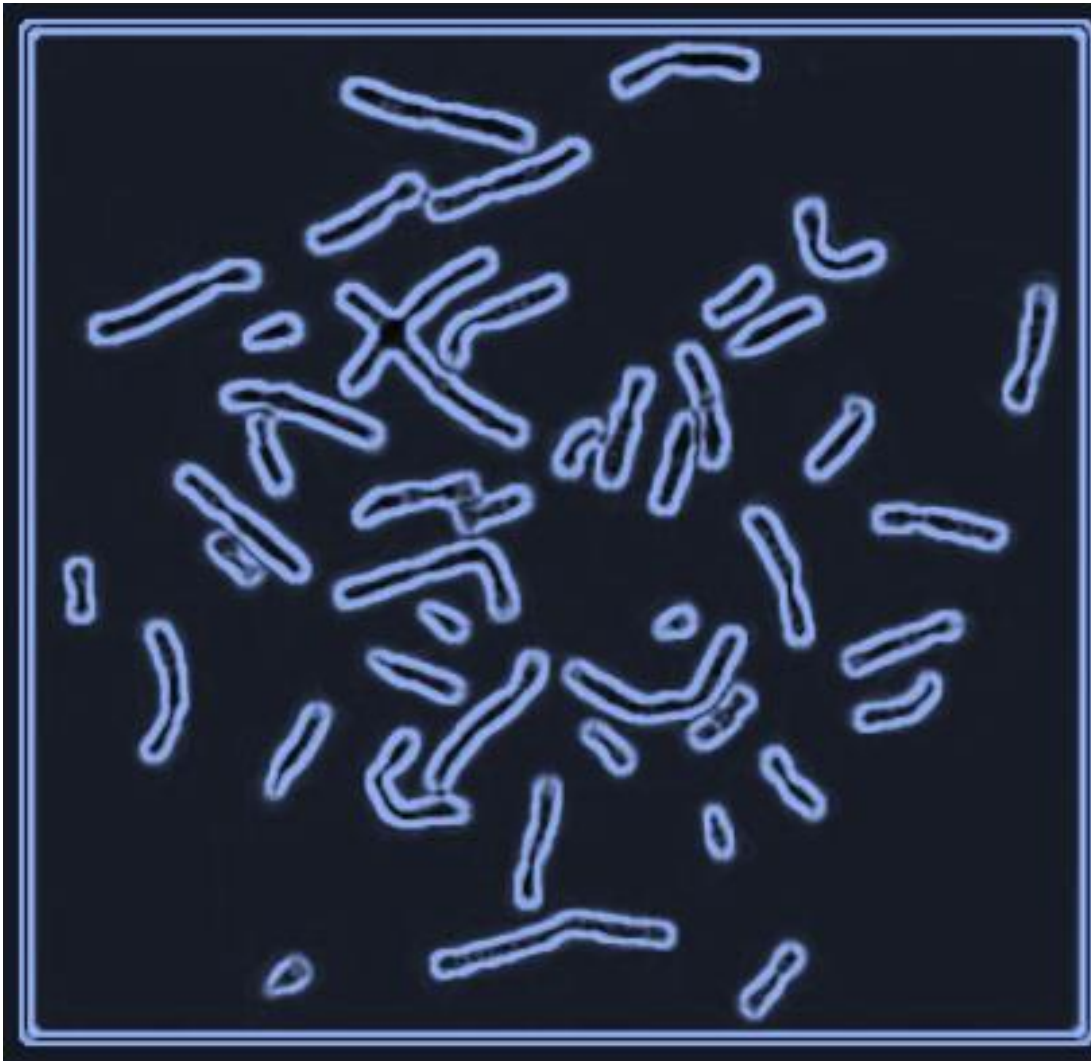


臨床染色体学



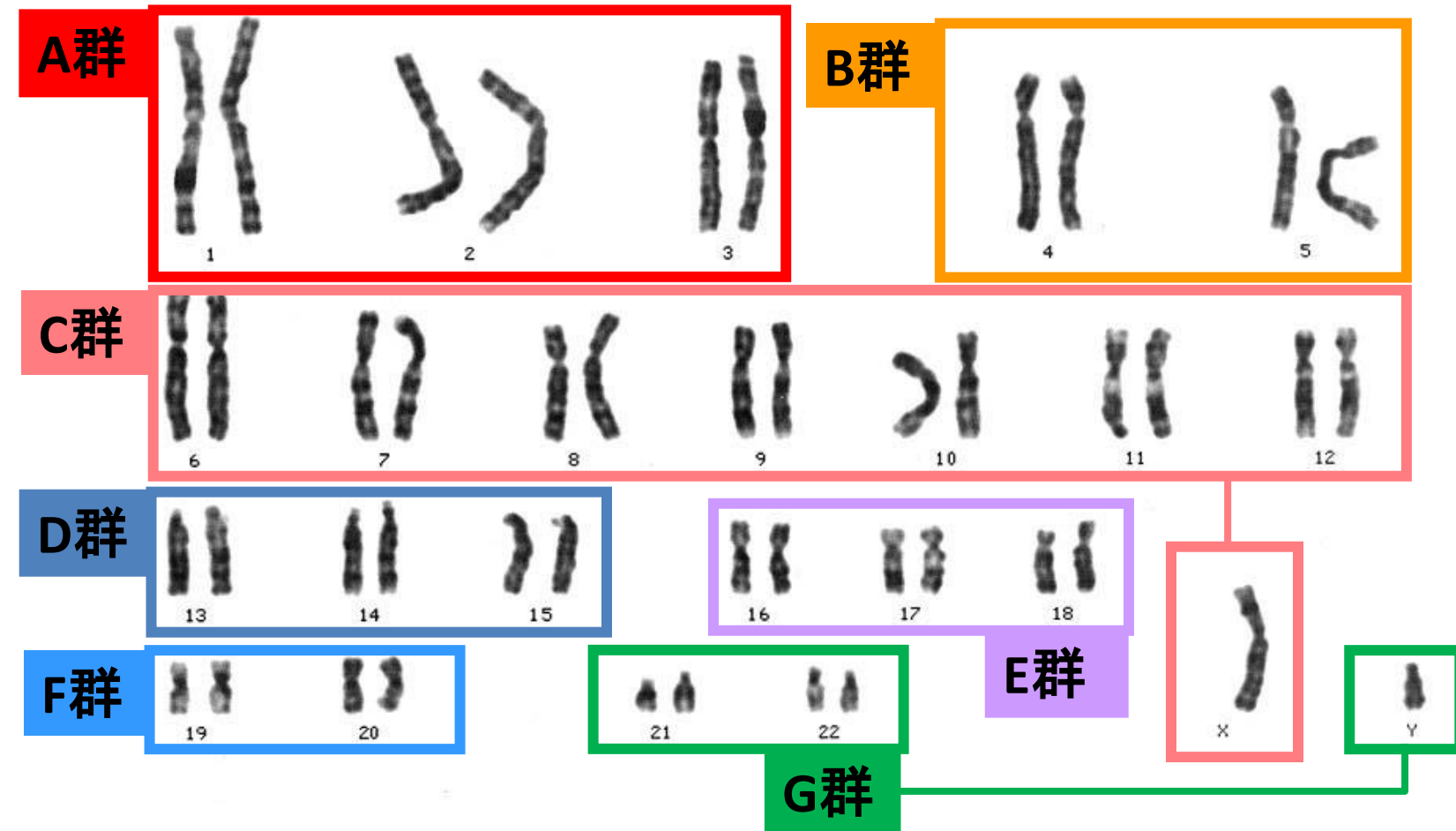
目次

- 染色体とは目で見るゲノムである
- 染色体分析 草創期—古典的時代
- 染色体の数的異常と疾患
- 染色体分析 1970年代：G-分染法の確立
- 染色体検査の方法：各種分染法
- 染色体の構成要素
- 染色体の形態別分類
- 染色体のG分染パターンとバンド
- 染色体検査のサンプル
- 染色体検査の方法：標本の作製と染色
- 染色体検査の適応
 - 1 先天多発異常/成長発達の障害のある児
 - 2 死産および新生児死亡
 - 3 生殖障害
 - 4 新生物
 - 5 リスクのある妊娠・胎児
- 産科領域の染色体異常の頻度
- 生産児の染色体異常の頻度
- ダウン症候群
- トリソミー18
- トリソミー13
- クラインフェルター症候群
- その他の染色体過剰症
- 染色体の構造異常
- 染色体の部分欠失と疾患-I
- 染色体の部分欠失と疾患-II
- 5p-症候群
- 4p-症候群
- 染色体分析 1990年代：FISH法
- FISH：fluorescent *in situ* hybridizaion
- 染色体部分欠失症と診断用FISHプローブ
- サブテロメア微細構造異常症
- パリスターキリアン症候群
- サブテロメア微細構造異常症
- 疑似常染色体領域（PAR）
- ターナー症候群
- 染色体異常の一般原則
- 染色体の正常変異
- 核型記載法 数的異常
- 核型記載法 構造異常—1
- 核型記載法 構造異常—2

