

## Robertson 型転座

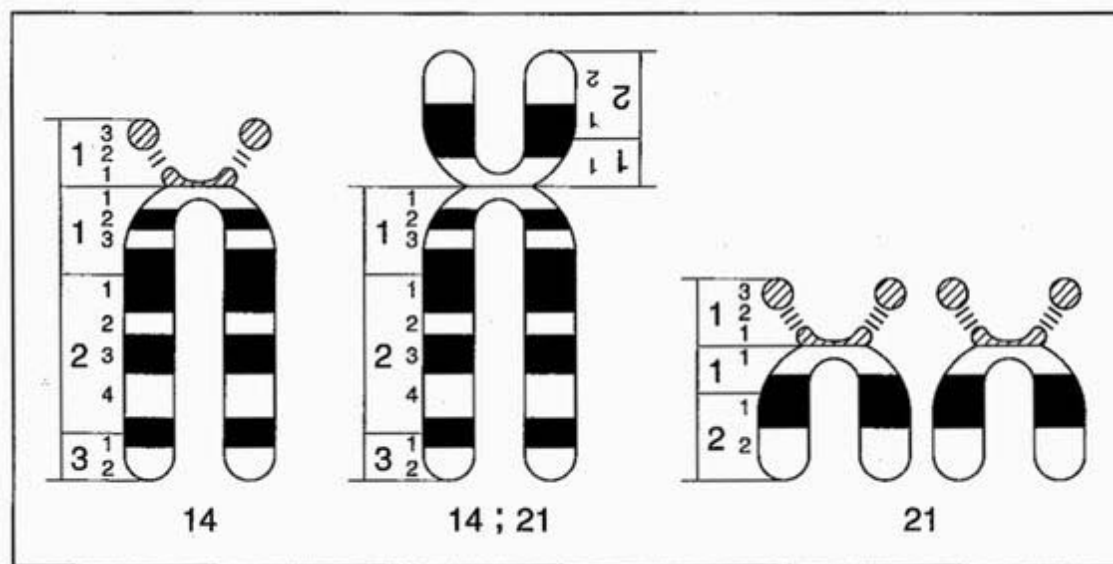


図1 . 不均衡型 Robertson 転座によるトリソミー-21 : der(14;21)(q10;q10),+21

Robertson 型転座は D 群(13-15)・G 群(21, 22) アクロセントリック染色体のうち二本が転座して短腕を失い、染色体数 45 になったものです。アメリカの昆虫細胞遺伝学者 W. R. B. Robertson に由来し、新生児千人に一人の割合で見られます。短腕を失っただけでは表現型に影響しないので便宜的に均衡型転座と呼びますが、細胞遺伝学的には不均衡なので der (derivative; 派生) をつけます。15 種類の組み合わせが可能です。der(13;14) が全体の 3/4 で、次いで der(14;21)、der(21;21) が多く、その他は稀です。

均衡型転座の核型は der(14;21) を例にとって説明すると、

45,XX,der(14;21)(q10;q10) または  
45,XX,rob(14;15)(q10;q10) と書きます。

rob は Robertson 型転座の省略形です。q10 は長腕(q) が転座に関与していることを示し、理論上のバンドで実際には存在しません。

転座トリソミーは

46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21 または  
46,XX,rob(14;21)(q10;q10),+21 と書きます。

46 だけを見て均衡型転座と早合点しないでください。

均衡型 Robertson 転座の保因者からは不均衡型転座の児が生まれる可能性があります(図1)。

### 1 . Robertson 型転座の遺伝形式

他の派生染色体と区別するために、der ではなく rob を使うことにします。rob(14;21) 型転座保因者の母、染色体正常の父を例にとると、図2のように6種類の受精卵(接合子)ができ、そのうちモノソミー-14、トリソミー-14、モノソミー-21の3種類は生まれる前に淘汰されます。残りの3種類のうち均衡型転座保因者・正常核型の2種類は淘汰を受けずに生まれます。転座によるトリソミー-21の大部分は自然流産として淘汰されるが、一部は生まれます。rob(14;21) 転座保因者の母からは転座型トリソミー-21 (Down 症候群) が 10%、均衡型転座保因者が 54%、正常核型が 36% 生まれます。正常核型より均衡型転座保因者が多い現象を meiotic drive と呼びますが、その生ずる理由は不明です。父が均衡型転座保因者のときに子が不均衡型転座をもつ割合は 2.4% に過ぎません(表1; Therman, 1986)。

