

PCS/MVA 症候群



図1. PCS/MVA 症候群の染色体. すべての染色分体が弓状の形を保ったままで分離していて、互いに並んでいるものと離れているものがあります。

1. PCS/MVA 症候群

PCS (premature chromatid separation) 症候群または MVA (mosaic variegated aneuploidy) 症候群と呼ぶ疾患はまれですが、特異な染色体異常を伴います。IUGR、知的障害、重度の小頭症、脳回の低形成、Dandy-Walker complex、白内障、難治性痙攣が主な所見で、ときに小眼球症、口蓋裂、男児の外性器異常を認めます。“小児がん” (Wilms 腫瘍、胎児型横紋筋肉腫、急性白血病) を伴うことが多く、2010 年現在ではほぼ 40 例が知られています。同胞罹患の報告はありますが、両親が血族結婚の例はほとんどありません。

海外の 25 例とわが国の 15 例では臨床所見に差があります。海外例は一般に症状が軽く、“小児がん”も少なく (多発性腎嚢胞 1 例、横紋筋肉腫 1 例、急性白血病 2 例)、比較的長く生存し、中には成人に達した例もあります。わが国の例は症状が重く、15 例中 13 例が“がん”を発症し、Wilms 腫瘍と横紋筋肉腫の重複も多く、多くは 2 歳までに死亡してい

ます (松浦ら、2007)。わが国の例には“小児がん”を指標として診断されたものもあるので、この数字は割り引く必要がありましょう。Wilms 腫瘍は普通 (3 歳) より早く発症し、両側性が多く、腎嚢胞を伴うことが多く、腫瘍の組織像は成熟度が高いのが特徴です (Kajii et al., 2001)。

この疾患は両側性 Wilms 腫瘍、横紋筋肉腫、難治性痙攣など医師にとっては予期しない事態が次から次へと起こって、その対処に忙殺されます。Vincristine は Wilms 腫瘍の標準的な治療薬ですが、投与によって痙攣が増悪した例を経験しました。Vincristine, vinblastine, paclitaxel などの紡錘体重合に作用する物質は、この症候群の患者に使うべきではないと思われます。患者の両親 (保因者) も、これらの物質に高感受性だと推定されます。

2. 染色分体早期解離 (premature chromatid separation; PCS)

すべての染色体の二本の染色分体が弓状の形を

表 1. PCS と PCD

	PCS	PCD
開離する染色体	全染色体	X染色体
染色分体の開離	+	+
開離した染色分体の形態	弓状	棒状
セントロメアのC-バンド	+	+
数の異常を伴う染色体	多彩	X染色体
性別	関係なし	女性
年齢	関係なし	加齢と共に増加
遺伝性	+	-

表 2. PCS 陽性細胞の頻度

	PCS 陽性細胞
一般集団	集団の 80%で陰性. 残りの 20%で 0.5%~2.5%
保因者 (患者の両親)	1%~33%
PCS/MVA 症候群患者	49%~87%

表 3. PCS/MVA 症候群患者の Wilms 腫瘍核型

10 細胞の核型を細胞ごとに記載

48,XY, +8, +13
 48,XY, -2, +4, +8, +12, +13, -20
 50,XY, +8, +12, +13, +17
 51,XY, +6, -7, +8, +10, +12, +13, +18, -21
 47,XY, -2, +8, +10, -11, +12, +17, -21
 48,XY, +5, +12, +13, +17, -21, -22
 51,XY, +2, +8, +12, +13, +17
 49,XY, -3, +5, +8, +13, +17
 51,XY, +7, +8, +12, +13, +15, +17, -18
 51,XY, +8, +12, +13, +15, +17

10 細胞の核型を統合 : [] は細胞数

47~51,XY, +2[1], -2[2], -3[1], +4[1], +5[2], +6[1], +7[1], -7[1], +8[9], +10[2], -11[1], +12[8], +13[9], +15[2], +17[8], +18[1], -18[1], -20[1], -21[3], -22[1][cp10]

混成核型 (トリソミー1細胞、モノソミー2細胞以下を除外)

47~51,XY, +5, +8, +10, +12, +13, +15, +17, -21[cp10]

