

## リングX染色体

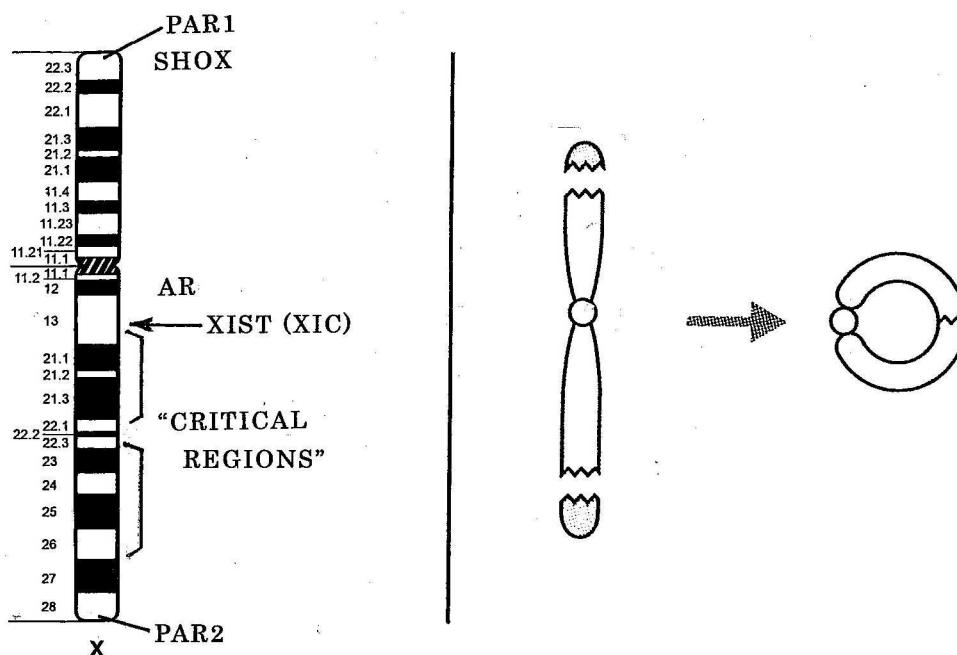


図1. 左：X染色体上の主要な領域と遺伝子. 右：リングX染色体の成立機転.

リングXを持つ女性はTurner症候群に属するものとして分類されることが多いのですが、特殊な問題があるので解説します。Turner症候群女性の半分がX染色体構造異常のラインを持ち、その15%が45,X/46,X,r(X)モザイクです。

### 1. リングXの成立 (図1右)

X染色体の短腕・長腕のそれぞれが切断し、切断点同志が癒合してリングXができます。男性(XY)にリングXができると、リングの切断点が末端に近くてXの大部分を保持しているとき以外は生存できません。(個体が生存するためには、X染色体が少なくとも一つは必要です。)そのため、リングXと言えば正常XとリングXを持つ女性を意味します。リングXはリング常染色体と同様に不安定で、細胞分裂で失われて45,X細胞を生ずる傾向があります。そのため、リングXを持つ女性はほぼすべて45,X/46,X,r(X)モザイクです。複製した染色体の間で断裂と再結合(McClintockのbreakage-reunion cycle)により2動原体Xリング染色体・小さいXリング染色体・その他の断片ができることも、リング常染色体と同じです。

XIST遺伝子(Xq13.2にありX不活性化を司る)を持つリングXは不活性化します。XISTを持たないリングX(長腕の切断点がXq13.2よりセントロメアに近い)は不活性化できないので、重症の知的障害・多発奇形を伴います。

### 2. 核型

核型記載の例を示します。

45,X[11]/46,X,r(X)(p22q26)[9]

45,Xが11細胞、リングX(切断点がp22とq26)を持つ9細胞から成るモザイクです。

### 3. 表現型

リングXの47例を集めて分析したイギリスのデータを主に述べます(Dennis et al., 2000; Kuntsi et al., 2000)。

#### 1) リングX保持者の表現型

リングX小児の表現型はリンパ浮腫・翼状頸が少ない以外は通常のTurner症候群女性と区別できません(Dennis et al., 2000)。手背・足背の浮腫がないので新生児期に染色体検査を受けることが少なく、小学校入学時に低身長のために検査することが

