

## 不均衡型転座の子の産まれる確率

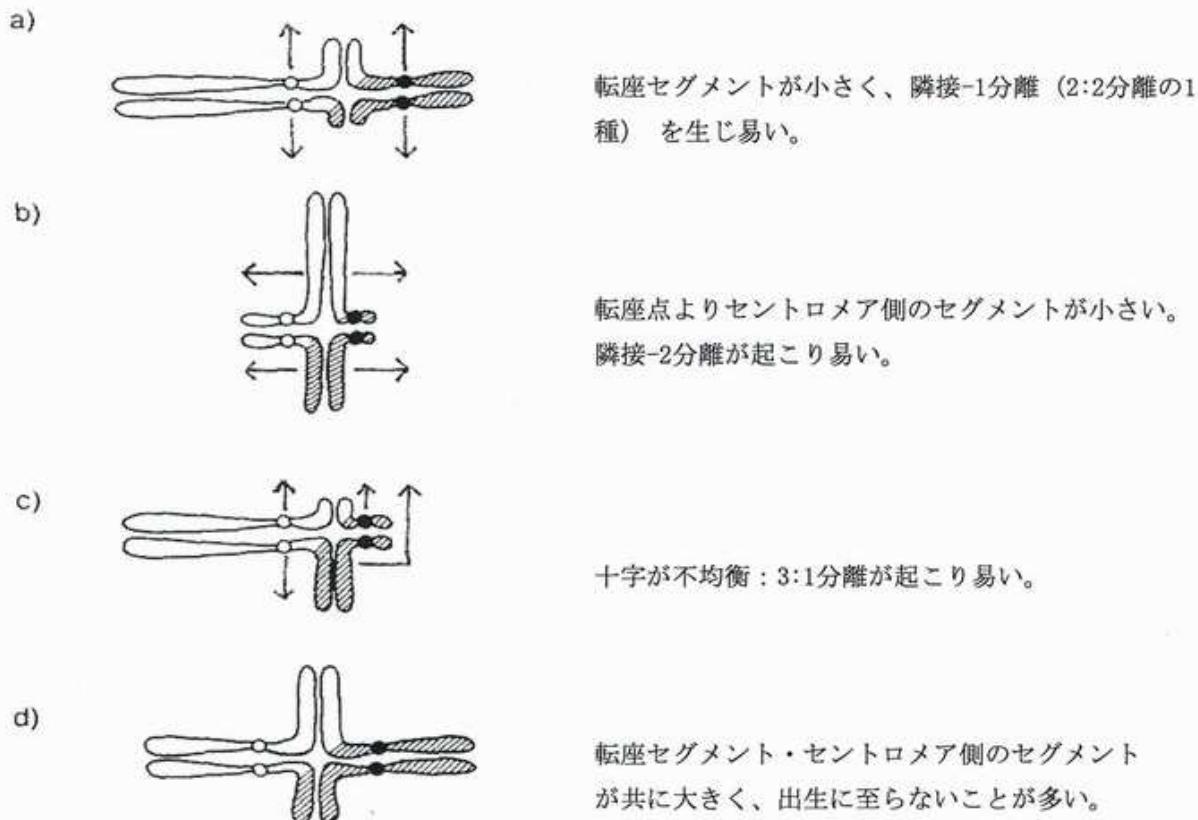


図 1. 均衡型相互転座保因者の四価染色体の形から推定した分離形式。

[03a 均衡型相互転座]、[03c 不均衡型相互転座]を読んでから、この項を読んでください。

親の片方が均衡型相互転座を持っていて、不均衡型転座を持って生まれる子が全妊娠（流産・死産・周産期死亡・生産を含む）中に占める割合は：

20%~	きわめてハイリスク
10%~20%	ハイリスク
5%~10%	中程度リスク
~5%	低リスク
-	リスクなし

### 1. 両親の染色体分析

不均衡型相互転座を持つ児をみつけたら、両親の染色体分析をすべきです。親のどちらかが均衡型相互転座を持つ率は 82% です。両親がどちらも染色体正常なら児の転座は *de novo* (新生) で、次の子が不均衡型転座を持つ心配はありません。親が転座

保因者なら、1) 転座断片の由来と切断点を同定でき、2) 親が相互転座保因者であることを知って、染色体カウンセリングに欠くことのできない情報が得られます。わが国で不均衡型相互転座の児の両親の染色体分析がされるのは 10%前後に過ぎないと言われていますが、これは染色体カウンセリング体制の不備を示すものです。