染色体とは目で見るゲノムである

Human Karyotype: 染色体の核型と言われる。数的構成要素と個別染色体の構造特性の記載法

スタンダードな染色体分析 G分染法, (G-banding, , GTGバンディング)



染色体分析

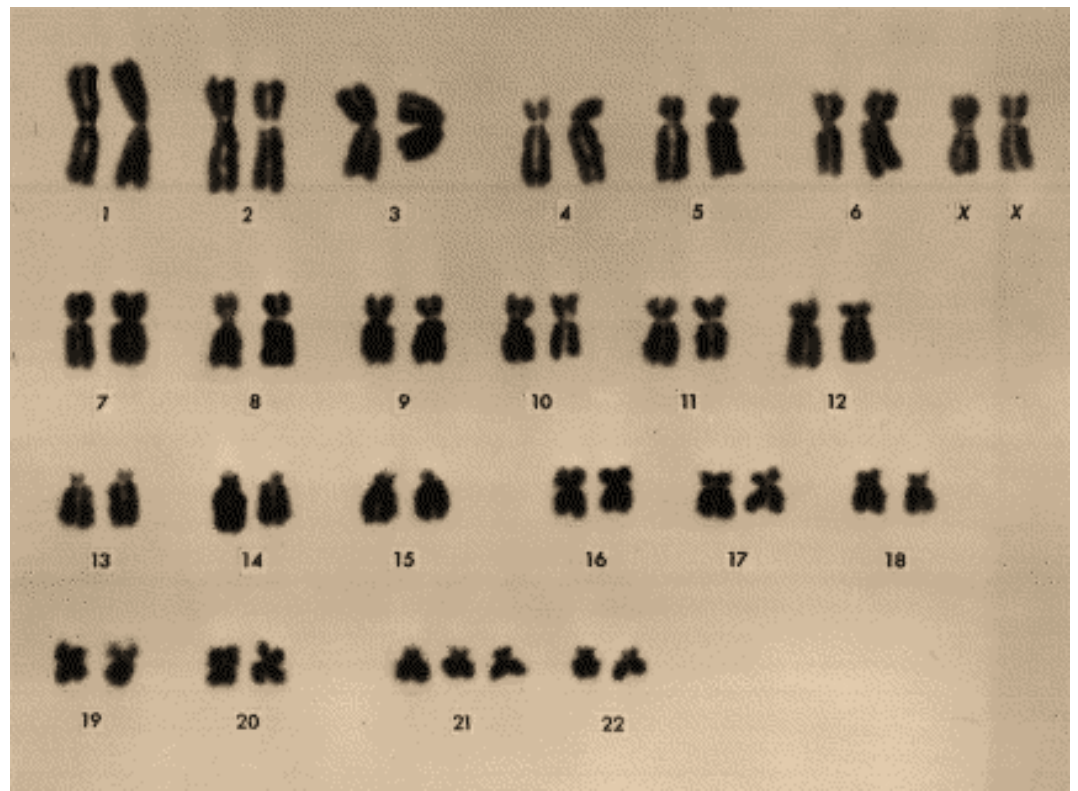
草創期—古典的時代

1882年 Flemming: 角膜
上皮 22-28本

1923年 Painter: 48で男
性はXY, 女性はXX固定切
片法による顕微鏡観察

1956年 Tjio and Levan:
ヒトの染色体数は46培養
技術, コルヒチン処理, 低
張液処理, air dry 法

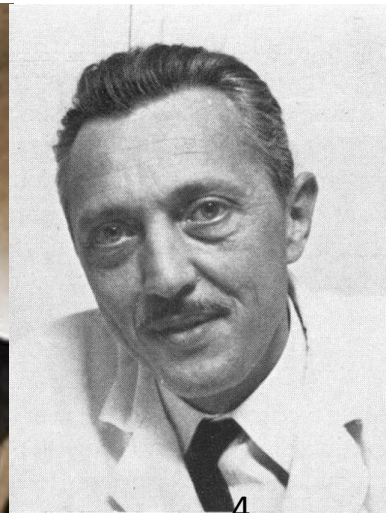
1959年 Lejeune: ダウン
症が常染色体トリソミーで
あることを発見



Albert Levan



Joe Tjio



Jerome Lejeune

染色体の数的異常と疾患

| 染色体異常 | 疾患名 | 重症度 | 頻度 |
|------------|----------------|-----|---------------|
| Trisomy 21 | Down 症候群 | 重症 | 1/600 |
| Trisomy 18 | Edward 症候群 | 最重症 | 1/5,000 |
| Trisomy 13 | Patau 症候群 | 最重症 | 1/8,000 |
| Monosomy X | Turner 症候群 | 軽症 | 1/1,500-2,000 |
| XXY | Klinefelter症候群 | 軽症 | 1/1,000 |
| XXX, XYY | | 無症状 | 1/1,000 |
| 倍数体 | 倍数体 | 最重症 | |

流産胎児に認められる常染色体トリソミーとその割合

| CHR# | 割合 (%) | CHR# | 割合 (%) |
|-------------|---------------|-------------|---------------|
| 1 | 0 | 13 | 4.6 |
| 2 | 4.9 | 14 | 4.6 |
| 3 | 0.6 | 15 | 7.7 |
| 4 | 2.3 | 16 | 32.3 |
| 5 | 0.2 | 17 | 0.6 |
| 6 | 0.5 | 18 | 5.1 |
| 7 | 4.0 | 19 | 0.2 |
| 8 | 3.9 | 20 | 2.7 |
| 9 | 2.7 | 21 | 9.4 |
| 10 | 2.0 | 22 | 10.2 |
| 11 | 0.3 | X | |
| 12 | 1.0 | Y | |

染色体分析

1970年代:

