

均衡型相互転座

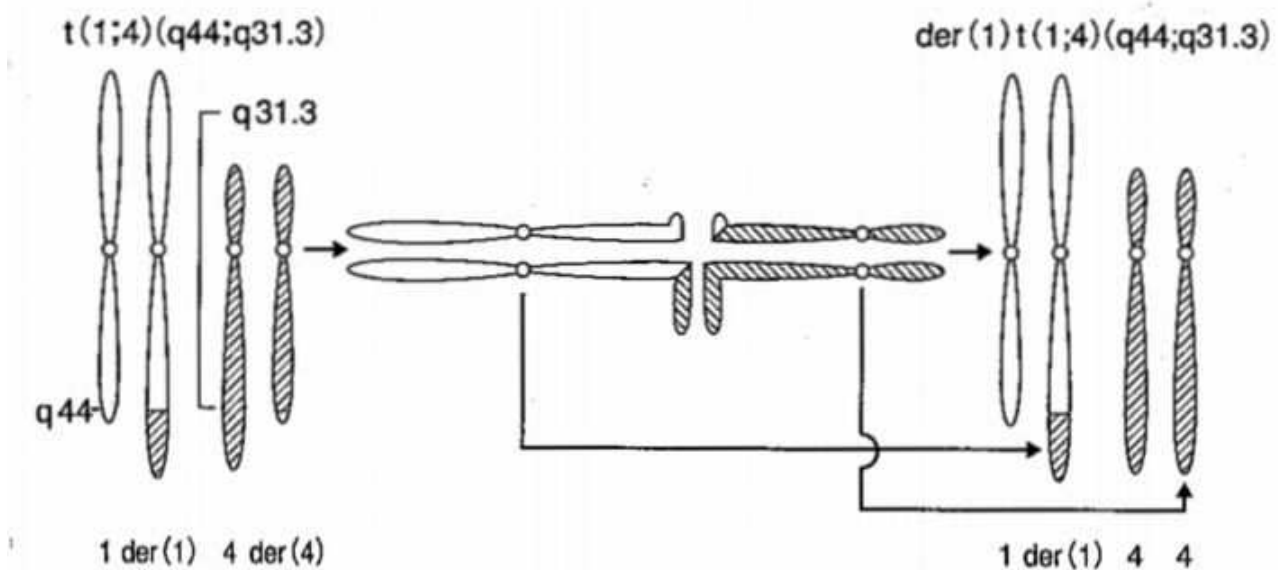


図1. 均衡型転座保因者（左）の隣接-1分離（中央）により生じた不均衡型転座（右）

均衡型相互転座（balanced reciprocal translocation; t）は一般集団 400 人に 1 人の割合で発生し、その構造は切断点が二ヶ所だけで単純です。しかし、その保因者の減数分裂で派生する組み合わせは 16 種に達し、複雑です。

1. 発見の契機

- 1) 不妊の夫婦の染色体検査。
- 2) 反復流産の夫婦の染色体検査。
- 3) 出生前診断。
- 4) 均衡型転座家系メンバーの検査。
- 5) 子が不均衡型相互転座を持つので両親を染色体分析し、親に均衡型転座を発見。
- 6) 多発奇形・知的障害のため検査して *de novo*（新生）相互転座を発見。転座切断点かまたは切断点から離れたところに、顕微鏡で見えない微細欠失があることが多い（Gribble et al., 2005）。
- 7) 他の目的で検査して、偶然に発見。

2. 転座保因者から不均衡型の子の産まれる確率

1) 不均衡型転座の児を契機として発見

次子が不均衡型転座で生まれる確率は 19% で（Youngs et al., 2004）、ほぼ同数が自然流産します。均衡型転座が発端者なら、次子が不均衡型転座の確率は 2.9% です。残りの児は均衡型転座と正常核型が

1:1 の割合で、どちらも表現型は正常です。

均衡型転座保因者から生ずる 16 種の配偶子のうち、受精して出生に至る可能性のあるのは 9 種です（表 1）。生まれる不均衡型相互転座のうちわけは、隣接-1 分離 71%、3:1 分離による三次トリソミーまたはモノソミー 22%、相互交換トリソミー 2.5%、隣接-2 分離 4% です（Cohen et al., 1994）。

隣接-1 分離・隣接-2 分離では、転座に関与する 2 種の派生染色体（derivative chromosomes; der）の 1 種を受け継ぐ形をとります（図 3）。片方の染色体の部分トリソミー（重複：duplication）、他方の染色体の部分モノソミー（欠失：deficiency）の組み合わせです。