不均衡型相互転座を持つ児が生まれて両親を分析し、親のどちらかが均衡型転座の保因者だったら、次の（流産その他も含めた）妊娠で同じ不均衡型転座の子が生まれる可能性は 19%です。均衡型相互転座の子が発端者なら 3%です。

### 2. 四価染色体の作図（図 1）

均衡型相互転座保因者の第一減数分裂の対合期にできる四価染色体をスケッチします。転座断片の大きさ、起きやすい染色体分離形式を理解できるので、必ずスケッチしてください。番号の小さい正常

染色体を左上に、番号の大きい方の正常染色体を右下に書き、転座染色体は左下、右上に書きます。

### 3. ハプロイド常染色体長 (%HAL)

22 本の常染色体を一本に並べた長さを *haploid autosomal length (HAL)* と呼び、転座断片の長さを HAL で割って%で表したもの %HAL と呼びます [14b 染色体の尺度 を参照]。産まれてきた不均衡型相互転座の児を多数集め、横軸を部分モノソミー（欠失）、縦軸を部分トリソミー（重複）として書き込むと、部分モノソミー2%、部分トリソミー4%を結んでできた三角形の中に 96% が入ります (Cohen et al., 1994)。言い換えると、想定する不均衡型相互転座の部分トリソミー・部分モノソミーがこの三角形の外にあれば、産まれてくる可能性はないと考えて差し支えありません (図 2)。

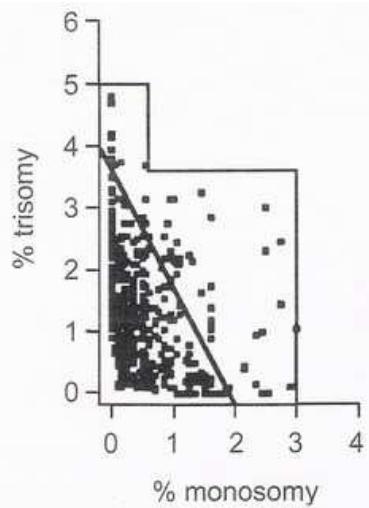


図 2. 不均衡型相互転座を持って産まれた 1,159 例の部分トリソミー・部分モノソミー断片の分布。部分モノソミー2%、部分トリソミー4%を結ぶ線で作る三角形の中に 96% が入ります。

### 4. Schinzel のカタログ

2001 年までの文献から集めた不均衡型染色体異常の症例を染色体の領域別に配列したカタログです (Schinzel, 2001)。予想される不均衡型転座の部分モノソミーと部分トリソミーを別々に検索し、どちらも載っていれば生存可能だと判定します。部分モノソミーと部分トリソミーの組み合わせによる転座がそのまま載っていれば生存はより確実にな

りますが、そのような組み合わせは少数です。

### 5. Stengel-Rutkowski 法

不均衡型転座で生まれた児の 1120 家系で不均衡転座断片を解析した結果に基づいて、全妊娠（流産、死産、早期死亡を含む）中で不均衡型転座を持って生まれる児の確率を計算する方法です。原著は Stengel-Rutkowski et al. (1988) が出版したモノグラフですが、絶版になっていて入手できません。紹介記事としては Stene and Stengel-Rutkowski (1988)、Midro et al. (1992) があり、読者が入手しやすい本としては、Gardner and Sutherland (2004) があります。Stengel-Rutkowski 法と類似の方法としてインターネット上のサイトで HC Forum (Cohen et al., 2001) がありますが、今は閉鎖していてアクセスできません。Cohen et al. (1994) の HAL によって判定する方法では染色体をすべて均一のものとして扱っていますが、遺伝子の多い領域と少ない領域、生存に重要な遺伝子のある領域とそうでない領域があり、均一ではありません。Stengel-Rutkowski 法は不均一を計算に入れた方法で、その点では Cohen 法より優れています。問題は、解にたどりつくまでの過程が複雑で、そのためのバイアスが加わる可能性があることです。

#### 1) Single-segment imbalances

相互転座に関する二つの染色体断片の片方が小さくて（切断点が末端に近くて）不均衡型転座の児の生存に影響せず、大きい断片によって生存が決まるときは *single-segment imbalance* と呼びます。児の生存に影響しない断片の大きさは染色体とその腕（短腕・長腕）によって違い、400 バンドレベルの核板では表 1 のようになります。

