

性染色体の低頻度モザイク

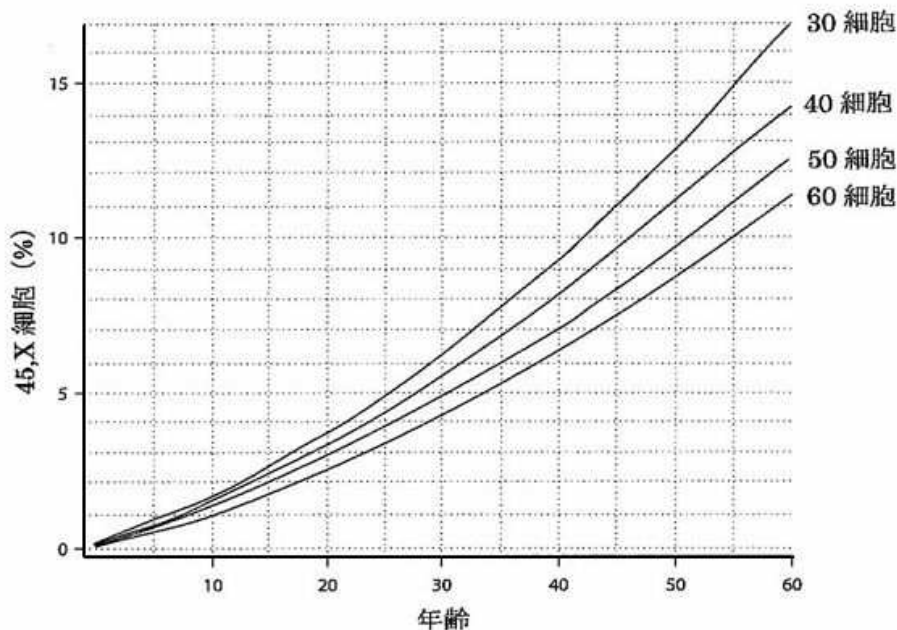


図1. 0~60歳女性の末梢血リンパ球短期培養で30, 40, 50, 60細胞を染色体分析したときの45,X細胞の頻度の99パーセンタイルを示します (Russell et al., 2007)。45,X細胞の数が曲線より下ならば生理的現象で、上ならば生理的現象と本当のモザイクの両方の可能性があります。

女性(46,XX)は加齢と共にX染色体を失った45,X細胞が増える傾向があります。Turner症候群に多い45,X/46,XXモザイクと似ていますが、その解釈・処置が全く違うので注意が必要です。生理的な現象で、低身長・反復流産・不妊・早期閉経などとは関係がありません。この現象を「X染色体の低頻度モザイク」と呼びます。

図1は各年齢の女性100人づつを45,X細胞の頻度に従って下から上に並べ、99番目の値(99パーセンタイル)をつないで曲線にしたものです (Russell et al., 2007)。45,X細胞の頻度が曲線より上にあれば、本当のモザイクの可能性がります。25歳の女性で30細胞を分析し45,Xを2細胞(6.7%)に認めたら、99パーセンタイル(5%)より上にあるので、その可能性があります。35歳の女性で30細胞中2細胞が45,Xなら、99パーセンタイル(8%)より下なので生理的現象です。

1. 成人X染色体の低頻度モザイク

成人のX染色体低頻度モザイクは問題になり易

いので、解説します。1985年以前には、反復流産の既往歴を持つ夫妻(殊に妻)に正常細胞に混じって性染色体数の異常を10%以下に認めたとする報告が多数ありました。間隔を置いて培養するとモザイクの頻度が変わるのが特徴で、リンパ球の不安定性を表わすものと思われます。

1987年以降の論文では、成人男女の一部では流産歴とは関係なくリンパ球の性染色体数の異常を低頻度に認めるとするのが定説です。Horsman et al. (1987)は反復流産の既往のある18~48歳の女性103人中の17人(16%)にX染色体の2~10%のモザイクを認め、そのうち8人で皮膚の線維芽細胞を培養してモザイクの無いことを証明しています。107人全体ではXの数の異常を持つ細胞の頻度は1.64%で、年齢をマッチさせたコントロールの1.78%と差がありません。

45,Xの卵母細胞のX染色体は第1減数分裂で対合する相手がないので、その後のステップに進めないと推定されます。Xの低頻度モザイクでは性腺に45,Xの細胞を含むことはないと思われませんが、仮に

あるとしても、この理由で受精に関係することはありません。

例：反覆流産の夫妻で末梢血リンパ球 30 細胞の染色体を分析して、妻（35 歳）が次の核型でした。

46,XX	27 細胞
45,X	2 細胞
47,XXX	1 細胞

例：反覆流産の既往歴のある 35 歳の女性

46,XX	18 細胞
45,X	2 細胞

X染色体の低頻度モザイクで、反覆流産とは関係ないと考えられます。「性染色体の低頻度モザイク」は生殖年齢の男女のリンパ球に普通にみられる現象で、生理的現象だと考えてよいと思われまふ。そう考えれば、47,XXY 男性不妊でもこの現象にぶつかることが理解できます。次に述べるのはその例です。

例：Klinefelter 症候群の 60 歳男性の染色体を分析して、次の結果を得ました。

47,XXY	27 細胞
46,XX	1 細胞
46,XY	2 細胞

47,XXY 男性が Y を失うことによって 46,XX を生じ、X を失うことによって 46,XY を生じたもので、「性染色体の低頻度モザイク」です。したがって 47,XXY と考えて差支えなく、追加染色体分析をする必要は

