

## X染色体の構造異常

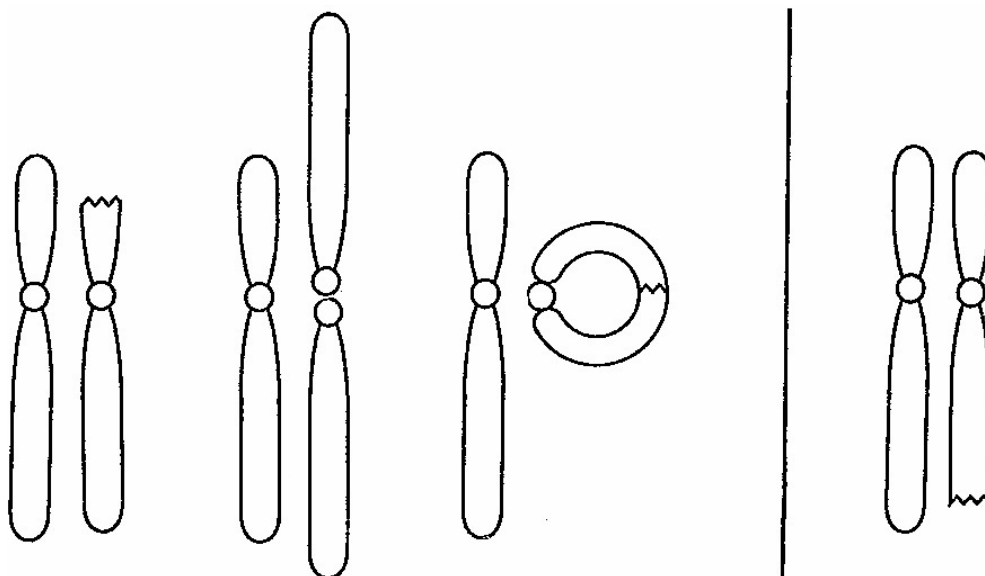


図1 . 左から : X短腕の欠失、イソX染色体、リングX染色体、X長腕の欠失.

X染色体短腕の欠失(Xp-)、X長腕のイソ染色体(iso X)、リングX染色体(ring X)は、X短腕の一部または全部が欠けていることが共通です(図1左)。X短腕先端には2.6 Mbに及ぶ擬常染色体領域(pseudoautosomal region 1; PAR 1)があり、この領域の遺伝子はY染色体短腕の先端部と相同で、X不活性化を免れることが解っています。この領域には身長に関するSHOX遺伝子があり、これが欠けると男性でも女性でも低身長になります(図2)。女性でSHOXが欠けると、低身長のほかに第4中手骨の短縮・橈骨骨頭の変形・外反肘を生じます。

X短腕にはこのほかにリンパ管の形成に関わる遺伝子(lymphogenic gene)があると推定されていて、これが欠けると末梢浮腫、翼状頸、大動脈縮窄、馬蹄腎を生じます。この理由で、Turner症候群を疑って染色体分析をするとX短腕が欠けていることが屢々あります。Turner症候群のX染色体異常、X-常染色体転座については別項に記載するので、ご参照ください。[05a Turner症候群; 05d X-常染色体転座]

#### 1 . X長腕の欠失と早期閉経

女性は平均51歳で閉経しますが、1%は40歳までに閉経します。無月経が6カ月以上続きFSHを2回計測して何れも20 IU/l以上なら、早期閉経とします。X長腕のq21.3-q27領域、q26.1-q28領域がそれぞれ欠失すると早期閉経を来すことがあり、この二つの領域を早期閉経の“critical regions”と呼びます(Marrozi et al., 2000; 図2左)。各領域について閉経に関する遺伝子が複数あるらしいのですが、まだ同定されていません。同じ領域の欠失でも一次性無月経、早期閉経、妊性があるなど、色々です。欠失の大きさと月経周期の持続期間は関係ありません。これらの領域を含む染色体異常も単純な欠失、X-常染色体転座、X-Y転座など色々です。早期閉経した女性は染色体検査をする必要があると考えます。

性腺異形成(gonadal dysgenesis)のcritical regionsはXq13-q22.1とXq22.3-q26で、早期閉経のそれとは違います[05b リングX染色体、図1]を参照。

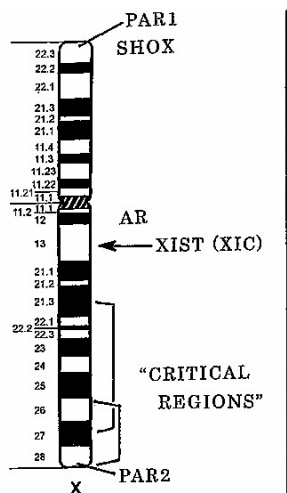


図2 . X長腕の“critical regions”.

