

相互転座保因者夫婦の妊娠における染色体不均衡児出生前 診断の可能性についての検討

東北大学医学部産科学婦人科学教室

武山 陽一 上原 茂樹 小林 正臣 木村 芳孝
鈴木 伸明 阿美 雅文 太田 司 鈴木 卓
岡村 州博 高林 俊文 矢嶋 聰

Risk of Chromosomally Unbalanced Progeny in Prenatal Diagnoses of Reciprocal Translocation Carrier

Yoichi TAKEYAMA, Shigeki UEHARA, Masaomi KOBAYASHI, Yoshitaka KIMURA,
Nobuaki SUZUKI, Masafumi AMI, Tsukasa OHTA, Taku SUZUKI,
Kunihiro OKAMURA, Toshifumi TAKABAYASHI and Akira YAJIMA
Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine, Sendai

概要 相互転座保因者夫婦における染色体不均衡児妊娠のリスクを推測する新たな指標を求めるため、57組の染色体相互転座保因者夫婦の既往妊娠分娩歴と染色体不均衡児の核型を検討した。その結果、出生前あるいは出生後に診断された染色体不均衡は部分トリソミーが大部分であり、3:1分離により生じた染色体不均衡児は2例のみであった。転座に関与している染色体断片の大きさをPercentage of Haploid Autosome Length (%HAL)を用いて検討したところ、染色体不均衡児診断既往をもつ女性保因者では診断既往のない女性保因者に比べ有意差をもって小さかった。男性保因者においてはこの傾向は認められなかった。

以上のことより、1) 部分トリソミーは部分モノソミーよりも妊娠が継続されやすい、2) 3:1分離により生じた配偶子による染色体不均衡は大部分が妊娠初期に自然淘汰を受けている、3) 転座染色体断片の小さい女性保因者から生じた染色体不均衡児は初期淘汰を受けずに妊娠が継続する可能性が高いことが示唆された。

Synopsis To obtain new criteria for presuming the existence of chromosomally unbalanced progeny in reciprocal translocation carrier couples, the obstetrical histories of 57 couples were analysed. The chromosomally unbalanced progeny who had been prenatally or postnatally diagnosed were mainly partial trisomies. In contrast with partial trisomies, there were only a few cases of partial monosomies and there were only two cases of chromosomal imbalance derived from 3:1 segregation in gametogenesis. Moreover, the percentage of haploid autosome length (%HAL) of the maternal carriers whose progeny had suffered from chromosomal imbalance was significantly smaller than those of the maternal carriers who had not had progeny with chromosomal imbalance. Based on these results, the following criteria were obtained: 1) Partial trisomies tend to be maintained in pregnancy but partial monosomies do not; Most chromosomally unbalanced zygotes which were induced by 3:1 segregated gametes tend to be spontaneously selected in early pregnancy; 3) When interchanged segments of chromosomes are small in maternal reciprocal translocation carriers, chromosomally unbalanced fetuses tend to be maintained in pregnancy.

Key words: Chromosomal rearrangement • Reciprocal translocation carrier • Pregnancy outcome • Chromosomal imbalance • Prenatal diagnosis

結 言

相互転座保因者の頻度は、新生児集団で約550人に1人と報告¹⁾されている。それら保因者では、転座染色体およびその相同染色体の組合せの如何によって、一部に染色体構成に過不足の生じた不均衡型配偶子が形成される²⁾。この不均衡型配偶子の受精によってもたらされる不均衡型接合子は、流産、胎児死亡、奇形を含む異常児を発現する³⁾⁴⁾。このため、臨床の間では保因者夫婦の妊娠にあたり、染色体不均衡による異常の可能性を考慮する必要がある。しかし、転座保因者夫婦の妊娠においてその予後を推測する場合、不均衡型配偶子の発生を確率論で予測するのみの具体性に欠けたカウンセリングしかされてきていない。

転座保因者夫婦の既往妊娠をみると、多数回の妊娠にもかかわらず初期流産のみが続く例がある一方で、数回の妊娠で複数回の染色体不均衡児を経験している例がしばしば経験される。これは、不均衡型接合子であっても転座保因者の核型によっては、初期流産されにくいものがあるためと考えられる。