均衡型転座保因者が妊娠して 16 週まで維持できたら、羊水細胞の染色体分析をするのが理論的に適当だと思われます。胎児が均衡型転座なら表現型は異常ありませんが、次の世代でまた出生前診断を受ける必要が生じます。

2) 不妊・無精子症・反復流産を契機として発見
反復流産では、次の妊娠がまた反復流産に終わる可能性は常にあります。他方、親が転座保因者でも、その受精により生ずる接合子のほぼ半分は正常核型か均衡型転座で、表現型正常の生児を得る可能性があります。生児が無く母年齢も高くなければ、流産

を覚悟で妊娠し、16週まで維持できたら羊水分析を受けるのが理論的に適当だと思います。

均衡型相互転座による不妊でも、2006年から日本産科婦人科学会による承認を経て卵の顕微授精、胚細胞のFISH分析による着床前診断、胚の子宮内移植の一連の生殖補助医療ができるようになりました。

家系によっては反復流産を繰り返し、生児を得られないこともあります。相同染色体間の全腕転座で

は配偶子は常に不均衡型になるので、生児を得ることは不可能です。不妊を契機として均衡型転座を発見したときは、転座したセグメントが大きいために子の不均衡の度合いが大きくて出生に至らなかったと思われます。無・乏精子症を契機として夫に均衡型転座を発見したら、転座のために減数分裂が途中で止まり、進行しなかったと考えます。

表1. 均衡型相互転座保因者から出生する可能性のある核型 (図3)

減数分裂での分離	子の核型	種類	染色体数	表現型
2:2分離	交互分離	正常	46	正常
	隣接-1分離	不均衡型	46	正常
	隣接-2分離	不均衡型	46	異常
	隣接-2分離	不均衡型	46	異常
3:1分離	三次トリソミー	不均衡型	47	異常
	三次モノソミー	不均衡型	45	異常
	相互交換トリソミー	不均衡型	47	異常