保ったまま分離する現象です (Kajii and Ikeuchi, 2004)。10×対物レンズで核板をスキャンすると PCS は拡がりの悪い核板として除外してしまうこ

とが多いのですが、40×でスキャンすれば確実に認識できます。女性の X 染色体が加齢と共にセントロメアの機能を失い、染色分体が分離して二本の平行

な棒状になる現象を premature centromere division (PCD) と呼び、45,X, 47,XXX 細胞の原因になります。似ていますが、別の現象です (表 1)。

1) 染色体標本の作製

PCS の頻度は低張液の温度と処理時間によって変わります (Ikeuchi et al., 2004)。我々は試行錯誤の末に、次の処理法に落ち着きました (Matsuura et al., 2006)。末梢血リンパ球を短期培養し、0.1 µg/ml Colcemid を 2 時間添加した後に 0.075 M KCl 低張液の 32°C の温浴で 20 分低張液処理して作成した染色体標本を、40×対物レンズを用いて 200 核板をスクリーニングします。

2) PCS の頻度 (表 2)

上に述べた条件で作った染色体標本で得た結果を、正常、保因者 (患者の両親)、患者に分けて示します。1%~2.5% なら、正常と保因者の両方の可能性があります。6G3 多型保因者よりは *BUB1B* 変異保因者の方が PCS の頻度が高い傾向がありますが、例数が少ないので決定的ではありません。

ヘテロ接合保因者は表現型正常で、MVA 陰性です。知的障害・PCS 症候群ではない多発奇形・反復流産・不妊などを理由に染色体検査をしたまま PCS を 3%~33% の核板で見つけても、それが知的障害・多発奇形・反復流産・不妊の原因ではありません。

PCS/MVA 症候群患者の染色体は細長く、染色分体同士がバラバラに離れていることが多いのが特徴です (図 1)。

3. 多彩異数性モザイク (mosaic variegated aneuploidy; MVA)

患者の末梢血培養リンパ球で染色体数をカウントすると、10%~92% の核板で 45, 47, 48 などの数の異常を認めます。45 より 47, 48 の核板が多いのが特徴です。数の異常に関係する染色体は多彩なので、多彩異数性モザイク (mosaic variegated aneuploidy; MVA) と呼びます。MVA を確認するには少なくとも 30 細胞を分析し、間隔をおいて分析を繰り返すのが望ましいと考えます。末梢血リンパ球以外の組織では MVA の頻度がより高く、特定の染色体 (7, 8, 15, 18, X) に集中することがあります。

MVA は低張液処理の条件に影響されないことが利点ですが、保因者では陰性なことが欠点です。PCS は低張液処理の条件を厳格に守る必要がありますが、保因者も検出できるのが利点です。

この疾患の染色体分析の報告に固形腫瘍の分析に使う混成核型 (composite karyotype) を用いているのを見かけますが、賛成できません。混成核型は腫瘍の核型進化をたどるためにクローンを抽出して表現するものですが、MVA は多彩な染色体数の増減が重要です。細胞ごとに核型を記載する方法を推奨します。PCS/MVA 症候群患者の Wilms 腫瘍で核型分析した実例で説明します (表 3)。混成核型にすると、多彩なモザイクの情報が失われてしまいます。

4. 遺伝子と遺伝形式

1) *BUB1B* 遺伝子変異

15q15 にある *BUB1B* 遺伝子の産生する BubR1 タンパク質の活性低下が本態です。BubR1 は細胞分裂における紡錘体チェックポイント (spindle checkpoint) に関与する因子のひとつで、その活性低下は全部の染色分体にキネトコアが接続しないうちに染色分体の乖離を来し、染色体数の乱れに至ります。BubR1 の活性低下は cohesin (染色分体間の接着を司るタンパク質) の機能低下も来して、PCS を生ずるとともに分裂中期の染色体配分の乱れを生ずると推定されます。