そこで、本研究では、相互転座について、保因

者夫婦における染色体不均衡児妊娠のリスクを推測する指標を求めるため、われわれが関与した保因者夫婦を対象とし、それらの既往妊娠分娩歴、染色体不均衡児の核型を検索し、さらに初期流産を免れて診断された染色体不均衡児の発生に転座切断点が如何に関与しているかを検討した。

対象および方法

対象

東北大学医学部附属病院産婦人科において診断された相互転座保因者夫婦のうち拳児を希望する57組を対象とした。

染色体検査

対象夫婦全例で染色体検査は末梢血を検体として通常はG-分染法を用い、その切断点が確定できない場合は高精度分染法を併行した。

また、保因者夫婦の児の染色体検査は、保因者診断前では他施設の結果を参考にしたものも含むが、新たな妊娠にあたっては、流産した場合以外はすべて羊水穿刺あるいは胎児臍帯穿刺にて出生前診断を行った。

転座染色体切断片の長さの分析

Daniel⁵⁾が報告した常染色体上のバンドとテロ

表1a 対象相互転座保因者の既往妊娠分娩歴および染色体切断片長 (%HAL)

男性保因者						%HAL		
転座切断片		妊娠回数	流産回数	染色体不均衡児診断回数および核型		大	小	a + b
a	b							
染色体不均衡児の診断既往を有する群								
2p21	18p11	3	0	1 (46, XY, -2, der(2)t(2;18))		a ; 1.73	b ; 0.22	1.95
5q15	7q32	6	3	1 (46, XX, -5, +der(5)t(5;7))		a ; 3.04	b ; 1.16	4.20
5q15	18q22	3	0	1 (47, XX, +der(18)t(5;18))		a ; 3.04	b ; 0.40	3.44
7q31	9p24	1	0	1 (46, XY, -9, +der(9)t(7;9))		a ; 1.47	b ; 0.29	1.76
7q32	13q34	1	0	1 (46, XX, del(7)(q32))		a ; 1.16	b ; 0.23	1.39
4q23	13q21	3	0	1 (46, XX, del(4)(q23))		b ; 1.63	a ; 0.73	2.36
染色体不均衡児の診断既往がない群								
1q42	10q11.2	3	3	0		b ; 2.95	a ; 0.93	3.88
1q32	11q25	4	3	0		a ; 1.45	b ; 0.18	1.63
1q32	11q25	6	4	0		a ; 1.45	b ; 0.18	1.63
4q35	17q22	7	6	0		b ; 1.33	a ; 0.15	1.48
4p15	21q22	5	3	0		a ; 0.86	b ; 0.38	1.24
5q14	18q11	6	4	0		a ; 3.51	b ; 1.86	5.37
6p23	7p22	3	2	0		a ; 0.58	b ; 0.39	0.97
8q22	20q13	9	6	0		a ; 1.50	b ; 0.42	1.92
12q24	15q22	3	3	0		b ; 1.47	a ; 0.61	2.08
13q21	16q22	3	3	0		a ; 1.63	b ; 0.77	2.40

表1b 対象相互転座保因者の既往妊娠分娩歴および染色体切断片長 (%HAL)

