激に高くなります(表2)⁶⁾。E1トリソミー、クラインフェルター症候群(XXY)でも母年齢が有意に高いことが指摘されています。13番染色体を1個過剰にもつパトウ症候群(13トリソミー)は

兎唇、口蓋裂と共に種々の程度の眼球形成不全を示します。

表2 ダウン症候群の発生と母親の年齢

母 年 齢	一般人口中	すでに Down 症候群の一児を産んだことのある母から
15～19歳	1/2400	1/800
20～24	1/1500	1/500
25～29	1/1200	1/400
30～34	1/900	1/300
35～39	1/300	1/100
40～44	1/100	1/30
45～49	1/40	1/10

(遺伝相談ガイドブック、S. 57年度厚生省心身障害者研究班報告書より)

この他に数の異常ではなく、部分的に欠失したり、切断した染色体が逆についたりする例があります。極めてまれですが第11番目の染色体の長腕の部分が欠失した時に生ずる無虹彩とウィルムスの腫瘍を伴う異常が知られています。また網膜芽細胞腫の患者の約5%に第13番目の長腕に欠失がみられる事もよく知られています。斜視は様々な染色体異常で広く認められますが、特定の染色体あるいは特定の染色体部位との関連性は知られていません。

Ⅶ. 単一遺伝子による 形質の分離の仕方

遺伝子が突然変異を生じて正常とは違ったものになった時、どちらか一方の染色体にある遺伝子で病気(あるいは形質)が発現できるものを優性遺伝といい、1個だけでは発現することなく、両方の遺伝子が対(ホモ接合体)になってはじめて発現できるものを劣性遺伝形質といいます。この時のもう一方の遺伝子を対立遺伝子といいます。病気の中には、このような遺伝形式に従って遺伝するものが数多くあります。また優劣関係の全くないものもあります。例えばABO血液型にはO、AとBの3つの遺伝子がありAとBはO遺伝子に対して優性ですから遺伝子型AO、BOはそれぞれA型、B型として出現しますが遺伝子型ABはAとB遺伝子との間には優劣関係がありませんのでAB型として表現されます。遺伝子によっては精密な検査をすることによって今まで全く正常と思われていた

ヘテロ接合体(Aa:正常遺伝子Aと異常遺伝子aを持っている)が正常とは言えず、区別できる場合があります。

1) 常染色体性劣性遺伝の場合

図7-Aに示すように一对の対立遺伝子をAとaで現わし、両親は共にAa(ヘテロ接合体)の遺伝子型(genotype)を持ち、表現型(phenotype)は正常であるとする、IIに示すように3通りの遺伝子型が出ます。ヘテロ接合のAaが完全優性であれば表現型は正常ですので、この組合わせの両親から生まれる子供は正常3に対して病者が1の割合、即ち毎回の出産で25%の率で病者が現われます。日常遭遇する例として、常染色体性劣性型の網膜色素変性症、白子症、膠様滴状角膜変性症、各種の代謝異常による眼の異常があげられます。

図7 メンデルの法則に従って分離する形質の分離の仕方

2) 常染色体性優性遺伝の場合

通常、優性遺伝の場合は病者の殆んどはヘテロ接合体(Aa)と考えてよく(ホモ接合体のAAが生れるためには両親共に同一疾患でなければならないので、この様な組合せはめったにないからです)、またこの場合の配偶者の多くは正常と考えてよいので、子供に発症する率は理論的に50%となります(図7-B)。優性遺伝形式をとる先天白内障や網膜芽細胞腫の一部、顆粒状角膜変性症、無虹彩、マルファン症候群による水晶体偏位等があげられます。

3) 伴性遺伝の場合

これはX染色体上に存在する遺伝子によるもので、色覚異常、眼底白子や網膜分離症等があげられます。ここでは日常よく遭遇する色覚異常について出現の仕方を述べます。

C-1 父親が色覚異常の時

C-2 両親正常で男児に出る場合の最も多い例

C-3 女兒に色覚異常が出る例の組合せ

図8 染色体上に存在する遺伝子の分離の仕方(色覚異常で比較的好く遭遇する例について)

図8, C-1は父親が色覚異常で母親は保因者でない正常な場合の組合わせで、男児は全員正常、女児は全員保因者となります。

C-2は父親は正常、母親が保因者の場合で、男児の1/2が色覚異常、女児の1/2が保因者となります。通常この様な例が多くみられます。

C-3は父親異常、母親は保因者で、女児に異常者が出る組合わせです。女児の1/2が保因者で、1/2が異常、また、男児の1/2が異常となります。この他の組合わせとして母親が色覚異常の場合があり、男児の全員に異常、女児には保

因者が生まれますが、第1と第2色覚異常の遺伝子座位が異なるので、父方、母方の色覚異常の種類が異なる時は女児の発現はもっと少なくなります。また第1と第2の異常遺伝子を同時に持った男児の発症は第2の方が第1より優性で、第2が出現するとされていますが、この様な例は極めてめずらしく少ないので、実際に遭遇したらぜひどのような分離の仕方をしているか確かめて報告していただきたいと思います。