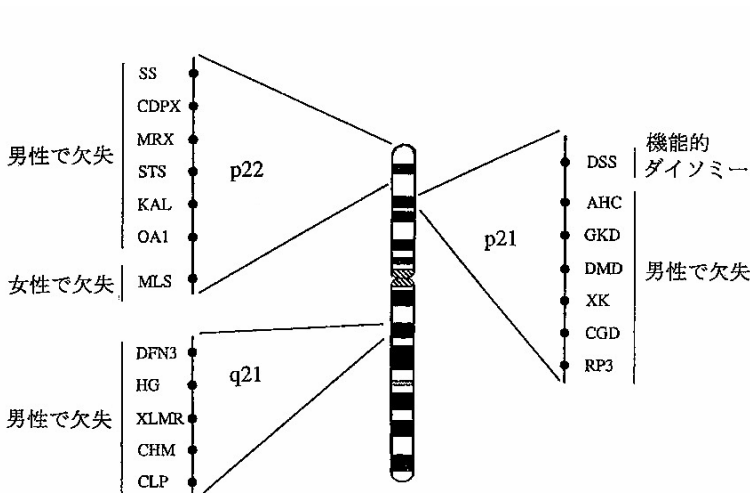


図3 . X染色体上の微細欠失（重複）症候群.

表1 . X染色体の微細欠失症候群

領域	性別	略称	欠失による疾患	臨床所見
Xp22.3	男/女	SS (SHOX)	低身長	
	男	CDPX	点状軟骨異形性	四肢軟骨の点状石灰化、低身長、
	男	MRX	知的障害	
	男	STS	先天性魚鱗癬	先天性魚鱗癬
	男	KAL	Kallmann 症候群	性腺低形成、無臭覚症、停留睾丸、二次性徴欠如
	男	OA1	X連鎖白皮症	眼球の色素低下、視力障害
	女	MLS	線状皮膚欠損と小眼球症	
Xp21		DSS	XY 女性	<i>DAX-1</i> 遺伝子の重複による性別の逆転
	男	AHC	先天性副腎低形成	新生児低血糖、低 Na・高 K 血症
	男	GKD	グリセロールキナーゼ欠損症	高グリセロール血症、アシドーシス、嘔吐
	男	DMD	Duchenne 型筋ジストロフィー	
	男	XK	McLeod 型精神発達遅滞	
	男	CGD	慢性肉芽腫症	反復細菌感染、多発性肉芽種、好中球殺菌能異常
Xq21	男	RP3	網膜色素変性症 3 型	
	男	DFN3	X連鎖混合型難聴	
	男	HG	高ゴナドトロピン性性腺機能低下	
	男	XLMR	X連鎖精神発達遅滞	
	男	CHM	脈絡膜欠損	脈絡膜欠損、夜盲、視野狭窄、盲
	男	CLP	口唇口蓋裂	

家族性早期閉経の女性（早期閉経の4%）の13%、  
孤発性早期閉経の女性の3%が脆弱 X 症候群遺伝子

（*FMR1*）の前変異（premutation）を持ちます  
（Conway et al., 1998）。父から前変異を受け継い

だときに発症し易いとする報告と、父由来は関係ないとする報告とがあり、決着はついていません (Sherman, 2000)。ちなみに、一般集団中の前変異の頻度は 1:590 です。血液から抽出した DNA を Southern blot 法で変異を検出します。

## 2. X染色体の微細欠失

X染色体上の微細欠失のホットスポットは Xp22.3, Xp21, Xq21 の3ヶ所です (表1)。先天性魚鱗癬の男児の 85%は *STS* 遺伝子の欠損によるので、この領域のプローブを用いる FISH 分析で欠失を同定できます。

Duchenne 型筋ジストロフィーの患者で multiplex PCR で検査した領域がすべて欠損していたら、*DMD* 遺伝子全部 (2.3 Mb) とその周辺を含む領域の欠損・転座を考慮して FISH 検査と G-バンド検査をすべきです。Xp21 隣接遺伝子症候群の最初の報告例は Duchenne 型筋ジストロフィー・慢性肉芽腫症・網膜色素変性・McLeod 型精神発達遅滞の組み合わせで、その後類似の組み合わせの報告が多数あります。

## 3. リング X と知的障害

Turner 症候群では知的障害はあっても軽度で、IQ にして 10~15 の低下に過ぎません。しかし例外的に中等度~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)。X, ring X のラインを持つ Turner 症候群でリングが小さくて *XIST* を持たないか持っていた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生じます。

リング X に *XIST* が無いことは *XIST* をプローブにした FISH 法により証明し、その不活性化の有無は Xq12 にある androgen receptor (AR; HUMARA) 遺伝子のメチル化の有無で判定します。

## 文献

- Conway GS, Payne NN, Webb J, Murray A, Jacobs PA: Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 13:1184-1187, 1998.
- Marozzi A, Manfredini E, Tibiletti MG, Furlan D, Villa N, Vegetti W, Crosignani PG, Ginelli E, Meneveri R, Dalprà L: Molecular definition of Xq common-deleted region in patients affected by premature ovarian failure. *Hum Genet* 107:304-311, 2000.
- Sherman SL: Premature ovarian failure among fragile X premutation carriers: Parent-of-origin effect? *Am J Hum Genet* 67:11-13, 2000.

梶井 [2005年1月11日:改訂]