女性保因者					染色体不均衡児 診断回数および核型	%HAL		
転座切断片		妊娠 回数	流産 回数			大	小	a + b
a	b							
染色体不均衡児の診断既往を有する群								
2q33	4q35	1	0	1	(46, XY, -2, +der(2)t(2;4))	a ; 1.48	b ; 0.15	1.63
3p21	14q32	5	3	2	(46, XY, -14, +der(14)t(3;14))	a ; 1.57	b ; 0.42	1.99
3q25	10q26	2	0	1	(46, XX, -3, +der(3)t(3;10))	a ; 1.46	b ; 0.52	1.98
4p15	22q13	2	0	2	(46, XY, -22, +der(22)t(4;22), 46, XY, del(4)(p15))	a ; 0.86	b ; 0.34	1.20
4p16	11q23	3	0	1	(46, XX, -4, +del(4)t(4;11))	b ; 0.90	a ; 0.33	1.23
4q32	10p15	3	0	1	(karyotype unclear)*	a ; 1.05	b ; 0.21	1.26
5q35	18q21	5	2	2	(46, XY, -18, +der(18)t(5;18))	b ; 0.72	a ; 0.33	1.05
6p24	11q25	5	1	1	(46, XY, -11, +der(11)t(6;11))	a ; 0.40	b ; 0.18	0.58
6p25	11q23	4	0	1	(46, XY, -11, +der(11)t(6;11))	b ; 0.90	a ; 0.26	1.16
6q27	8q24	3	1	1	(46, XX, -6, +der(6)t(6;8))	b ; 0.60	a ; 0.20	0.80
11q23	21q11	4	1	1	(46, XX, t(11;21), del(11)(q23))	b ; 1.16	a ; 0.90	2.06
11q23	22q11	6	3	1	(47, XY, +der(22)t(11;22))	b ; 1.16	a ; 0.90	2.06
12p11	13p11	4	1	1	(46, XY, -13, +der(13)t(12;13))	a ; 1.04	b ; 0.00	1.04
13q32	15q26	3	0	1	(karyotype unclear)*	a ; 0.59	b ; 0.28	0.87
16q22	18p11	9	4	2	(46, XY, -18, +der(18)t(16;18), karyotype unclear)*	a ; 0.77	b ; 0.22	0.99
17q21	22q11	1	0	1	(karyotype unclear)*	a ; 1.75	b ; 1.24	2.99
染色体不均衡児の診断既往がない群								
1p36	5q35	3	3	0		a ; 0.51	b ; 0.33	0.84
1q23	3p13	2	0	0		a ; 2.87	b ; 2.85	5.72
2q33	4q35	4	3	0		a ; 1.48	b ; 0.15	1.63
2q35	7p22	5	3	0		a ; 1.09	b ; 0.39	1.48
2q37	16q21	5	3	0		b ; 1.16	a ; 0.33	1.49
3q21	16q22	4	4	0		a ; 2.77	b ; 0.77	3.54
4p14	10q22	3	0	0		a ; 2.07	b ; 1.40	3.47
5p15	21q22	3	3	0		b ; 0.38	a ; 0.37	0.75
5q13	12q24	4	0	0		a ; 3.84	b ; 0.61	4.45
5q13	12q24	5	0	0		a ; 3.84	b ; 0.61	4.45
5q33	8q22	7	5	0		b ; 1.50	a ; 0.98	2.48
6p25	Xp11	5	3	0		b ; 1.70	a ; 0.26**	1.96
6q25	7p15	4	0	0		b ; 0.99	a ; 0.72	1.71
7q22	22q13	2	0	0		a ; 1.89	b ; 0.34	2.23
7q31	16q13	5	2	0		a ; 1.47	b ; 1.32	2.79
8p9q ; 8q9p		4	3	0		b ; 1.55	a ; 1.50	3.05
8q24	18p11	3	2	0		a ; 0.60	b ; 0.22	0.82
10p13	14q24	3	3	0		b ; 1.36	a ; 0.57	1.93
10p14	15q21	4	3	0		b ; 1.68	a ; 0.47	2.15
10q26	15q21	3	3	0		b ; 1.59	a ; 0.52	2.11
11q24	22q12	3	3	0		b ; 0.81	a ; 0.42	1.23
12p13	16q13	3	2	0		b ; 1.32	a ; 0.39	1.71
14q13	17q25	5	3	0		a ; 2.59	b ; 0.35	2.94
16p11.1	18p11.1	5	5	0		a ; 1.10	b ; 0.67	1.77
17q23	21q22	4	2	0		a ; 1.05	b ; 0.38	1.43

*核型は不明であったが、奇形等で染色体不均衡児と診断された。

**同サイズの7番染色体から値を得た。

メアの距離 (percentage of haploid autosome
length: 常染色体上の各バンドとそのバンドが位

置する腕の末端 (テロメア) までの距離が、常染
色体各1本ずつの長さの合計に占める割合) (以

下,%HAL と略す) を用い, 相互転座を有する保因者の2カ所の染色体切断点から切断片長を求めた。

検討項目

転座保因者の核型,%HAL および染色体不均衡児の診断既往の有無, 染色体不均衡児の核型を検討項目とした。

なお, 本研究で扱った染色体不均衡児とは, 出生前あるいは出生後診断がなされたものをいい,

初期流産絨毛の染色体検査により判明したものは含んでいない。

統計解析

染色体不均衡児の診断既往の有無別にみた保因者の%HAL の比較にt検定を用いた。

結 果

1. 対象転座保因者の内訳 (表1)