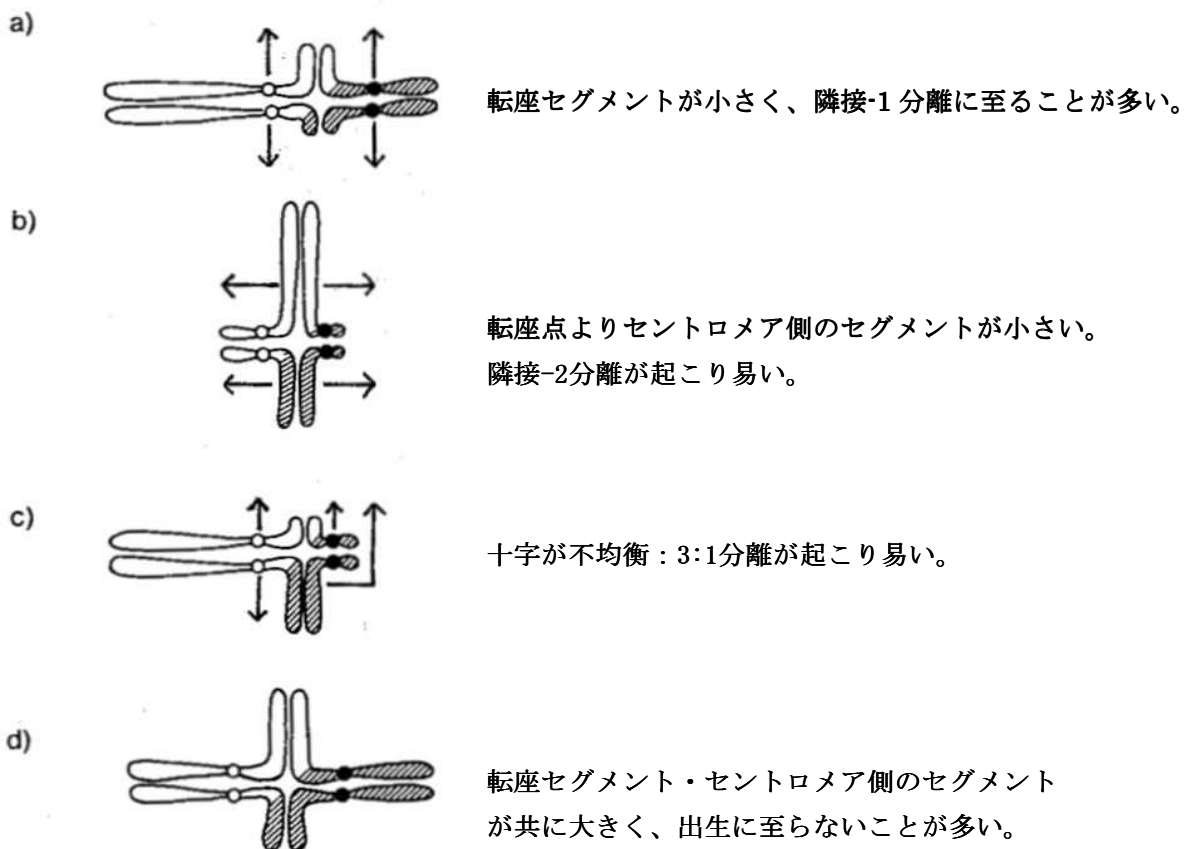


図2. 転座保因者の第一減数分裂での四価染色体の形から推定した分離形式

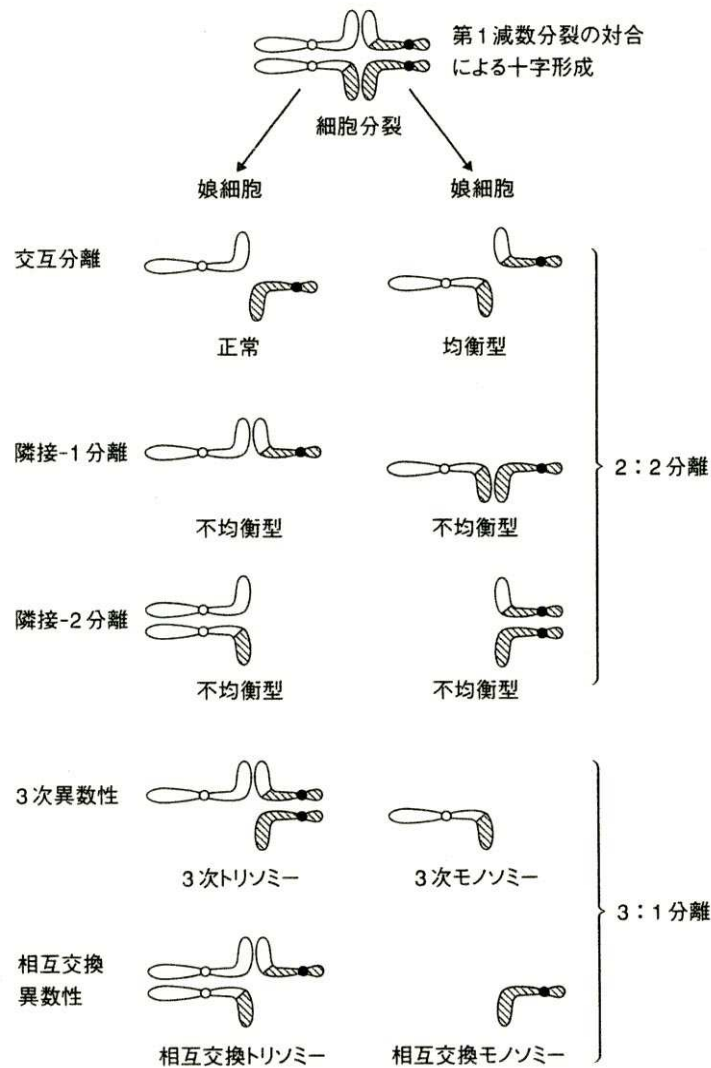


図3. 相互転座保因者の減数分裂での分離形式

3) 転座セグメントの大きさ

小さいほど不均衡型の児でも生存する可能性が高くなります。隣接-1分離では派生染色体は2種類あり、どちらも転座染色体の部分モノソミーと転座相手の染色体の部分トリソミーになります(図3)。部分モノソミー・部分トリソミーのそれぞれについて大きさ・部位によって表現型に与える影響を推定し、合算します。表現型に対する影響はモノソミー:トリソミーはほぼ2:1です。部分トリソミー・部分モノソミーは互いに表現型に対して相補的に働くので、それぞれ単独のときよりも表現型は軽くなるという説もあります。

