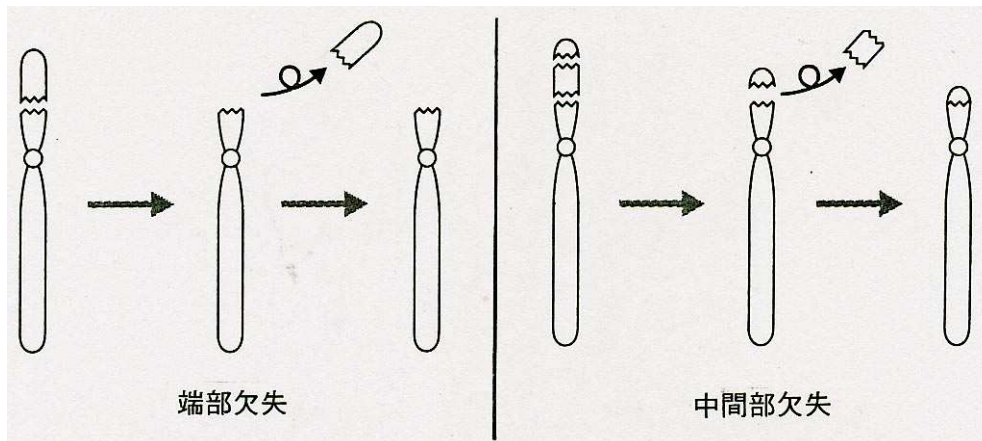


端部欠失と中間部欠失



染色体の部分欠失を端部欠失 (terminal deletion) と中間部欠失 (interstitial deletion) に分けます。欠失している領域は量的に部分モノソミー (partial monosomy) です。欠失と重複の表現型に及ぼす影響は 2:1~3:1 の比で欠失が大きく、常染色体全体を足した長さ (haploid autosomal length; HAL) を 100 として欠失が 2 以上 (>2% HAL) だと、生存できません ([14b 染色体の尺度] を参照)。ちなみに 21 番染色体は 1.9% HAL ですが、そのモノソミーは生存できません。

此处では 550 バンドレベルの G-バンド分析で検出できる欠失を扱います。G-バンド分析で検出できる端部欠失と検出できない端部欠失の境界は曖昧です。5p- (猫鳴き症候群) の 90% は G-バンド分析で検出できますが、残りの 10% は検出できません。1p36.3 欠失症候群で G-バンド分析で検出できるのは 50% です。欠失検出の限界は染色体上の部位によっても違い、10 Mb~3 Mb の範囲です。

1. 端部欠失 (terminal deletion)

以前は末端が欠けた染色体はテロメアを失うので生存できないとされていましたが、今では種々のメカニズムによってテロメアを再獲得できることが分かっています。

G-バンド分析で端部欠失に見えるときは、1) 端部欠失、2) 中間部欠失、3) 不均衡型相互転座、4) 腕間逆位の組換え体 [03f 腕間逆位 を参照]、

5) 逆位重複欠失 (inverted duplication deletion; inv dup del)、6) 複雑な構造異常、などの可能性があります。

18 番染色体長腕の DNA 多型を用いてその *de novo* 端部欠失 35 例を分析した結果を例にとると、端部欠失が 30 例 (86%)、中間部欠失が 2 例 (6%)、重複を伴う欠失が 2 例 (6%)、複雑な構造異常が 1 例 (3%) です (Brkanac et al., 1998)。この方法では、*de novo* 不均衡型相互転座は発見できません。

G-バンド分析で端部欠失だった 16 例を multiplex FISH (全染色体腕の末端を検出) で分析し、3 例が欠失部位に他の染色体末端が付着、1 例が逆位重複欠失 (inv dup del) だった報告があります (Davies et al., 2003)。他の染色体末端が付着した 3 例は両親の染色体分析をしていないので、親の不均衡型相互転座に由来する不均衡型相互転座の可能性を除外できません。なお、16 例中 2 例は母娘が同じ欠失 (10q-, Xp-) を持っていました。

端部欠失の多数例について両親の G-バンド分析をした報告はありません。他方、G-バンド分析で端部欠失の子の親が不均衡型相互転座または腕間逆位の保因者 (子はその組み換え体) だった症例報告があります。腕間逆位の組換え体は 4p-, 5p-, Xp- などがあります (Ishii et al., 1997)。親が不均衡型相互転座・腕間逆位・欠失などの保因者である確率は比較的低いと思われますが、両親の G-バンド分析をしておくべきです。

端部欠失としては表現型異常が軽過ぎるときは、中間部欠失を疑います。端部は遺伝子が多く、中間部は少ないからです。このようなときは、次端部プローブ (subtelomeric probe) で染色体 FISH 分析し、蛍光の有無で端部欠失か否かを判定します。

2. 中間部欠失 (interstitial deletion)

G-バンド分析で明らかに中間部欠失と分かるときは、問題ありません。端部欠失に見えるときでも

中間部欠失が 6%あることは、前に述べました。

中間部欠失は普通 de novo 起源で、親の染色体は正常です。親が染色体間挿入 (interchromosomal insertion) の保因者で、子が挿入により欠失を生じた染色体を受け継いだ報告はありますが、その頻度は 0.5%以下だと思われます。この理由で、中間部欠失では普通は両親の染色体分析をする必要はありません。この説明をした上で両親が染色体分析を希望すれば、希望に従うべきです。