表1に相互転座保因者の性別, 染色体不均衡児の診断既往の有無別にみた, 転座切断点, 既往妊

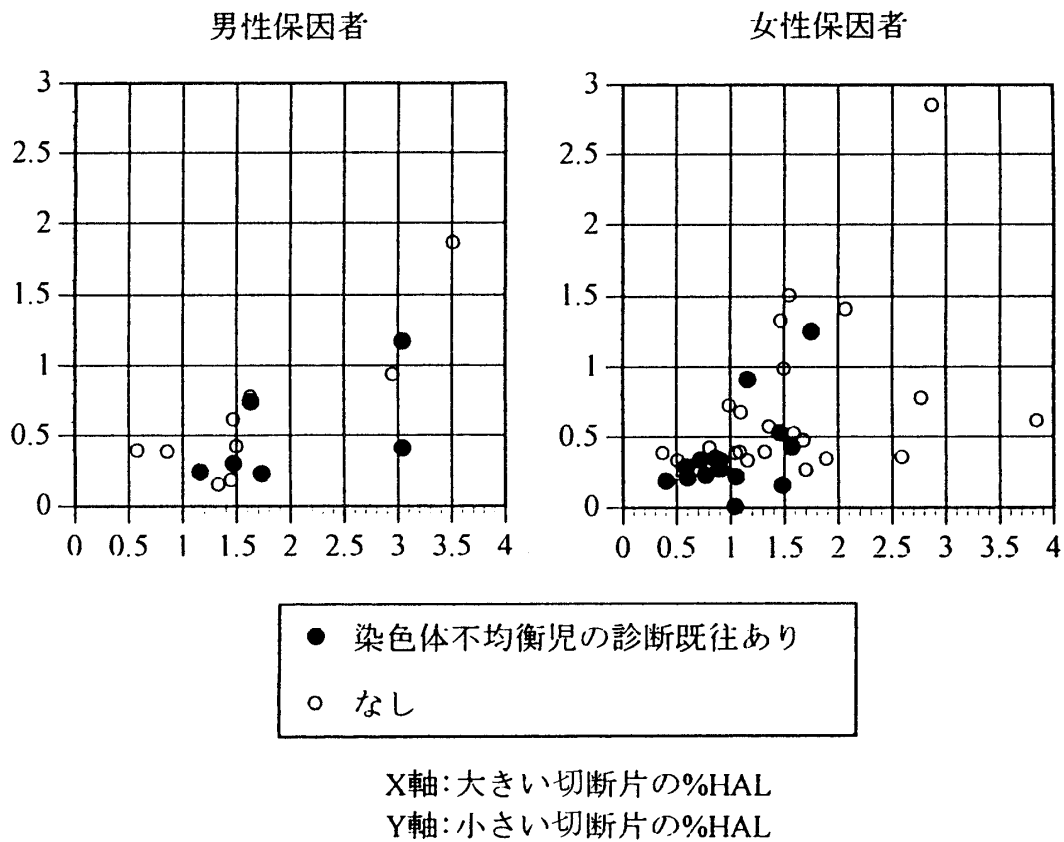


図1 転座切断片長 (%HAL) と染色体不均衡児診断の関係

表2 転座切断片長 (%HAL) の比較結果

	大きい切断片の %HAL	小さい切断片の %HAL	合 計 %HAL
男性保因者			
不均衡児の診断既往が ある群 (n=6)	2.01±0.82	0.51±0.37	2.52±1.08
ない群 (n=10)	1.67±0.89	0.59±0.52	2.26±1.36
女性保因者			
不均衡児の診断既往が ある群 (n=16)	1.03±0.39	0.41±0.33	1.43±0.63
ない群 (n=25)	1.65±0.92	0.68±0.58	2.33±1.24

数値は mean±S.D.