### 2 . 転座発見の動機

#### 1) 不妊・習慣性流産と均衡型転座

均衡型 Robertson 転座の保因者は一般集団の 0.1% ですが、乏精子症の男性の 3.4%、習慣性流産の夫婦の 0.7% を占めます(Tharapel et al., 1985)。

男性不妊または習慣性流産の夫婦で Robertson 型転座を発見したらこれが原因らしいと言えますが、常にそうだとは限りません。転座を持つ親（母親が多

い）が流産した胎児をしらべると、転座と関係のない染色体異常のこともあります。

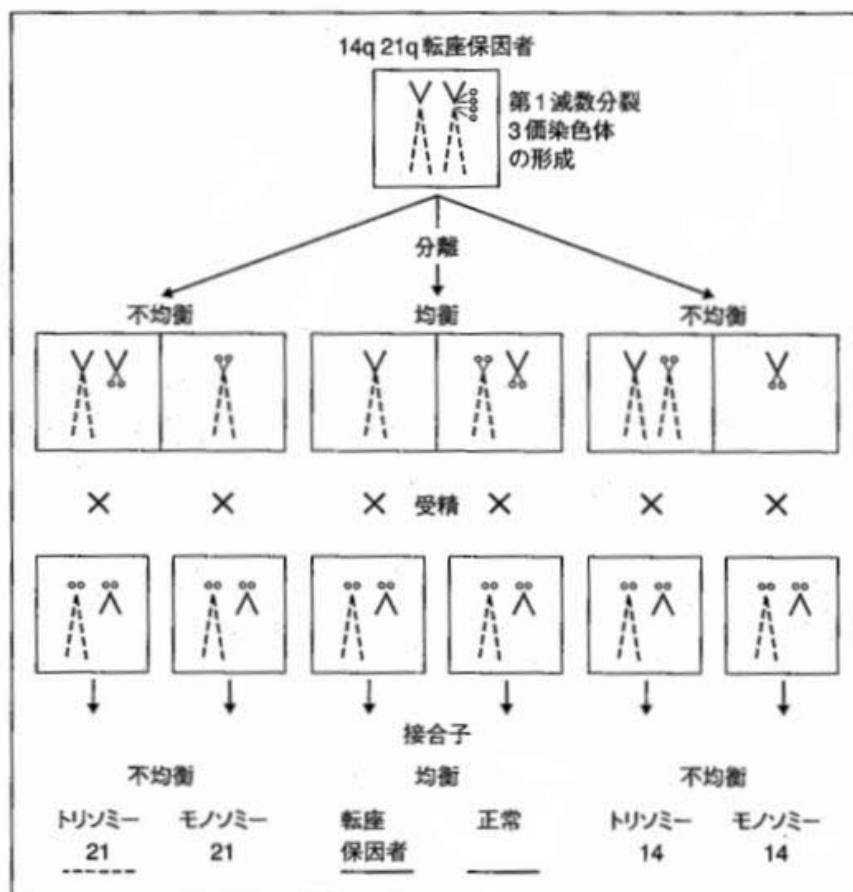


図2. rob(14;21) 転座保因者の第一減数分裂での分離とその結果生じる接合子

表1. 均衡型 Robertson 転座をもつ親から転座トリソミーの子が生まれる確率(%)