G-分染法の確立

- 全ての染色体を正確に同定できるようになった
- バンドパターンの記載法
- 遺伝子マップの作成
(1973年以來2年ごと)
- 特殊分染法の開発



体細胞分裂時に染色質は最も凝縮した染色体という状態となる。

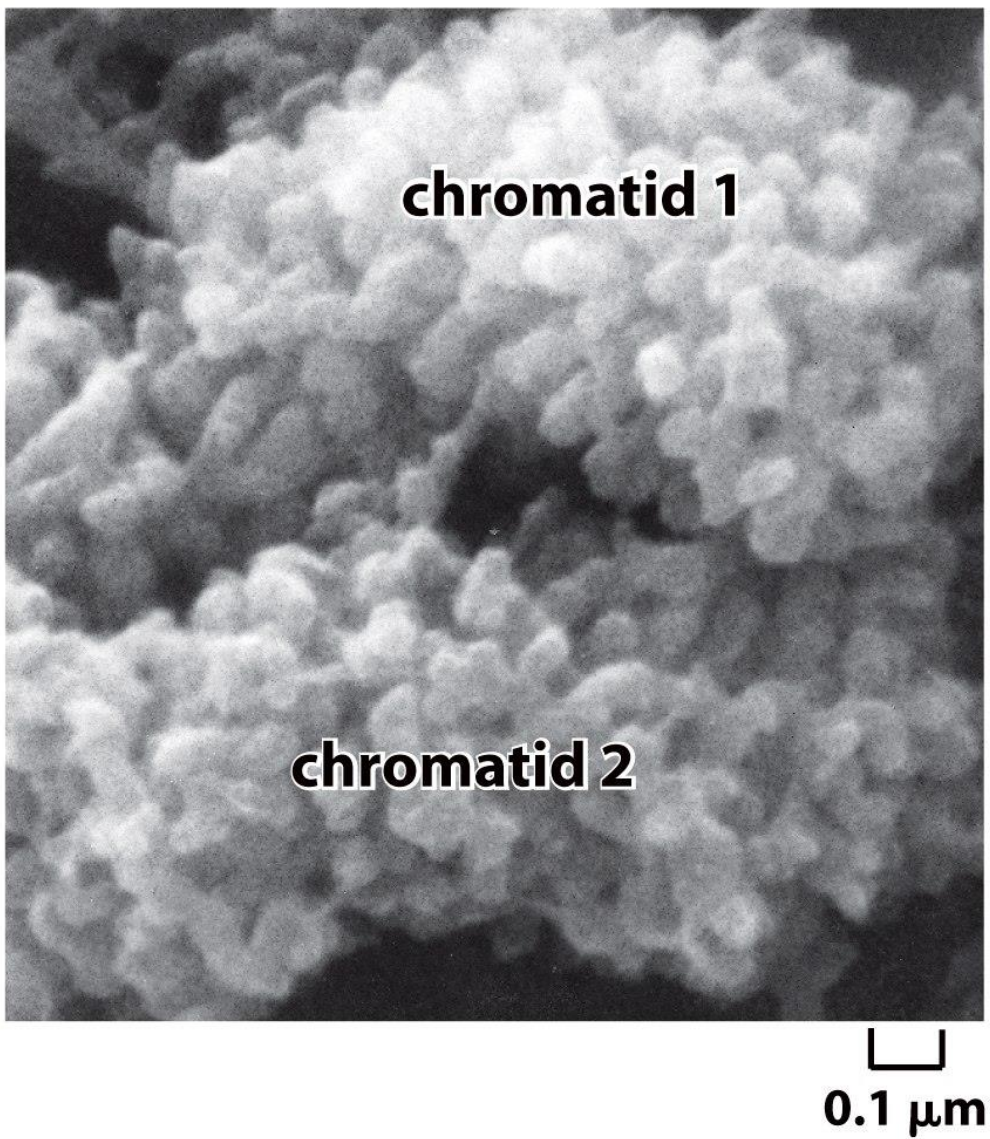
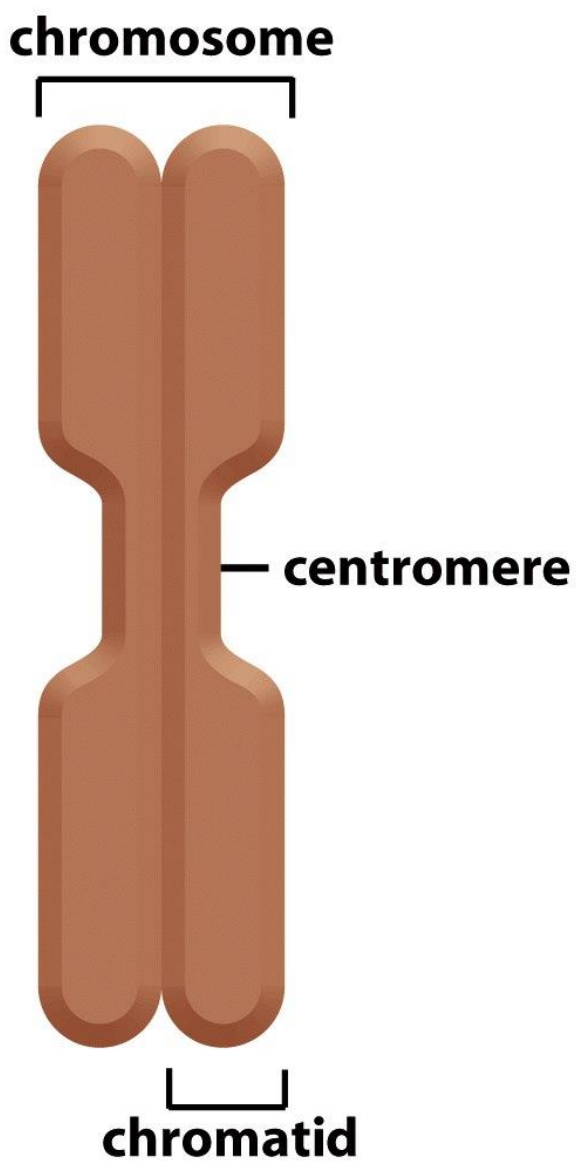
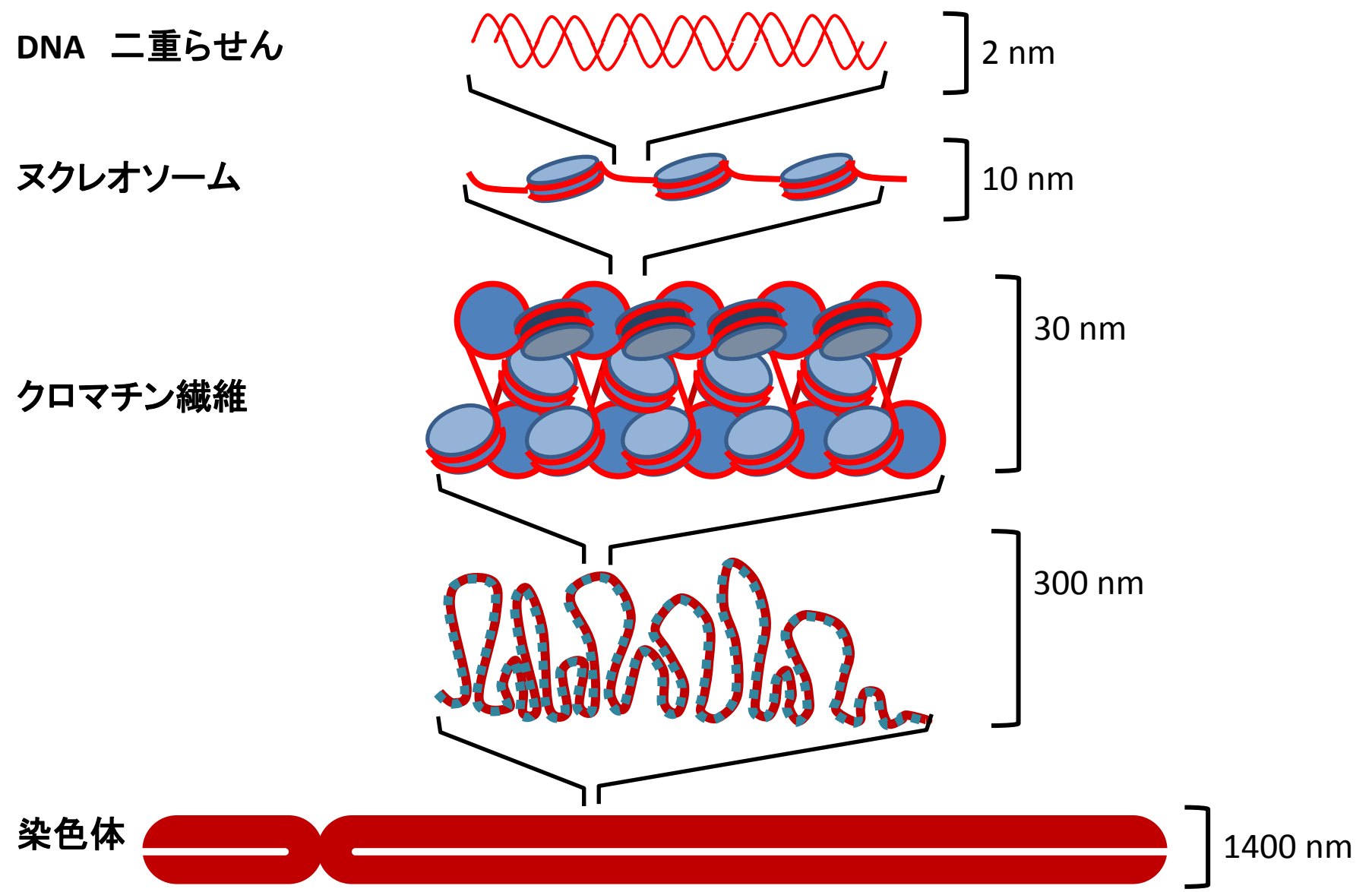


Figure 4-70 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Sci Figure 4-71 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