我国の色覚異常の率は男性が約5%, 女性0.25%位で、第1(P, PA)と第2(D, DA)は1対3.2~3.5の割合で第2色覚異常の方が多く出現します。

4) 遺伝形式を乱す要因

以上に示した分離比は多くの場合、次の様な要因が働き、理論通りでない場合が多く、ヒトの遺伝を複雑にしています。

a. 浸透度 (penetrance): 遺伝子の発現が不規則な場合。病遺伝子を持っていても一生発現しないで終る。この様な場合でも子孫に病遺伝子は伝わるので一代とんで出たりすることがあります。

b. 致死効果 (lethal effect): 有害遺伝子を持つ為に、生存することができない。このような場合は分離比が期待より少なくなってしまう。

c. 表現度 (expressivity): 表現される形質の違いを言い、疾患の程度の軽い重いを言う。軽いと病院に来ない。本人も異常に気付かない場合がある。

d. 発症年齢 (age of onset): 生れつき異常の場合もあるが、疾患によってはある程度の年齢になって初めて出現して来る。

e. 性別による発症の違い (sex-influenced inheritance): X染色体によらないで、男女によって病者率が異なるもの。

f. 表現型模写 (phenocopy): 遺伝性の疾患と同じ症状を示すが、遺伝性でないもの(例 風疹白内障)。

Ⅶ. 近親婚

昔の日本は文明国の中では近親婚の多い国(いとこ結婚の率5~6%)でしたが、ここ30年の間

に急速に減少し、最近では0.1%~0.2%位⁷⁻⁹⁾まで減少しました。近親婚がいけないと言うのは、共通の祖先を共有することで、劣性遺伝子がホモになる率が高くなるからです。事実、盲学校での各疾患毎の両親の近親婚率をとってみると表3¹⁰⁾に示すように白子、網膜色素変性症等劣性遺伝である疾患の近親婚率が高いことが判ります。それに対して優性遺伝である無虹彩や網膜芽細胞腫の近親婚率は一般のそれと変わりません。

表3 全国の盲学校生徒の失明原因別にみた
両親のいとこ結婚率

(1959, 1964年全国盲学校調査)

疾 患 名	いとこ婚	総 数	%
牛 眼	178	831	21.1
白 子	106	232	45.7
小眼球	123	1275	9.6
先天白内障	318	1487	21.4
網膜色素変性症	286	771	37.1
視神経萎縮	129	721	17.9
網膜芽細胞腫	0	51	0
無虹彩	2	36	5.6
後天性	249	3378	7.4

(両親共に正常で同胞の情報が確認された家系を使用)

VIII. 多因子遺伝

病気の発現に複数の遺伝子と環境要因が複雑に関与しているもので、疾病への罹りやすさの分布を考えて、ある域値(しきい)を超えると発病すると言うものです。多因子遺伝病の範ちゅうに入るものとして、多くの先天奇形、体質性と言われる疾患などがあります。-3D前後の近視の屈折要素の解析から、中等度の近視は多因子遺伝によるのではないかと考えられています^{11), 12)}。

IX. 遺伝的異質性

先天性であっても風疹白内障の様な発生時の障害が原因で遺伝性でない場合があります。また同じ疾患でもそれぞれ遺伝形式が異なり、常染色体性優性のもの、劣性遺伝のもの、X染色体性の遺伝の場合があります。これを遺伝的異質性といい、先天白内障、網膜色素変性症の

ような疾患で知られており、またその率も推定されています¹³⁾。

X. 斜視の遺伝に関する研究の現状

斜視は外見的には眼位のずれを症状としますが、その成因は極めて複雑です。研究にあたっては明瞭に他の原因によって生じたものは区別しなければなりません。斜視の遺伝に関する報告は古くから数多くありますが、現在に至るまで明確な遺伝様式、遺伝子頻度等が判っている訳ではありません。

調節性内斜視の中の定型的調節性内斜視(屈折性内斜視)は、斜視をもたらす要因となる遠視が遺伝するとみられています¹³⁾。

微小角斜視(Microtropia)については単純な遺伝形式によるものではなく、むしろ多くの独立した要因によって起ると考察しています¹⁴⁾。

間歇性外斜視は遺伝関係ありと言う報告がなされており¹⁵⁻¹⁷⁾、本邦では患者の36%に遺伝関係が認められた報告があります¹⁸⁾。

また交代性上斜位について222名中10家系の分析から本症には遺伝性、非遺伝性があり、その遺伝形式は不完全浸透を伴う優性遺伝形式をとると報告されています¹⁹⁾。

デュアン症候群は外国では家族内発症の報告が見られます¹³⁾が、本邦では72例の報告中家族内発症が見られたのは2例(2.9%)で残りは散发例であったと報告されています²⁰⁾。