海外の例の半数は *BUB1B* 遺伝子の一方がタンパク質 (BubR1) を殆ど作らないヌルタイプ変異、他方がタンパク質発現が低下するミスセンス変異の組み合わせで、残りの半数では変異がみつかりません (Hanks et al., 2004)。わが国の例はヌルタイプ変異 + 6G3 と呼ぶハプロタイプと連鎖し BubR1 の発現が低下する型の組み合わせです (Matsuura et al., 2006)。どちらの組み合わせも BubR1 の活性が正常の 50% 以下になります。このような異なる遺伝子変異の組み合わせを compound heterozygote と呼び、血族結婚の報告がないことをこれで説明できます。タンパク質を殆ど作らない変異のホモ接合体や compound heterozygote は生存できないと思われます。

PCS/MVA 症候群保因者・患者はどちらも PCS 陽性で、保因者よりも患者で PCS の頻度が高い傾向があり、このような遺伝形式を intermediate dominance と呼びます。つまり、表現型・MVA は常染色体劣性、PCS はある種の優性発現形式です。

2) *CEP57* 遺伝子変異

11q24 にある *CEP57* 遺伝子のホモ接合または複合ヘテロ変異により生じた 4 例の報告があります (Snape et al., 2011)。MVA は 24%~53%陽性ですが、PCS は正常範囲~陰性 (3 例)、または低頻度陽性 (14%) です。成長障害 (全例)、小頭症 (2 例)、IUGR (2 例)、知能正常~軽度遅滞、心奇形 (2 例)、甲状腺機能低下 (2 例)、短肢症 (2 例)、成長ホルモン反応不全 (1 例) を認めます。Dandy-Walker complex や“小児がん”を発症した例はありません。

3) 未知の変異遺伝子

BUB1B, *CEP57* のどちらにも変異がない例が多数あるので、未知の変異遺伝子があると思われます。

5. 出生前診断

PCS/MVA 症候群は羊水細胞染色体分析によって出生前診断できます。フラスコで培養し、トリプシン処理して浮遊細胞にした後に 37°C 20 分、低張液処理します。あらかじめ両親を染色体分析して、保因者であることを確かめておくのがよいでしょう。男児二人が PCS 症候群で死亡した次の妊娠で羊水染色体分析により PCS を 4.5%に認め、保因者と診断して表現型正常な女兒を出産した家系を経験しました (Kajii and Asamoto, 2004)。

文献

Hanks S, Coleman K, Reid S, et al.: Constitutional aneuploidy and cancer predisposition caused by biallelic mutations in *BUB1B*. *Nat Genet* 36:1159–1161, 2004.
Ikeuchi T, Yang ZQ, Wakamatsu K, Kajii T: Induction of premature chromatid separation

(PCS) in individuals with PCS trait and in normal controls. *Am J Med Genet A* 127A:128–132, 2004.

Kajii T, Ikeuchi T, Yang ZQ, et al.: Cancer-prone syndrome of mosaic variegated aneuploidy and total premature chromatid separation: Report of five infants. *Am J Med Genet* 194:57–64, 2001.

Kajii T, Asamoto A: Prenatal diagnosis of a heterozygous carrier of premature chromatid separation (PCS) trait. *Am J Med Genet* 126A:432, 2004.

Kajii T, Ikeuchi T: Premature chromatid separation (PCS) vs. premature centromere division (PCD). *Am J Med Genet A* 126A:433–434, 2004.

Matsuura S, Ito E, Tauchi H, Komatsu K, Ikeuchi T, Kajii T: Chromosome instability syndrome of total premature chromatid separation with mosaic variegated aneuploidy is defective in mitotic-spindle checkpoint. *Am J Hum Genet* 67:483–486, 2000.

松浦伸也、池内達郎、梶井正：染色分体早期乖離症候群 (PCS 症候群). *医学のあゆみ* 208:70–874, 2004.

Matsuura S, Matsumoto Y, Morishima K, et al.: Monoallelic *BUB1B* mutations and defective mitotic-spindle checkpoint in seven families with premature chromatid separation (PCS) syndrome. *Am J Med Genet A* 140A:358–367, 2006.

松浦伸也、泉秀樹、池内達郎、梶井正：PCS (MVA) 症候群~染色体数の不安定性ががんの原因であることを実証した疾患. *実験医学* 25:2925–2931, 2007.

Snape K, Hanks S, Ruark A, et al.: Mutations in *CEP57* cause mosaic variegated aneuploidy syndrome. *Nat Genet* 43:527–529, 2011.

梶井 [2012年6月28日：改定]