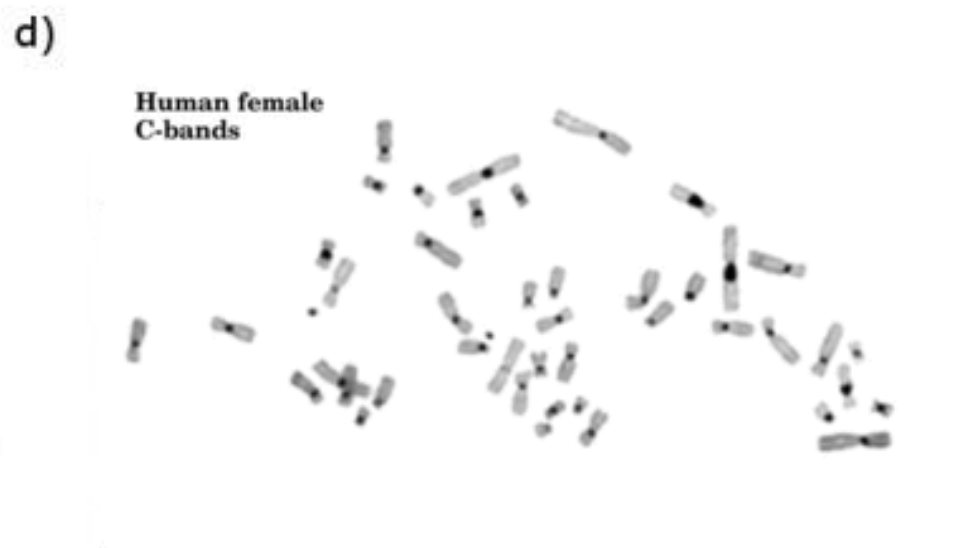
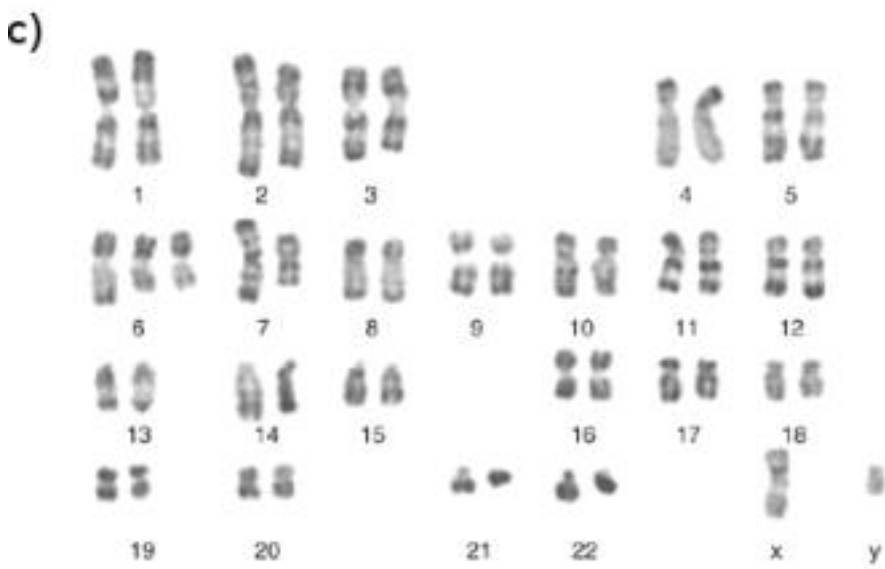
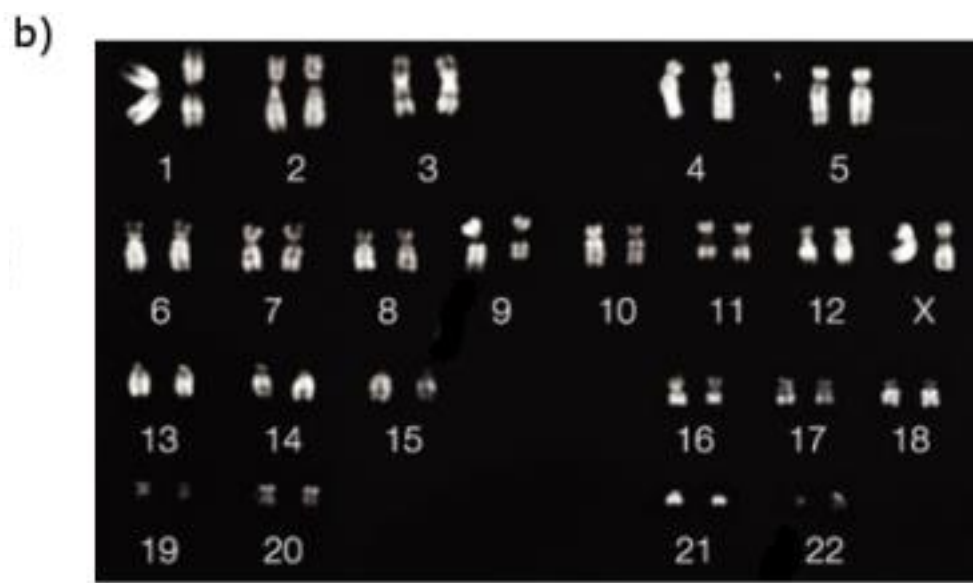
染色体の構成



染色体検査の方法：各種分染法

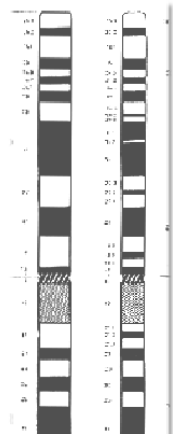
| | |
|-----------|---|
| G分染法 | 各染色体に特異的なバンド. トリプシン処理後ギムザ染色 全ゲノムをスクリーニング, 最も基本的染色法 |
| Q分染法 | G分染と同じパターンの蛍光染色. Yq12が強染 サテライト配列に起因するヘテロモルフィズムを見る Yq12領域を含む構造異常, 簡便なY染色体確認法 |
| C分染法 | 構成性ヘテロクロマチン領域(動原体領域)とYq12を染める 過剰バンドがヘテロクロマチン異型かどうかの確認 |
| NOR染色 | 核小体領域(13,14,15,21,22短腕茎部)を染める 端部動原体型染色体の関与する構造異常の診断 |
| DA/DAPI染色 | 1,9,16,Y染色体長腕q12のヘテロクロマチン領域と15pを染める 15番染色体由来過剰マーカーの診断 |
| 複製時相分染 | DNAの複製時相の違い X染色体不活化パターンの検討 |

ヒト染色体の観察 : a) G分染法, b) Q分染法, c) R分染法, d) C分染法



Wikipedia などから

Gバンド法



染色体を、加減しながらトリプシンで処理 → DNA結合性化学染料 ギムザ(Giemsa)で染色

濃染バンド

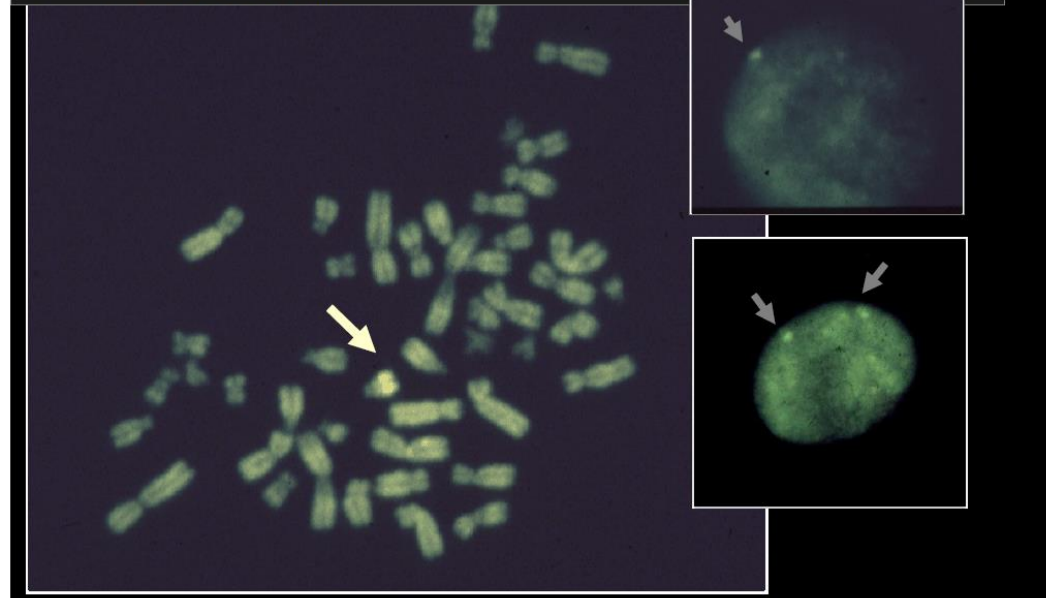
- ・ギムザは AT に富んだ領域(AT-rich region)に選択的に結合 → ATに富む
- ・S期後期にDNA複製=遺伝子転写が盛んでない
- ・DNaseIに非感受性 Aluは少ない