均衡型転座核型	母が転座保因者	父が転座保因者
rob(13;13)	100	100
rob(13;14)	<1	僅か
rob(14;21)	10	2.4
rob(21;21)	100	100
rob(21;22)	6.8	<2.9

## 2) 不均衡型転座を持つ小児

転座型トリソミー21 rob(14;21),+21 or +21, rob(21;21) は Down 症候群の4%を占めますが、どちらも両親の染色体分析が必要です。親が rob(14;21) 転座の保因者であるときと正常核型るとき（児の転座は新生）の比は3:4です。親が均衡

型転座の保因者なら、患児の同胞の染色体分析が必要です。転座型トリソミー13は稀ですが、同様に両親の染色体分析が必要です。

## 3) rob(21;21) 転座型トリソミー21の患児

Down 症候群の2%は rob(21;21) 転座によるトリソミー21です。その親が rob(21;21)の保因者である

ことはまれですが、保因者だとトリソミー-21 かモノソミー-21 の子ができるだけで正常核型はできないので、両親の染色体分析をするのが適当です。(この問題については、次ページに詳しく述べます。)

### 3 . monocentric 転座と dicentric 転座

Robertson 型転座でセントロメアがひとつだけ見えるときを monocentric 転座、二つ見えるときを dicentric 転座と呼んで区別することがありますが、臨床的には区別する必要はありません。染色体レベルで monocentric のように見えても、DNA レベルでは大多数が dicentric です。この理由で、G-バンド分析で dicentric に見えるので確かめるために C-バンド分析をすることは意味がありません。

### 4 . Robertson 型転座の種類と頻度

表 2 . Robertson 型転座の頻度：文献の集積と羊水診断の比較

転座の種類	文献例 (1266 例)	羊水分析	
D;D	13;13	3%	2%
	14;14	1/2%	(0)
	15;15	2%	(0)
	<u>13;14</u>	33%	74%
	13;15	2%	2%
	14;15	2%	5%
D;G	13;21	2%	1%
	13;22	1%	2%
	<u>14;21</u>	30%	8%
	14;22	1%	2%
	15;21	3%	1/2%
	15;22	1/2%	1%
G;G	<u>21;21</u>	17%	3%
	22;22	1%	(0)
	21;22	2%	1/2%

Robertson 型転座の文献例 1,266 例の集計では rob(13;14) 転座が 33%、rob(14;21) 転座が 30%、rob(21;21) 転座が 17% です。rob(14;21)、rob(21;21) は転座型トリソミー-21 を契機として同定されることが多いので、そのためのバイアスがあると思われ

ます (Therman et al., 1989)。羊水分析では rob(13;14) 転座が 74% を占め、rob(14;21) が 8%、rob(21;21) は 3% に過ぎません (Hook and Cross, 1987)。rob(13;14)、rob(14;21) では共に転座切断点が短腕の一定の部位に決まっています。転座の起きやすい構造があると思われます。de novo 転座の大多数が母由来です。その他の稀な Robertson 型転座では短腕の転座切断点は色々です (Bandyopadhyay et al., 2002)。

### 5 . 片親性ダイソミー

14 番・15 番染色体を含む転座では常に片親性ダイソミーの可能性を考える必要があります [03o 片親性ダイソミーと遺伝子刷り込み] を参照。均衡型 rob(14;15) 転座で表現型異常を伴うときは、その 30% が片親性ダイソミーです。de novo rob(14;14) では 100% が片親性ダイソミーです。rob(15;15) で表現型が Prader-Willi 症候群なら転座は de novo が母由来で、母由来の片親性ダイソミーを伴います。

rob(21;21) 転座には片親性ダイソミーによるものがあるはずですが、臨床症状はないので問題にする必要はありません。

### 6 . 同腕染色体 (isochromosome; i)

表 3 . Robertson 型転座と同腕染色体の割合<sup>a</sup>

構造異常	der	i
不均衡型構造異常		
rea(13;13),+13	1	3
rea(21;21),+21	4	30
計	5	33
均衡型構造異常		
rea(13;13)	—	2
rea(14;14)	—	4
rea(15;15)	3	2
rea(21;21)	1	1
rea(22;22)	2	1
計	6	10