*Single-segment imbalances* を集めて大きい断片の領域ごとに分類して、隣接-1 分離 (Gardner and Sutherland, 2004 の Table 4-4)、隣接-2 分離 (Table 4-5) に分けて表示してあります。

図 3 a の 46,XX,t(1;4)(q44;q31.3) 均衡型転座保因者を使って説明します。1qter-q44 の小さい断片と 4qter-q31.3 のやや大きい断片の相互転座で、四価染色体の形から不均衡型転座の形成は隣接-1 分離によると予想されます。上の表に従って 1qter-q44

断片は末端の1バンド以内にあり不均衡型になっても児の生存に影響しないので、single-segment imbalance です。4 qter-q31.3 が不均衡になって生

まれるリスクだけを知れば足りるので、Table 4-4 の 4qter-q21-34 を参照して、 $0.8\% \pm 0.8\%$  (S.D.) です。

表1. 児の生存に影響しない断片の大きさ

末端の 1/2 バンド：	17p, 21q, 22q
末端の 1 バンド：	3p, 4p, 7p, 8p, 9p, 12p, 20p; 1q, 5q, 6q, 7q, 8q, 9q, 10q, 12q, 14q, 15q, 18q, 19q
末端の 2 バンド：	2p, 6p, 10p; 3q, 4q, 11q, 13q, 16q, 17q,
末端の 3 バンド：	5p, Xp
末端の 4 バンド：	16p
短腕全体：	13p, 14p, 15p, 21p, 22p
データなし：	1p, 11p, 18p, 19p, Y