多いので、45,Xより年長で診断される傾向があります。

45,X核型のTurner症候群の言語IQは平均96、非言語IQは85ですが、リングXを持つTurner症候群では言語IQが81、非言語IQが72です(Kuntsi et al., 2000)。学習障害もリングXに多く、ほぼ1/3が特殊学級で学んでいます。リングX保持者の正常Xの親起源とIQは関係がありません。

### 2) リングXと歌舞伎メーキャップ症候群

リングX小児の一部は歌舞伎メーキャップ症候群(歌舞伎症候群)に似た顔貌(切れ長の眼瞼裂・下眼瞼外側1/3の外反・弓状眉毛)で、時には指尖の膨隆(pads)があり、歌舞伎メーキャップ症候群として報告された例もあります(Rodríguez et al., 2008)。歌舞伎メーキャップ症候群の60%は12q12-q14にある*MLL2*遺伝子の変異によって生じることが2010年に報告され、さらに2012年にXp11.3にある*KDM6A*遺伝子の欠失・変異でも生じることが報告されました。

リングXには第三の歌舞伎症候群遺伝子が関与しているのか、またはリングXによる類似の症状は単なる表現型の類似なのかは、今後の研究に待たれます。

### 3) リングXと高度の知的障害

リングXの小児が中等度～高度の知的障害を示し、多発奇形を伴うことがあります。Xが二本あるとそのうちの一本は*XIST*(Xq13.2にある)の指令により不活性化します(Lyonの仮説)が、X, ring Xのラインを持つTurner症候群でリングが小さくて*XIST*が無い、有っても機能していないと、正常XとリングXが共に活性を保つために知的障害と多発奇形を来します。リングXが活性でも小さいと活性を保つ遺伝子が少ないために表現型異常は軽度だとされています。Dennis et al., 2000の集計ではリングXが活性を保っている9例中で中等度～高度の知的障害を示したのは2例だけです。*XIST*を持っていても機能しない細胞と機能している細胞が混在するときは、その比が知能に関係するとする説があります(Kubota et al., 2002)。

リングX上の*XIST*の有無は*XIST*領域FISH分析で証明でき、リングXの不活性化はXq12にあるandrogen receptor (ARまたはHUMARA)遺伝子のメチル化の有無で判定します。FISH分析は検査会社でできますが、HUMARA分析は研究室レベルの検査です。リングX上に*XIST*があっても知的障害を伴うことがあり、正常X・リングX双方が同じ親に由来する片親性ダイソミーによるとされています。Xの数を数えることによって不活性化Xの数を決める機構が破綻したと推定される例もあります(Kubota et al., 2002)。

不活性化したX染色体は後期複製するので、染色体複製バンドで染め分けることができます。リングXが後期複製していることも複製バンドで証明できますが、リングが小さいと染め分けが困難です。

### 文献

- Dennis N, Coppin B, Turner C, Skuse D, Jacobs P: A clinical, cytogenetic and molecular study of 47 females with r(X) chromosomes. *Ann Hum Genet* 64:277-293, 2000.
- Kubota T, Wakui K, Nakamura T, Ohashi H, Watanabe Y, Yoshino M, Kida T, Okamoto N, Matsumura M, Muroya K, Ogata T, Goto Y, Fukushima Y: The proportion of cells with functional X disomy is associated with the severity of mental retardation in mosaic ring X Turner syndrome females. *Cytogenet Genome Res* 99:276-284, 2002.
- Kuntsi J, Skuse D, Elgar K, Morris E, Turner C: Ring-X chromosomes: Their cognitive and behavioral phenotype. *Ann Hum Genet* 64:295-305, 2000.
- Rodríguez I, Diego-Alvarez D, Lorda-Sanchez I, Gallardo FL, Maartines-Fernández ML, Arroyo-Muñoz ME, Martínez-Frías ML: A small and active ring X chromosome in a female with features of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 146A:2816-2821, 2008.

梶井 [2011年3月24日:改訂]