<sup>a</sup> Kovaleva and Shaffer, 2003

同じアクロセントリック染色体同志の転座の文献

例の解析によると相同染色体間の転座 (der) が 37.5%で、残りの 62.5%は同腕染色体 (i) です (表 3)。21 番同志の転座による Down 症候群に限ってみると、88%が同腕染色体です。

21 番の均衡型同腕染色体の核型は

45,XX,-21,i(21)(q10)

i(21)トリソミーの核型は

46,XX,i(21)(q10)

[核型記載の国際規約 : 11a ISCN 2009] を参照。

i(21)トリソミーによる Down 症候群の親の大部分は核型正常ですが、まれに i(21)のラインが低頻度で見つかることがあります。問題は低頻度モザイクは検出が難しいことで、血液リンパ球の培養では検出できず、皮膚線維芽細胞の分析で見つかることもあります。i(21)トリソミーの多数例について親の複数の組織を分析したデータはないので、モザイクを持つ親の頻度は不明です。i(21)トリソミーの同胞発症 13 組について親を分析し、8 組で親にモザイクをみつけたことが報告されています (Röthlisberger and Kotzot, 2007)。

染色体検査の現場では i(21)トリソミーのすべての親について多数の細胞を分析することは不可能ですが、1(21)を 1 細胞でも認めたらモザイクの可能性を考えて、さらに分析すべきです。

#### 7 . 均衡型 Robertson 転座と表現型異常

多発奇形・知的障害を理由に染色体検査をして均衡型 Robertson 転座を見つけると表現型異常は転座によると考えがちですが、偶然の合併であることが大部分です。偶然の合併であることを証明するには両親の染色体検査をし、どちらかが均衡型 Robertson 転座を持っていることを検出します。ちなみに、子が均衡型 Robertson 転座で表現型異常があると親が転座を持つ確率は 80%、子が表現型正常だと親が転座を持つ確率は 90%です。

monocentric 転座では理論的には片方の染色体の

セントロメア近くの長腕微細欠失の可能性がありますが、現実には 550 バンドレベル以上の G-バンド分析で欠失を認めないで FISH 法で欠失を発見した例はありません。

#### 8 . Robertson 型転座の染色体カウンセリング

[03ea Robertson 型転座のカウンセリング] を参照。

#### 文献

- Bandyopadhyay R, Heller A, Knox-DuBois C, McCaskill C, Berend SA, Page SL, Shaffer LS: Paternal origin and timing of de novo Robertsonian translocation formation. *Am J Hum Genet* 71:1456-1462, 2002.
- Hook EB, Cross PK: Rates of mutant and inherited structural cytogenetic abnormalities at amniocentesis: results on about 63,000 fetuses. *Ann Hum Genet* 51:27-55, 1987.
- Kovaleva NV, Shaffer LG: Under-ascertainment of mosaic carriers of balanced homologous acrocentric translocations and isochromosomes. *Am J Med Genet* 121A:180-187, 2003.
- Röthlisberger B, Kotzot D: Recurrence risk in de novo structural chromosomal rearrangements. *Am J Med Genet* 143A:1708-1714, 2007.
- Tharapel AT, Tharapel SA, Bannerman RM: Recurrent pregnancy losses and prenatal chromosome abnormalities: A review. *Br J Obstet Gynaecol* 92:899-914, 1985.
- Therman E: *Human Chromosomes. Structure, behavior, effects*, 3rd ed. New York: Springer Verlag, 1986.
- Therman E, Susman B, Denniston C: The nonrandom participation of human acrocentric chromosomes in Robertsonian translocations. *Ann Hum Genet* 53:49-65, 1989.

梶井 [2009 年 9 月 27 日 : 改訂]