* : p<0.05

娠回数、流産回数、染色体不均衡児の診断回数およびその核型を示した。

相互転座保因者夫婦57組において男性保因者を含む夫婦は16組、女性保因者を含む夫婦は41組であり、女性保因者夫婦の数が男性保因者夫婦より圧倒的に多かった。

相互転座保因者夫婦57組のうち、染色体不均衡児の診断既往のあったものは22組（男性保因者夫婦6組、女性保因者夫婦16組）であった。

2. 染色体不均衡児の核型

保因者夫婦において染色体不均衡であることが出生前あるいは出生後診断された児21例の核型を分析したところ、表1に示したように、部分トリソミー18例（男児11例、女児7例）、部分モノソミー3例（女児3例）であった。また、その中には、3:1分離によって生じた不均衡型配偶子による児は2例のみしかみられなかった。

3. 染色体不均衡児の診断既往のある夫婦と診断既往のない夫婦における保因者の%HALの比較（表1、表2、図1）

相互転座保因者の染色体切断点から求めた%HALを表1に示した。なお、%HALは2カ所の切断片より大きいもの、小さいもの、またそれらの合計を示した。この%HALの値について、各群間で統計処理を行った結果を表2に示した。さらにこれらの%HALの分布を保因者の性別で、染色体不均衡児の診断既往の有無に分けて図1に示した。

結果は、女性保因者において染色体不均衡児の診断既往のある群の合計%HALは診断既往のない群より有意（ $p<0.05$ ）に小さいといえた（表2）。また各転座切断点において大きい切断片と小さい切断片に分けて別々に%HALを比較したところ、大きい切断片の%HALの比較でのみ不均衡児の診断既往のある群が診断既往のない群に較べ有意差（ $p<0.05$ ）が得られた。しかし、男性保因者ではこれらの傾向は認められなかった（表2）。また、女性保因者の不均衡児の診断既往のない群に、流産経験はないものの小さい%HALを示した保因者も含まれたほか、不均衡児を経験した群では合計%HALがある程度大きいものの一

方の%HALが小さい例が存在した（図1）。

考 察

転座保因者が染色体不均衡を有した配偶子を形成し、それが接合子となって妊娠が得られたときに発生する流産・奇形児分娩などの異常には転座切断部位が大きく影響していることが報告されている⁹⁾ほか、臨床の場合でも自ら経験される。その点を数量的に明確にするため、本研究を施行した。

相互転座保因者男性の精子染色体を検索した報告によると、染色体不均衡を有する精子の割合は、低いもので23%から高いものは60%とされている⁷⁻⁹⁾。また、染色体不均衡精子は、転座染色体とその相同染色体の接合体が、隣接1型もしくは隣接2型の2:2分離、あるいは3:1分離をすることで発生する³⁾が、これらの分離の起こる割合は転座切断点で差はないとされている⁷⁾。したがって、染色体不均衡型接合子の発生頻度はこれらの報告をもとにした確率論で説明できるが、保因者夫婦の妊娠にあたり染色体不均衡児の出生前診断の可能性を推測する時、胎児検体採取までの期間に流産となり淘汰されるものも少なくなく、単純に確率で説明できるものとはならない。Uehara et al.³⁾は、保因者夫婦の妊娠が15週まで維持された場合、その胎児が染色体不均衡を有する可能性は10%あまりであることを報告している。これは、確率から推測される頻度よりかなり低く、不均衡胎児の多くは流産されることを物語っている。しかし、染色体不均衡を有していながら流産されない胎児があることは、不均衡型であっても淘汰作用を受けない、あるいは受けにくいものがあるためである。

染色体不均衡児の核型を検討した本研究結果において、部分トリソミーが部分モノソミーに較べて有意に高頻度であったことは、染色体構成において過剰であるほうが不足より淘汰されにくいことを示唆している。さらに、各不均衡児の核型を調べて、3:1分離によってもたらされる核型は極めて少なく、隣接1型ないし隣接2型による不均衡発生が大多数であったことは、3:1分離によって発生した不均衡型配偶子は受精して不均衡型接合子を形成してもその大部分は流産されるこ