淡染部分

- ・GCに富んだ領域: 遺伝子が多く分布
- ・S期早期にDNA複製: activeな遺伝子(転写される遺伝子)が分布

* 一般的に染色体の再配列はG淡染部分でおこる

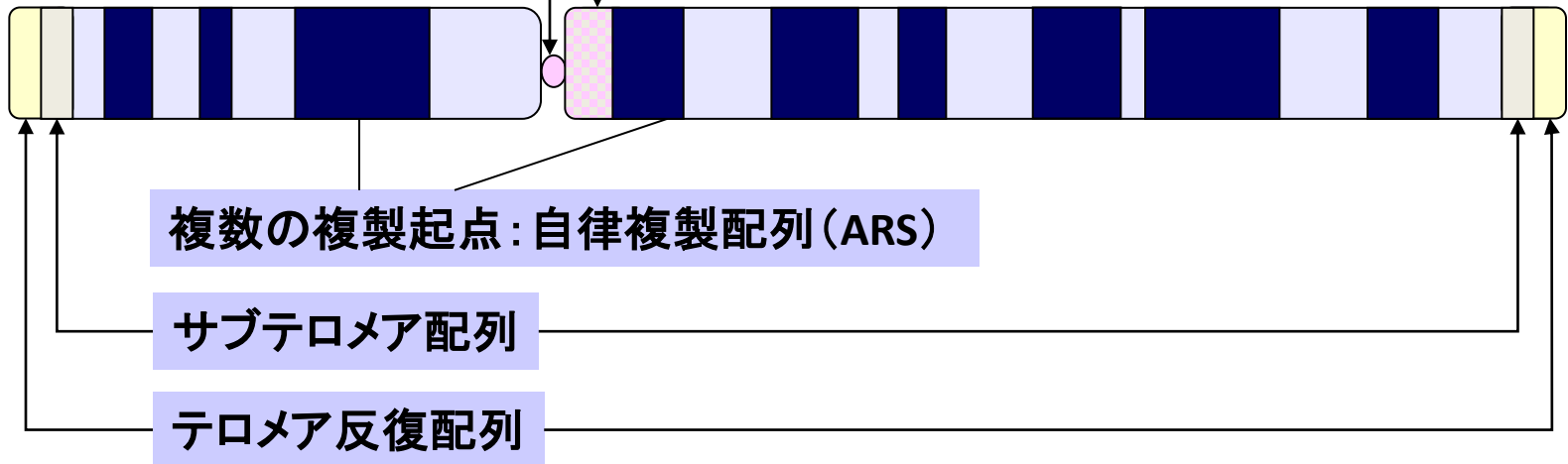
Qバンド法: キナクリン、Quinacrine で染色。GC-richで蛍光が減じる(クエンチング)= 強く光る部分はAT-rich。
↑ Y染色体長腕端



染色体の構成要素

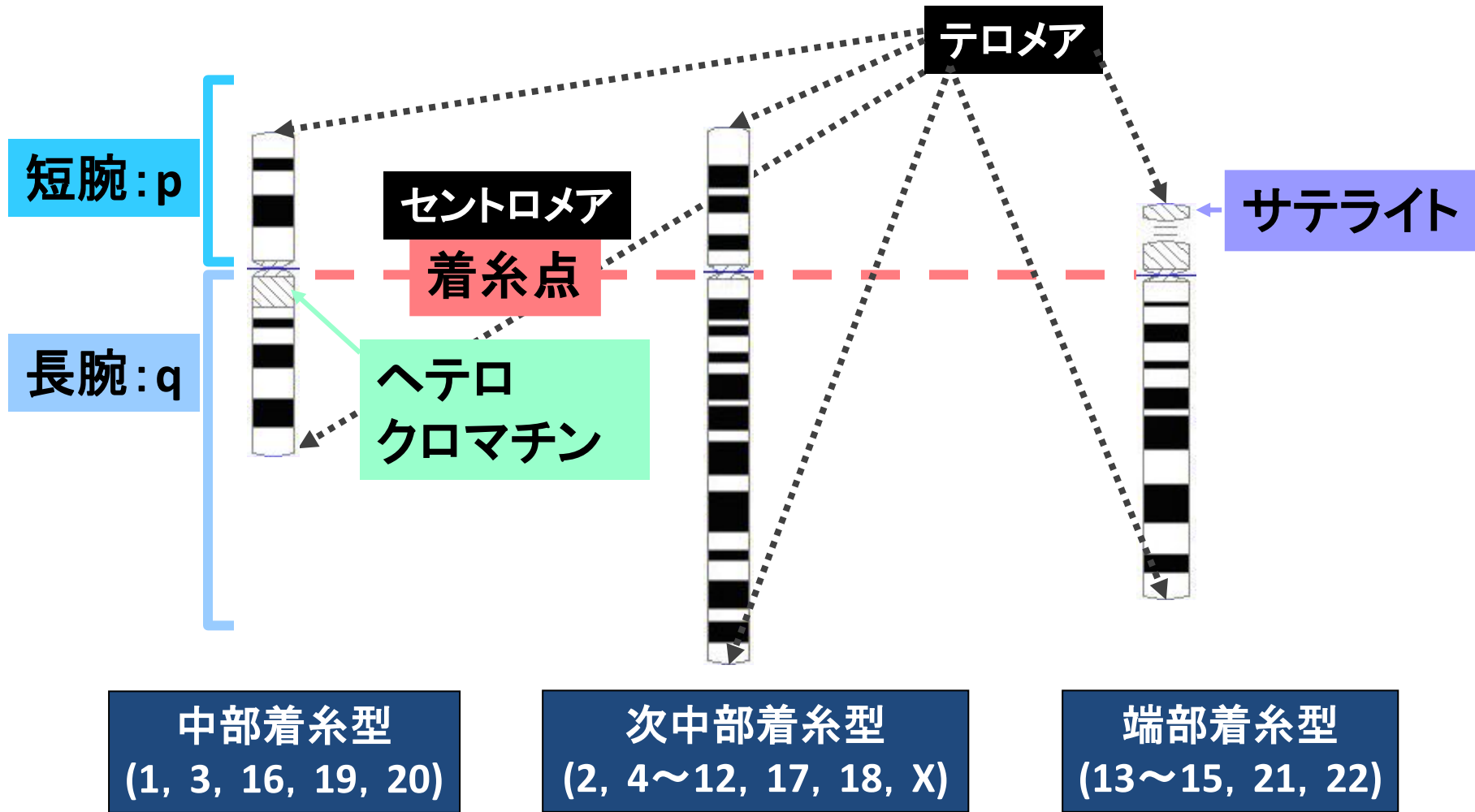
セントロメア: α サテライトのDNA171塩基配列の反復 300-5,000 kb

構成的ヘテロクロマチン領域: 1q12, 9q12, 16q11

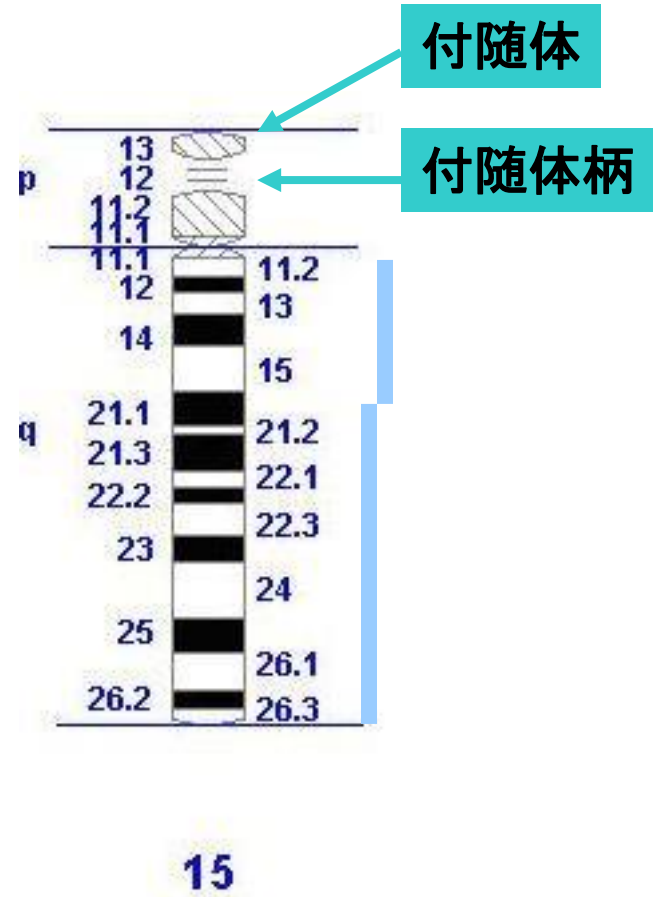
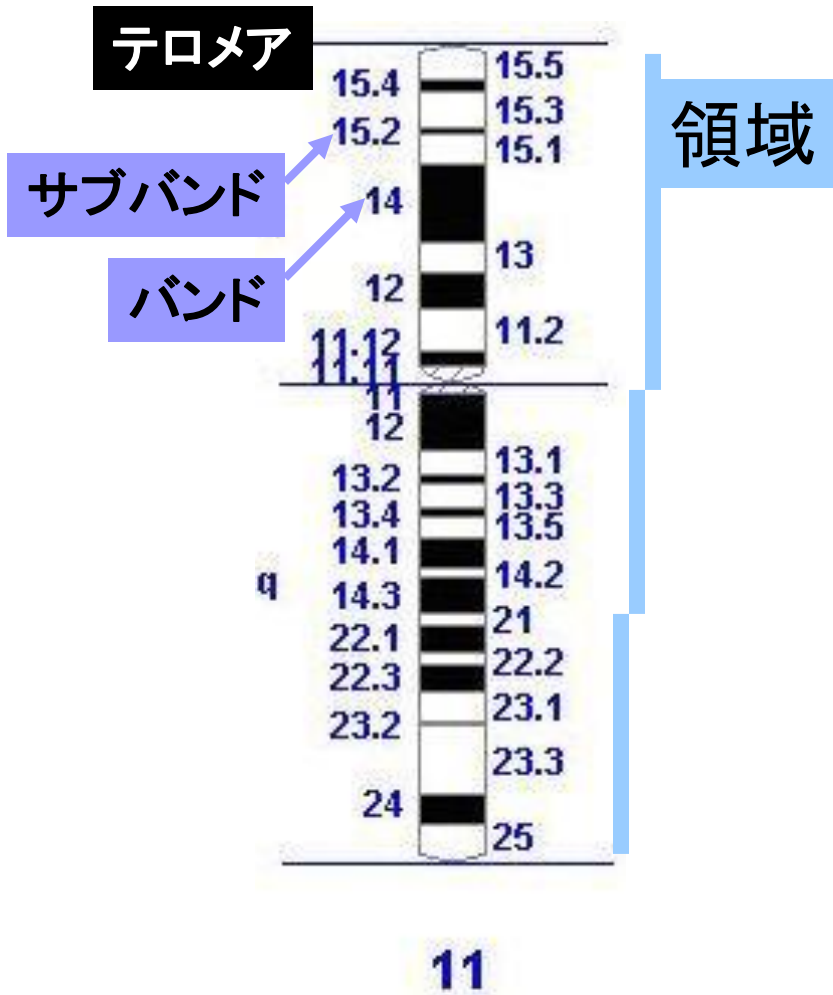