斜視の遺伝における基本問題は神経系がおかされるとするなら外胚葉性の欠陥を示すことになり、眼筋、チェックリガメントやテノン囊の異常とすると中胚葉性の欠陥を示すことになります。これらが全て遺伝性とは限らず、胎生期における何らかの外的要因による場合も考えられます。また斜視患者の家族に眼振、精神発達遅延、脳性麻痺等の神経系の異常を指摘する報告があることから、単純に解決できる問題ではなく、高位中枢、連絡路、神経、外眼筋等の様々な角度からの研究が必要と言えます。

IX. ま と め

遺伝子の本体はDNA(デオキシリボ核酸)であり、その中の4個の塩基が情報を伝える暗号

となり、20種のアミノ酸を指定する。このアミノ酸がいくつどの様に並ぶかで、タンパク質の種類が決まる。このDNAは複製されて細胞分裂によって細胞の増殖分化が起り様々な組織共有となり一個体として維持され、さらに子孫に遺伝情報を伝えるという重要な役割を荷なっている。現在我々が持っている疾患の多くはDNAの複製のあやまりによる突然変異や、染色体の異常によるものである。本書では基礎的な遺伝のしくみについて解説し、日常よく遭遇する眼疾患を例にとりながら遺伝の分離の仕方を説明した。しかしヒトの遺伝のしくみは複雑でその解明にはまだほど遠く、斜視の遺伝に関しても今後の研究が必要である事を述べた。

稿を終えるにあたり、ご校閲を賜った中島章教授に深謝致します。

尚本文は60年4月14日、日本視能訓練士協会講演会において公演したものである。

参考文献

- 1) Brown, D.D.: 丸山工作訳: 別冊サイエンス「遺伝子操作」日本経済新聞社, p. 32, 1978.
- 2) Sandberg, A.A.: The Chromosome in human Cancer and Leukemia. p. 72, Elsevier, 1980.
- 3) Sparkes, R.S. et al.: Human Gene Mapping 7, Cytogenetics and Cell Genetics, 37, 1984.
- 4) McKusick, V.A.: Menderian Inheritance in Man. 6th ed., Johns Hopkins Univ. Press Baltimore and London, 1983.
- 5) 松永 英: 遺伝疫学をめぐる諸問題, 人類遺伝学雑誌 8: 270~273, 1963.
- 6) 遺伝相談ガイドブック: 厚生省心身障害研究, S. 57年度報告, p. 61, 1983.
- 7) Imaizumi Y. et al.: Inbreeding in Japan, Results of a Nation-Wide Study. Jpn. J. Human Genet. 20, 90~107, 1975.
- 8) Hosoda. Y. et al.: A research of consanguinity in Japanese young couples. Jpn. J. Human Genet. 28, 205~207, 1983.

- 9) 今泉洋子: わが国における最近の近親婚率について, 第29回日本人類遺伝学会要旨, 人類遺伝学雑誌, 30, 1985.
- 10) 中島 章: 失明予防と眼遺伝, 日眼会誌, 86: 1834~1858, 1982.
- 11) 中島 章: 量的形質としての屈折要素, 日眼会誌 72: 2059~2082, 1968.
- 12) 小川昭彦 他: 中等度近視, 強度近視, 軽度近視による網膜脈絡膜萎縮の集団遺伝学的解析, 日眼会誌, 85: 1006~1008, 1981.
- 13) François, J.: Heredity in Ophthalmology. The C.U. Mosby company, St. Louis, p. 247~251, 255~269, 1961.
- 14) Contolino, S.J. et al.: Heredity in microtropia. Arch. Ophthalmol. 81: 753~757, 1969.
- 15) Dunlap, E.A. et al.: Surgical Management of Intermittent Exotropia. Am. Orthopt. J., 13: 20~33, 1963.
- 16) Burian, H.M.: The Surgical Management of Exdeviation, Am. J. Ophthalmol., 59: 603, 1965.
- 17) Holland, G.: Intermittent Exotropia. The First Congress of the International Strabismological Association, Henry Kimpton, p. 119, 1971.
- 18) 大川 忠 他: 間歇性斜視の研究, 日眼会誌, 26: 593~602, 1975.
- 19) 久保田伸枝: 交代性斜位に関する研究 第5報, 交代性上斜位の遺伝について, 日眼会誌, 72: 368~373, 1968.
- 20) 上林 茂: 先天性眼筋異常(Stilling-Turk-Duane's Syndrome)の1家系, 臨眼 21: 507~512, 1967.

参考図書

- 1) 松永 英: 遺伝と人間 培風館, 1984.
- 2) 三田 隆: 遺伝子をさぐる 新臨床医学文庫 313 金原出版, 1985.
- 3) 田中克己・今泉洋子: 日本人の遺伝 培風館, 1983.
- 4) 大倉興司 編: 医師のための臨床遺伝学 日本医事新報社, 1984.
- 5) 山村雄一 監修: 遺伝子工学と細胞融合 医科学講演1 中山書店, 1983.
- 6) 柳瀬敏幸: 病気の遺伝学 金原出版, 1981.