表 1. FISH 検査で検出する中間部欠失症候群

症候群	欠失部位 遺伝子		欠失の検出頻度		共通欠失領域 (Mb)
			G-バンド	FISH	
Sotos 症候群 ^a	5q35	<i>NSD1</i>	—	50%	1.9
Williams 症候群	7q11.23	<i>ELN</i>	稀	>90%	2
網膜芽細胞腫 ^b	13q14.1	<i>RBI</i>	—	5–10%	
Prader-Willi 症候群	15q12		<70%	70%	4
Angelman 症候群	15q12	<i>UBE3A</i>	<70%	70%	4
Smith-Magenis 症候群	17p11.2	<i>RAI1</i>	大部分	不明	3.7
22q11.2 欠失症候群 ^c	22q11.2		~30%	>90%	3
X連鎖魚鱗癬	Xp22.3	<i>STS</i>	—	90%	1.5
Kallmann 症候群	Xp22.3	<i>KAL1</i>	—	10%	
Duchenne 型筋ジストロフィー ^d	Xp21	<i>DMD</i>	—	60%	

^a 特徴的な顔貌を持つが過成長の程度が軽く、重度知的障害で心臓その他の内蔵奇形を持つ患者が多い。

^b 欠失を伴う網膜芽細胞種は若年発症、両側性が多い。

^c 以前は CATCH22 と呼んだ。

^d 男性患者の *DMD* 遺伝子部分欠失は multiplex PCR により証明する。男性患者で欠失が証明された家系の女性では、欠失部位に相当するプローブを用いる FISH 分析により、欠失保因者か否かを同定できる。

3. 臨床症状から推定できる中間部欠失症候群

FISH 分析の感度は G-バンド分析・高精度分染法の 100 倍なので、中間部微細欠失でプローブを入手できるときは FISH 分析を用いるべきです(表 1)。常染色体の中間部欠失症候群は de novo が大多数なので、両親の染色体分析は必要ありません。例外として 22q11.2 欠失症候群では母(ときに父)の 10% に同じ欠失を認めるので、両親の FISH 分析をすべきです。X 連鎖魚鱗癬では母の 80% が *STS* 領域の欠失保因者です。

欠失症候群患者の大多数で欠失の範囲が同じときは、共通欠失領域 (common deletion region) と

呼びます。共通欠失領域を持つ微細欠失症候群の多くは欠失の両端にシーケンスがほぼ同じブロックがあり、ブロックがずれて対合し乗換える (unequal crossover) ために、ブロックに夾まれた領域が欠失します。欠失の患者と同数の重複をもつ患者がいるはずですが、その症状は一般に軽く捕捉が困難です。unequal crossover は父側でも母側でも起こるので、この機転による欠失の親起源をしらべると、両方あるのが普通です。(15q12 の欠失は父由来では Prader-Willi 症候群を、母由来では Angelman 症候群を生じます。)

4. 欠失と臨床所見との関係

欠失した領域に優性に発現する遺伝子があればその欠失により臨床症状を生じ、そのうち特徴的な症状を示すものが微細欠失症候群として認識されます。同様に、X染色体劣性に発現する遺伝子は男児のX染色体の部分欠失により臨床症状を発現します。G-バンド分析で表1・表2の症候群の領域を含む欠失を検出したら、その症候群の臨床症状を検索

すべきです。13q14.1を含む欠失をみつけたら、眼底検査をして網膜芽細胞腫の有無を調べます。

相同染色体の欠失に相当する領域に劣性に発現する変異遺伝子があれば発現しますが、劣性の変異遺伝子の頻度は低いので同じ領域を欠失している50人に1人、100人に1人の割合で発現するに過ぎません。

表2. その他の欠失症候群

症候群	欠失部位	遺伝子	欠失の検出頻度
家族性脛裂縮小症候群	3q22.3-q23	<i>FOXL2</i>	
Greig 頭蓋・多合指趾症候群	7p13	<i>GLI3</i>	
鰓・耳・腎症候群	8q13.3	<i>EYA1</i>	
毛髪・鼻・指節 (TRP) 症候群 I 型	8q24.12	<i>TRPS1</i>	少数
毛髪・鼻・指節 (TRP) 症候群 II 型 (Langer-Giedion 症候群)	8q24.11-q24.13	<i>TRPS + EXT1</i>	75%
無虹彩・Wilms 腫瘍連合 (WAGR 症候群)	11p13	<i>PAX6 + WT1</i>	>90%
頭蓋縫合の癒合・頭頂孔の拡大・多発性 軟骨性外骨腫 (Potocki-Shaffer 症候群)	11p12	<i>EXT2 + ALX4?</i>	
頭蓋癒合症・心奇形・血小板減少症 (Jacobsen 症候群)	11q23		
α サラセミア・知的障害 (ATR-16)	16p13.3		
Alagille 症候群	20p12	<i>JAG1</i>	<7%

文献

Brkanac Z, Cody JD, Leach RJ, DuPont BR: Identification of cryptic rearrangements in patients with 18q- deletion syndrome. *Am J Hum Genet* 62:1500-1506, 1998.

Davies AF, Kirby TL, Docherty Z, Oglivie CM: Characterization of terminal chromosome anomalies using multisubtelomeric FISH. *Am J Med Genet* 120A:483-489, 2003.

Ishii F, Fujita H, Nagai A, Ogihara T, Kim HS, Okamoto R, Mino M: Case report of

rec(7)dup(7q)inv(7)(p22q22) and a review of the recombinants resulting from parental pericentric inversions on any chromosomes. *Am J Med Genet* 73:290-295, 1997.

Shaffer LG, Ledbetter DH, Lupski JR: Molecular cytogenetics of contiguous gene syndromes: Mechanisms and consequences of gene dosage imbalance. In: Scriver CR et al., editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001. 1291-1324 p.

梶井 [2007年12月5日:改訂]