サブテロメア 細胞分裂期にはセントロメア局在しているシュゴシンタンパク質が、間期になるとサブテロメアにリクルートされ、knob構造の形成、サブテロメア遺伝子群の転写抑制、サブテロメア領域のDNA複製タイミングの維持に、重要な役割を果たしている

染色体の形態別分類



C



染色体検査のサンプル

急速に分裂する生きた細胞（染色体は分裂中期に観察される）。

1. 白血球とくに T リンパ球. 通常は末梢血をヘパリンを加え採取（末梢血10 mlに対しヘパリン0.5ml程度）。
2. 不死化リンパ芽球（末梢血から得たリンパ球をEBVによる形質転換し株化）
3. 線維芽細胞：皮膚生検や小手術で採取
4. 骨髄細胞：悪性疾患の診断に. 培養が不要. 標本は解像度が低い.
5. 羊水穿刺あるいは絨毛採取によって得られる胎児細胞

凝固禁, 凍結禁, 常温あるいは4℃

染色体検査の方法：標本の作製と染色

1. 採血：ヘパリンを加え無菌的に静脈血を採取する。
2. 細胞の増殖：採取後48時間以内に， phyto-hemagglutinin (PHA)を加えて，培養液中で， 37°C， 5 % CO₂下で72時間培養する。
3. 細胞周期の同調：コルセミドを加え分裂中期で分裂を止める。
4. 細胞を低張液で膨化させカルノア液で固定。
5. スライドグラス上に展開する。
6. トリプシン処理しギムザ染色：G-banding
キナクリンマスタードで染色， Q-staining
蛍光標識したDNA断片（プローブ）を結合， FISH

染色体検査の適応

- 先天多発異常症
- 原因不明の成長・発達の異常
- 死産および新生児死亡
- 生殖障害
- 家族歴
- 新生物
- リスクのあるの妊娠・胎児

染色体検査の適応

1 先天多発異常/成長発達の障害のある児

- 既知の染色体異常症が疑われる患者
Down症候群でも、全トリソミー型と、モザイク型、転座型がある。
- 既知の先天多発奇形症候群あるいは先天性疾患が疑われる患者
多くの先天性疾患の遺伝子座が転座症例の解析から発見される。
- 臨床診断が困難な成長・発達の障害や先天多発異常をしめす患者
臨床所見から珍しい染色体異常症を診断するのは困難。
サブテロメアの欠失症候群などは通常のG分染では鑑別困難。

染色体検査の適応

2 死産および新生児死亡

- 死産における染色体異常の頻度：10 %
cf 生産児では0.7 %
- 新生児死亡児の染色体異常の頻度：10 %
- これらの症例に対して一般のG分染法の他にgenome scan (アレイ法)等が考慮される. 今後の遺伝カウンセリングのための重要な情報となる

染色体検査の適応

3 生殖障害

- 不妊症：妊娠が成立しない

- ◊ 無精子症の10～15%に染色体異常：

9割以上がKlinefelter症候群：XXY(またはXXY/XY)．その他にYq-, i(Yp), inv(Y)などのY染色体構造異常など

- ◊ 原発性無月経・早期閉経

45,X, 45,X/46,XY, Xの構造異常(isoXq; Xp-; Xq-; ring X)など
早期閉経は10%にisoX、45,X/46,XX、X-Y転座、X-常染色体転座

- 不育症：妊娠は可能だが、流産や死産を繰り返し生児を得ることができない病態

- ◊ 習慣性流産

自然流産を繰り返すことを習慣性流産 (habitual abortions)と呼ぶ。臨床的には3回以上流産を繰り返すことを言うが、2回流産を反復した夫婦では、そのほぼ5%で夫婦のどちらかに染色体異常—主として均衡型相互転座—がある。一般の夫婦では0.5%。

染色体検査の適応

4 新生物

- 本来の核型 (constitutional karyotype) と新生物で獲得した核型 (acquired karyotype) の2種類を調べる必要があり, 造血腫瘍の場合は本来の核型は皮膚線維芽細胞を培養し調べる.
- 診断と予後判定に関与する.

染色体検査の適応

5 リスクのある妊娠・胎児

- 高齢女性(35歳以上)の妊娠にあっては, その胎児の染色体異常の頻度は高くなる.
- 同様にある種の母体血液マーカー判定の結果, あるいはnuchal translucency等の胎児異常が示唆された場合にも胎児の染色体異常のリスクが高いことを考慮し, 羊水穿刺による出生前診断が考慮される.
- NIPT陽性例
- 染色体異常の出産歴・家族歴

産科領域の染色体異常の頻度

| 異常核型 | 全頻度 | 数的異常 | 構造異常 | |
|----------------|-------|------|------|------|
| | | | 均衡型 | 不均衡型 |
| 妊娠初期 流産児 | 1/2 | 96 % | 0 % | 4 % |
| 35歳を越える 母の児 | 1/50 | 85 % | 10 % | 5 % |
| 生産児 | 1/160 | 60 % | 30 % | 10 % |

Thompson and Thompson, ed , Genetics in medicine, 7'th ed.より.