常染色体全部(1-22番)を横に並べてつないだ長さをハプロイド常染色体長(haploid autosomal length; HAL)と呼びます[14b 染色体の尺度]。HALの2%の欠失(部分モノソミー)、4%の過剰(部分トリソミー)をつないだ直線とx軸、y軸で囲む三角形の中であれば、出生する可能性が大きい(Cohen et al., 1994)。ちなみに9番染色体のHALは4.8%、13番は3.74%、21番は1.9%です。

図1のt(1;4)(q44;q31.3)均衡型転座保因者の隣接-1分離からは:

- 1) 1q44-qter モノソミー+4q31.3-qter トリソミー
- 2) 1q44-qter トリソミー+4q31.3-qter モノソミー

の2種の子ができます。1q44-qter は1番染色体長腕末端のバンドなので、トリソミーでもモノソミーでも生存に差し支えありません。4番染色体はHALの6.3%を占めますが、1q44-qter は4番染色体の18%なのでHALの1.14%に相当します。トリソミーでもモノソミーでも生存できます。

以上を総合して、転座発見の契機が不均衡型転座の生児>出生前診断>自然流産>反復流産>不妊の順に次の妊娠で不均衡型転座を持つ児の生まれる確率が高く、不均衡断片が小さい方が高いと言えます。均衡型相互転座を持つ親から不均衡型転座の子が生まれる確率については、[03ab 不均衡型転座の子が生まれる確率]をご参照ください。

3. 四価染色体の形から予想される分離形式 (図2)

生児では交互分離による正常・均衡型転座核型が大部分を占め、残りは四価染色体の形から推定できる分離形式による不均衡型です。同じ家系の転座保因者から生まれる子(複数)の99%~100%は同じ不均衡型核型で、分離形式の違う複数の不均衡型転座の子が生まれるのは例外的です(Scriver et al., 1998.)。相互転座保因者の配偶子(精子、卵)の分析では、4:0分離以外のあらゆる分離形式が見られません。配偶子形成後に受精、発生、胎生期、の各時期を経て出生に至るまでに、淘汰を経るのだと思われます。

4. 文献検索

t(11;22)(q23;q11) 転座などの頻度の多い転座やt(4;8)(p16.1;p23.1) 転座は繰り返して起こるので、臨床細胞遺伝学の成書に記載があります。しかし相互転座の大部分は稀で種類も多く、記載がありません。染色体バンドの総数が500でランダムに切断・再結合が起きるとすると250,000種の転座があることとなります。t(11;22)やt(4;8)以外の転座を複数の家系で経験したら、遠い先祖でつながっている可能性が大です。

5. 表現型異常を伴う均衡型転座

多発奇形・知的障害のために染色体分析をして均衡型転座だったら、転座切断点に接するかまたは離

れて微細な欠失・挿入・重複・逆位などがある可能性があります(Gribble et al., 2005)。両親の染色体は正常で、児の転座は*de novo* (新生)です [03d *de novo* 均衡型構造異常と表現型異常]。このような不均衡の多くは通常の染色体分析では検出できませんが、少なくともその可能性を考えて転座切断点を再検討すべきです。

6. 染色体カウンセリング

[03aa 相互転座の染色体カウンセリング]をご参照ください。

文献

- Cohen O, Cans C, Mermet MA, Demogeot J, Jalbert P: Viability thresholds for partial trisomies and monosomies. A study of 1,159 viable unbalanced reciprocal translocations. *Hum Genet* 93:188-194, 1994.
- Gribble SM, Prigmore E, Burford DC, Porter KM, Ng BL, Douglas EJ, Fiegler H, Carr P, Kalaitzopoulos D, Clegg S, Sandstrom R, Temple IK, Youings SA, Thomas NS, Dennis NR, Jacobs PA, Crolla JA, Carter NP: The complex nature of constitutional *de novo* apparently balanced translocations in patients presenting with abnormal phenotypes. *J Med Genet* 42:8-16, 2005.
- Scriver PN, Handyside AH, Mackie Oglivie CM: Chromosome translocations, segregation modes, and strategies for preimplantation genetic diagnosis. *Prenat Diagn* 18:1437-1449, 1998.
- Youings S, Ellis K, Ennis S, Barber J, Jacobs P: A study of reciprocal translocations and inversions detected by light microscopy with special reference to origin, segregation, and recurrent abnormalities. *Am J Med Genet A* 126A:46-60, 2004.

梶井 [2010年8月6日:改訂]