とを示唆している。

さらに本研究では、相互転座保因者の%HALと染色体不均衡児の診断歴について検討した結果、女性保因者に関して、%HALの大きさが有意に関連していることを見出した。転座切断点と不均衡児の診断の関係は過去に Daniel et al.¹⁰⁾が羊水穿刺によった胎児染色体検査に基づき報告している。本研究では、不均衡児の診断を経験した保因者夫婦と経験していない保因者夫婦で比較し、Daniel et al.¹⁰⁾の解析とは手法が異なるが、ともに、転座切断片が小さい場合は不均衡児であっても淘汰されにくいことを示唆しており、臨床的には女性保因者夫婦の妊娠予後を推測する際の指標となるものと考ええる。しかし、男性保因者夫婦ではその傾向がみられなかったことは、分析対象数が少なかったことも考慮しなくてはならないが、Lejeune et al.¹¹⁾、Hamerton¹²⁾、Boue and Gallano¹³⁾は、転座保因者の子孫における染色体不均衡個体の発生率には性差があり、男性保因者は女性保因者より低率であったと報告しており、性別が関与した因子の介在も考えられる。また、女性保因者の不均衡児の診断既往のない群に何名かの流産経験がなく%HALが小さい例が含まれていたことは、これらは既往に妊産歴から当該群に含めたが、本研究で得られた知見から今後の妊娠において不均衡児を妊娠する可能性を無視できない保因者といえよう。

転座保因者はその生殖行動に大きい不安を感じている。それに対応するこれまでのカウンセリングは、染色体不均衡児の発生についての漠然とした危険性といつかは健常児を得ることができるという可能性を主たる内容とした程度にとどまっている。染色体不均衡状態では不均衡部に位置する各種遺伝子の欠損や重複によるホメオスターシスの破綻が異常を惹起することは容易に想像できるが、遺伝子のすべてが解明されておらず、加えて遺伝子相互の関係も不明な現状では、転座切断片長を基にして予測される種々の妊娠転機の可能性をカウンセリングに含めることが、最大限の内容充実に繋がるものと考ええる。

文 献

1. Jacobs PA. Population Cytogenetics. New York: Academic Press, 1977; 81—97
2. 黒木良和. 染色体異常総論. 黒木良和 編 図説染色体異常 東京: 朝倉書店, 1981; 1—63
3. Uehara S, Takabayashi T, Okamura K, Yajima A. The outcome of pregnancy and prenatal chromosomal diagnosis of fetuses in couples including a translocation carrier. Prenat Diag 1992; 12: 1009—1018
4. Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, Takahara H, Ohama K, Avirachan S. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. Hum Genet 1980; 55: 87—98
5. Daniel A. The size of prometaphase chromosome segments. Tables using percentages of haploid autosome length (750 band stage). Clin Genet 1985; 28: 216—224
6. Daniel A. Structural differences in reciprocal translocation. Potential for a method of risk in rcp. Hum Genet 1979; 51: 171—182
7. Pellestor F, Sele B, Jalbert H, Jalbert P. Direct segregation analysis of reciprocal translocations: A study of 283 sperm karyotypes from four carriers. Am J Hum Genet 1989; 44: 464—473
8. Martin RH, Barclay L, Hildebrand K, Ko E, Fowlow SB. Cytogenetic analysis of 400 sperm from three translocation heterozygotes. Hum Genet 1990; 86: 33—39
9. Estop AM, Levinson F, Cieply K, Vankirk V. The segregation of a translocation t(1;4) in two male carriers heterozygous for the translocation. Hum Genet 1992; 89: 425—429
10. Daniel A, Hook EB, Wulf G. Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carriers of chromosome rearrangements: Data from Units States and Canadian laboratories. Am J Med Genet 1989; 31: 14—53
11. Lejeune J, Dutrillaux B, de Grouchy J. Reciprocal translocations in human population. A preliminary analysis. In: Jacobs PA, ed. Human Population Cytogenetics. Edinburgh: Edinburgh University Press, 1970; 81—87
12. Hamerton JL. Robertsonian translocations. Evidence on segregation from family studies. In: Jacobs PA, ed. Human Population Cytogenetics. Edinburgh: Edinburgh University Press, 1970; 63—80
13. Boue A, Gallano P. A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangement in 1356 prenatal diagnosis. Prenat Diag 1984; 4: 45—67

(No. 7592 平6・12・16受付)