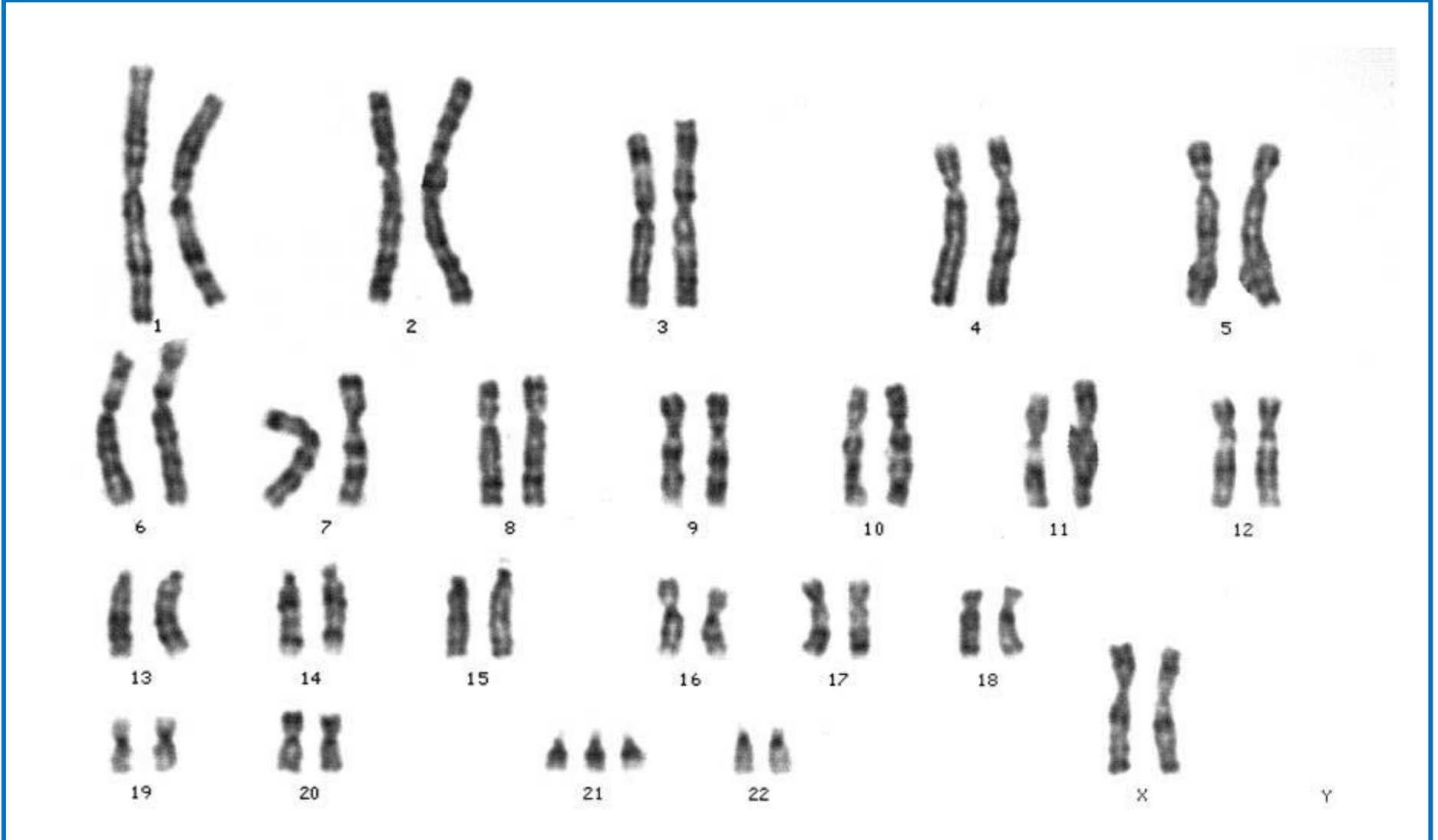
生産児の染色体異常の頻度

| | | | |
|-------------|----------|-------------|----------|
| 性染色体異数性異常 | | 構造異常 | 1/375 |
| 男児 | 1/360 | 均衡型再構成 | |
| 47,XXY | 1/1,000 | Robertson転座 | 1/1,100 |
| 47,47,47, | 1/1,000 | その他 | 1/885 |
| その他の性染色体異数性 | 1/1,350 | 不均衡型再構成 | |
| 女児 | 1/560 | Robertson転座 | 1/13,600 |
| 45,X | 1/4,000 | その他 | 1/1,800 |
| 47,XXX | 1/900 | | |
| その他のX染色体異数性 | 1/2,700 | 全染色体異常 | 1/154 |
| 常染色体異数性異常 | 1/700 | | |
| 21トリソミー | 1/830 | | |
| 18トリソミー | 1/7,500 | | |
| 13トリソミー | 1/22,700 | | |
| その他の異数性異常 | 1/34,000 | | |

ダウン症候群

- 染色体異常の代表的疾患
- 原因： 21番染色体が1つ過剰になる
- 頻度： 出生500人に1人
- 疫学： 母の加齢に伴い頻度が増す
- 遺伝性： 一般的にはない。
- 主要所見： 筋緊張低下・精神運動発達遅滞・低身長・特異顔貌・構音障害・精神症状
- 合併症： 先天性心疾患・消化器奇形・白血病・屈折異常・中耳炎・環軸椎不安定・痴呆
- 管理： 総合的検診・療育, 対症療法
- 生命予後： 良好

トリソミー型ダウン症候群女児の全核型



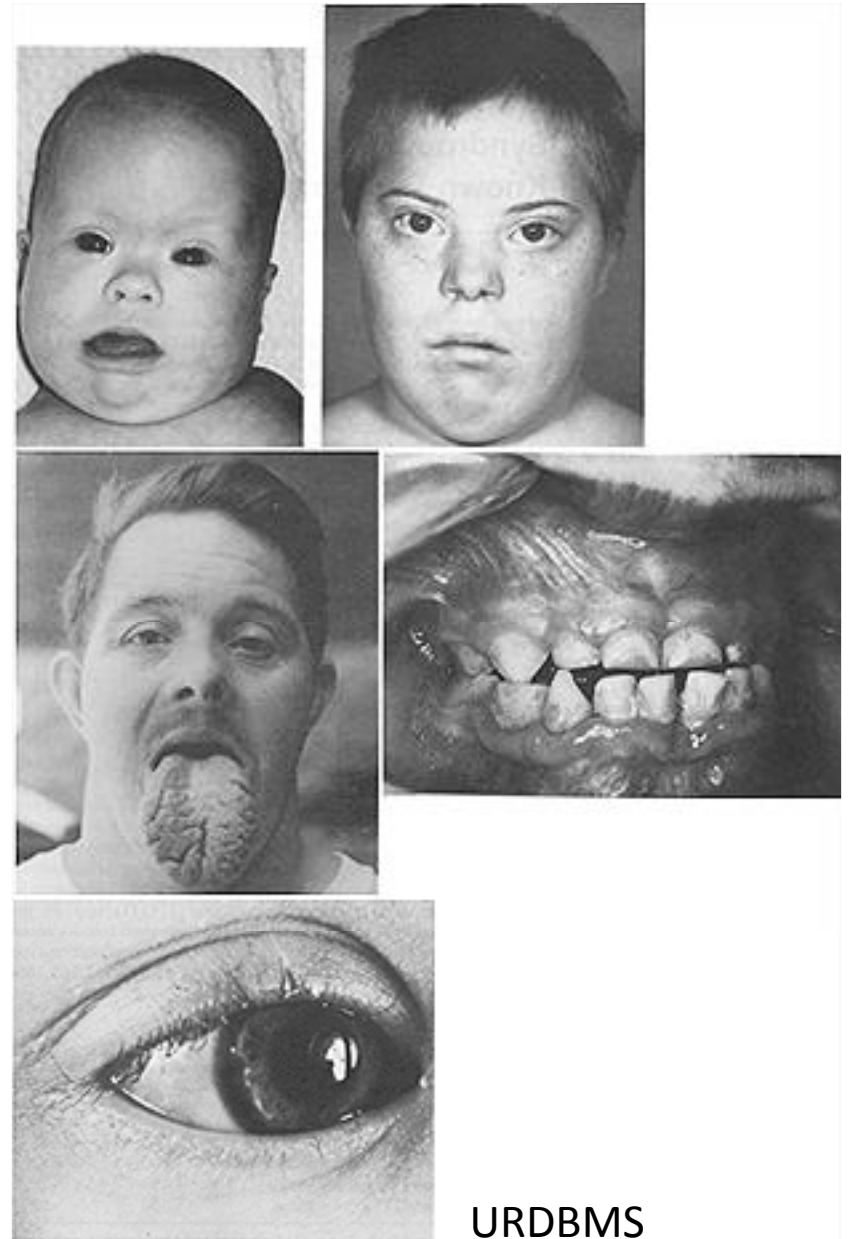
ダウン症候群:*DYRK1A, RCAN1*

ダウン症モデルマウスでは
神経細胞の層が薄い: 神
経細胞が少ない

Nakano-Kobayashi et al. 2017 Proc
Natl Acad Sci USA 114:10268-10273.