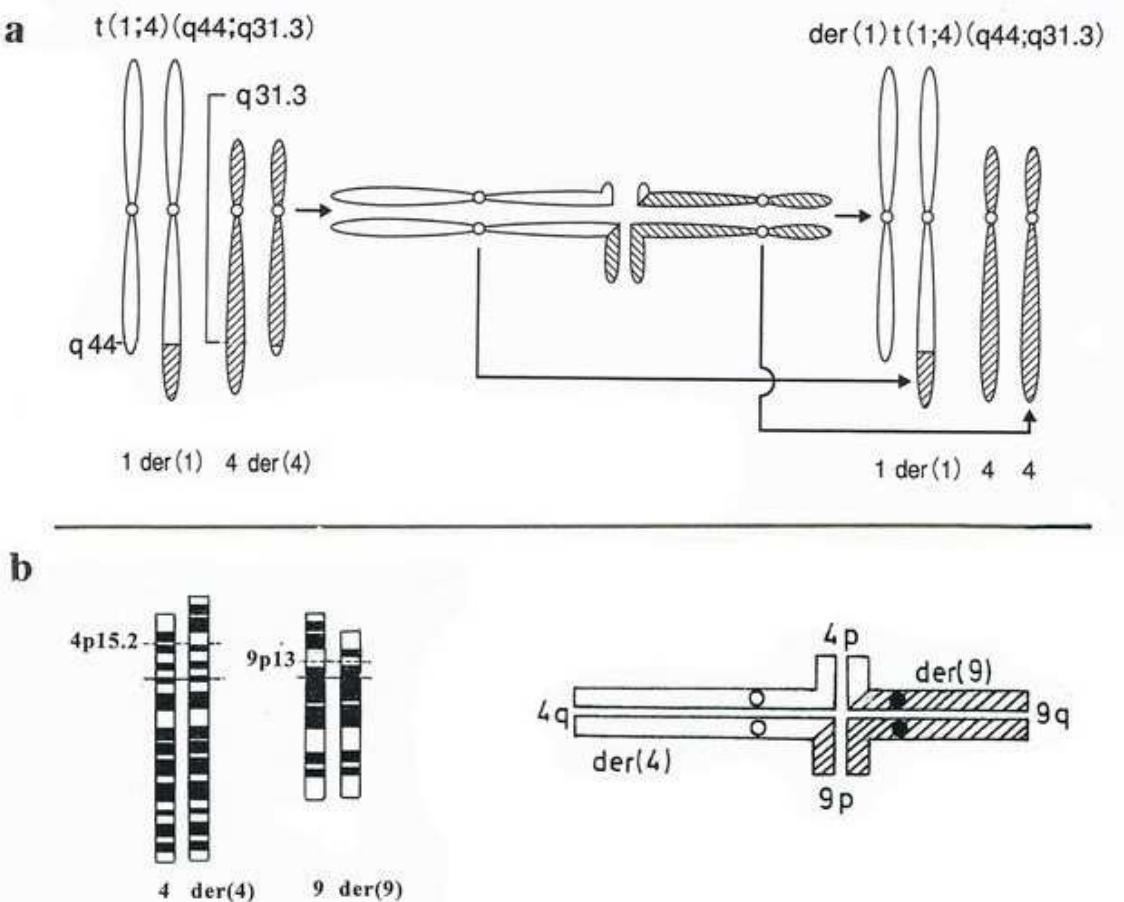


図3. 均衡型相互転座の保因者から不均衡型転座の子の生まれる危険率の推定。

a : 46,XX,t(1;4)(q44;q31.3) 均衡型転座保因者、四価染色体、隣接-1分離により生じた不均衡型接合子。  
 B : 46,XX,t(4;9)(p15.2;p13) 均衡型転座保因者とその四価染色体。

## 2) Double-segment imbalances

図 3b の 46,XX,t(4;9)(p15.2;p13) の流産を 5 回繰り返した転座保因者 (Midro et al., 1992) について説明します。四価染色体の形から、不均衡型転座の児は隣接・1 分離によって生まれると推定されます。4pter-p15.2 断片、9pter-p13 断片は共に不均衡型転座の児の出生の確率に影響するので、double-segment imbalance です。両断片が不均衡型転座の児の出生に寄与する確率を Table 4-4 から読み取ると、 $29.6\% \pm 8.6\%$  と  $6.4\% \pm 3.6\%$  です。Double-segment imbalance では二つの不均衡セグメントが互いに補償するので、それに近づけるために小さい方の確率  $6.4\%$  を 2 で割って得た  $3.2\%$  が答えです。この計算で分かるように、得られる値は小数点以下まで正確なように見えますが、そうではありません。

Stengel-Rutkowski 法より多数の転座を使い同様の方法で計算している HC Forum で得られる値が Stengel-Rutkowski 法より遙かに高いのも、この疑問を裏付けるものです。Stengel-Rutkowski 法の問題点を挙げます。1) 550 バンドレベルが望ましいが、400 バンドレベルで分類してある。2) single-segment imbalances を選んで表を作ったので、例数が少なくなった。3) そのために複数の領域をカバーして計算せざるを得なくなった。4) S.D. が大きい。5) 種々の過程を経て計算しているために、最終的に得られる値は近似値に過ぎません。

### 3) 3:1 不分離 (3:1 segregation)

3:1 不分離は不均衡型転座の 25%を占めますが、これによる三次トリソミー (tertiary trisomy) に関与するものは (4pq), (8pq), (9pq), (10pq), +der(22)t(11;22) の 11q23-qter, (12pq), (13pq), (14pq), (15pq), (16pq), (16qp), (18pq), (20pq), (21pq), (22pq) です (Table 4-6 in Gardner and Sutherland, 2004)。\_(pq) は短腕全部と長腕のセントロメア近くから成る断片が転座していることを意味することにします。母が転座保因者のときが、父が保因者のときよりも不分離の率が高いのが普

通です。

相互交換トリソミー (interchange trisomy) に関するのはトリソミー13、トリソミー18、トリソミー21だけです。[03c 不均衡型転座] を参照。

## 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.
- Cohen O, Mermet MA, Demogeot J: HC Forum: A web site based on an international human cytogenetics database. *Nucl Acids Res* 29:305–307, 2001.
- Gardner RJ, Sutherland GR: Chromosome abnormalities and genetic counseling, 3<sup>rd</sup> ed. New York: Oxford University Press, 2004. 1–577 p.
- Midro AT, Stengel-Rutkowski S, Stene J: Experiences with risk estimates for carriers of chromosomal reciprocal translocations. *Clin Genet* 41:113–122, 1992.
- Schinzel A: Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man, 2<sup>nd</sup> Ed. Berlin New York: Walter de Gruyter, 2001. 1–966 p.
- Stene J, Stengel-Rutkowski S: Genetic risks of familial reciprocal and Robertsonian translocation carriers. In: Daniel A ed. The cytogenetics of mammalian autosomal rearrangements. New York. Alan R. Liss, 1988. 3–72 p.
- Stengel-Rutkowski S, Stene J, Gallano P: Estimates in balanced reciprocal translocations. Analysis of 1120 pedigrees. *Monographie des Annales de Génétique. Expansion Scientifique Française* Paris, 1988.

梶井 [2010 年 9 月 30 日]