ありません。

2. 加齢

女性は加齢によって末梢血 T リンパ球の短期培養標本で X 染色体を失った 45,X 細胞が増え、男性は Y を失った 45,X 細胞が増える傾向があります。

例：75 歳の女性

46,XX	16 細胞
45,X	4 細胞

3. 組織による違い

白血病・前白血病の男性の骨髄では加齢と共に Y を失った細胞が増える傾向があります (Pierre and Hoagland, 1972)。骨髄異形成症候群の 82 歳の男性で骨髄細胞が 46,XX で、末梢血は 46,XX/47,XXY モザイク、皮膚線維芽細胞が 47,XXY/48,XXY,+8 モザイクだった例があります。この男性は本来 47,XXY/48,XXY,+8 モザイクであったものが末梢血リンパ球で +8 ラインを失い、高齢と骨髄異形成によって骨髄で Y を失って女性核型を呈したものと考えられます。男性とは違って、女性の白血病の骨髄では X を失った細胞はほとんど認められません。

皮膚線維芽細胞では原則として性染色体の喪失はありません。

表 1. 45,X 細胞または 47,XXX 細胞を持つ成人女性の頻度 (Nowinski et al., 1990)

	分析した人数	45,X 細胞 (%)	47,XXX 細胞 (%)
< 23 歳	538	1.7	0
23~34 歳	577	5.2	4.0
35~44 歳	123	9.8	8.9
> 44 歳	14	21.4	14.1
計	1,252	4.4	2.9

4. 低身長女兒と 45,X モザイク

一般にモザイクの頻度が 20% 以下の場合には表現型に影響しません。この原則を性染色体に適用すると、低身長を主訴として染色体分析をした女兒で 20 細胞中 4 細胞に 45,X 核型を認めても 45,X 細胞が低身長の原因とは考えられません。思春期前の小児で

X 染色体を失った細胞を認めることは少ないので、このようなことは殆どないと思われまふが。

これとは逆に、表現型正常の成人女性でリンパ球 30 細胞中 2 細胞に +21 を見たらモザイク・トリソミー 21 を疑い、他の組織 (皮膚の線維芽細胞) の染色体分析をすべきです。モザイクに関係する染色体

が次世代に伝わる種類 (+21) か、伝わらない種類 (45,X; XXX; XXY; XYY) かで、考え方と処置が違うことを反映するものです。

5. カウントする細胞数

45,X のモザイクを疑って 20 細胞をカウントして 45,X がひとつもなかったら、そこでカウントをやめて報告します。45,X がひとつでもあったら、10 細胞を追加してカウントし、合計 30 細胞になったところで判定します (Wiktor et al., 2009)。

6. 報告書

45,X 細胞を認めたときの報告書作成上の注意を記載します。

1) 45,X 細胞が図 1 の値以内なら、生理的現象として説明します。このような場合には、不安を引き起こすことを避けるために 45,X 細胞を除外して報告することも許されると思われます。検査依頼書の依頼理由の欄に「低身長」と書いてあるのに引きずられて、生理的 X 染色体モザイクが異常表現型の原因だなどと書かないでください。医師が報告書を真に受けて、不必要な検査、不適切な治療に走る危険があります。

2) 図 1 の値を超えていれば ①生理的現象、②本当のモザイク、のどちらの可能性もあります。②本当のモザイクでも、表現型に関係するとは限りません。表現型に関係するにはモザイクのラインが少なくとも 20%あることが必要です。20%以下ならば表現型と関係がないことを説明すべきです。

その上で a) リンパ球の再培養による分析、b) 皮膚繊維芽細胞の培養による分析、などの手段があることを記載します。a) 再検査ではリンパ球の不安

定性のためにモザイクを検出する時としない時とがあり、検出しないときは正常変異の可能性が大きいと云えます。b) 皮膚繊維芽細胞の分析は正常変異と本当のモザイクを見分ける決定的な方法ですが、皮膚を採取する負担と、それによるモザイクの診断確定 (または否定) の利益とを秤にかける必要があります。

文献

- Horsman DE, Dill FJ, McGillivray BC, Kalousek DK: X chromosome aneuploidy in lymphocyte cultures from women with recurrent spontaneous abortions. *Am J Med Genet* 28:981-987, 1987.
- Nowinski GP, Van Dyke DL, Tilley BC, Jacobsen G, Babu VR, Worsham MJ, Wilson GN, Weiss L: The frequency of aneuploidy in cultured lymphocytes is correlated with age and gender but not with reproductive history. *Am J Hum Genet* 46:1101-1111, 1990.
- Pierre RV, Hoagland HC: Age-associated aneuploidy: Loss of Y chromosome from human bone marrow cells with aging. *Cancer* 30:889-894, 1972.
- Russell LM, Strike P, Browne CE, Jacobs PA: X chromosome loss and ageing. *Cytogenet Genome Res* 116:181-185, 2007.
- Wiktor AE, Bender G, Van Dyke: Identification of sex chromosome mosaicism: Is analysis of 20 metaphase cells sufficient? *Am J Med Genet A* 149A:257-259, 2009.

梶井 [2011 年 1 月 21 日 : 改訂]