小脳の発達が悪い

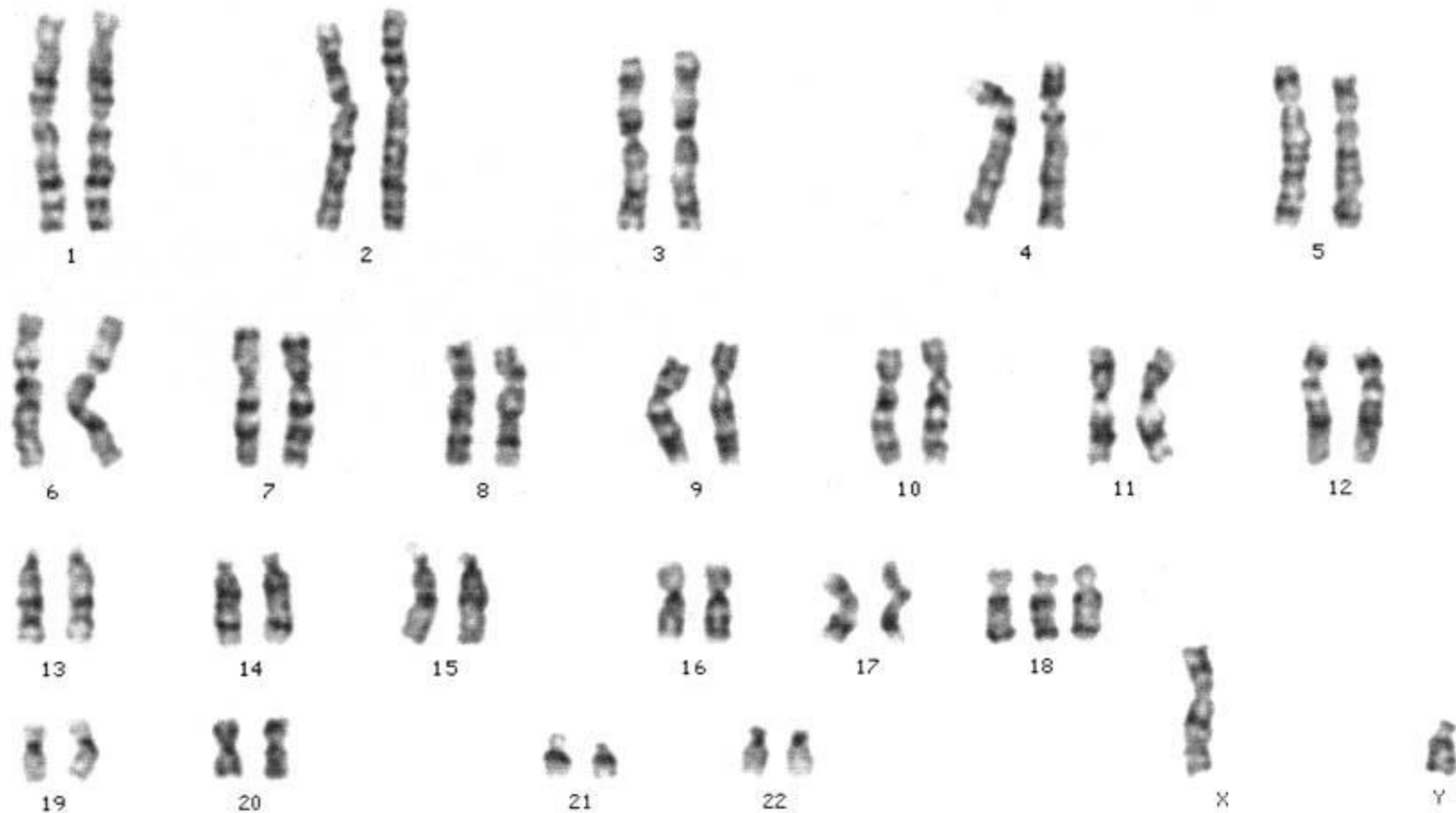
Ira T. Lott Prog Brain Res. 2012 ; 197:
101-121.



トリソミー18

- 指の重なり・小頭・揺り椅子状の足などを特徴とする染色体異常症
- 原因： 18番染色体が1つ過剰になる
- 頻度： 出生5,000-6,000人に1人
- 疫学： 母の加齢に伴い頻度が増す
- 遺伝性： 一般的にはない。
- 主要所見： 重度の成長・精神運動発達遅滞，小頭，後頭部突出，小さな口，小顎，手指の重合，揺り椅子状の足
- 合併症： 先天性心疾患・鎖肛・臍帯ヘルニア・口唇口蓋裂，多指症，食道閉鎖
- 管理： 総合的検診・療育，対症療法
- 生命予後： 周産期死亡あるいは殆どが1年以内に死亡

エドワード症候群男児の核型



Trisomy 18



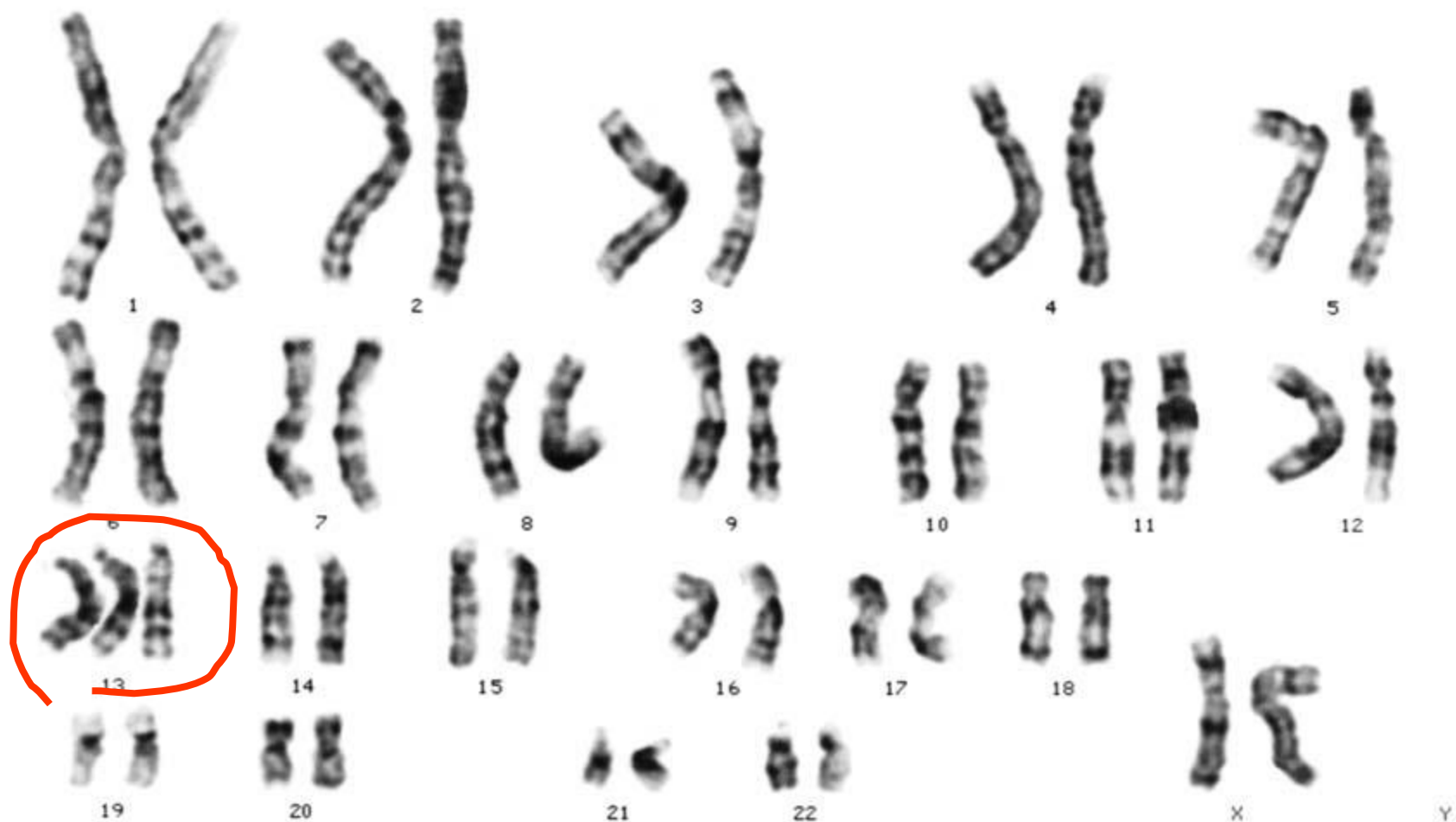
URDBMS



トリソミー13

- **口唇口蓋裂・多指趾症を特徴とする染色体異常症**
- **原因:** 13番染色体が1つ過剰になる
- **頻度:** 出生8,000-14,000人に1人
- **疫学:** 母の加齢に伴い頻度が増す
- **遺伝性:** 一般的にはない。
- **主要所見:** 重度の成長・精神運動発達遅滞, 小頭, 頭皮の部分欠損, 小眼球, 眼間狭小, 大きな鼻, 口唇口蓋裂, 軸後性多指趾
- **合併症:** 全前脳胞症, 先天性心疾患・尿路奇形
- **管理:** 総合的検診・療育, 対症療法
- **生命予後:** 周産期死亡あるいは殆どが1年以内に死亡

パタウ症候群女児の核型



Trisomy 13

Patau Syndrome (Trisomy 13)

POLYDACTOLY

- Kidney, Heart, CNS malformations (like Edwards)
- Polydactyly
- 80% die within 1st year.
- Can be diagnosed in utero via ultrasound and maternal serum markers like α -fetoprotein.

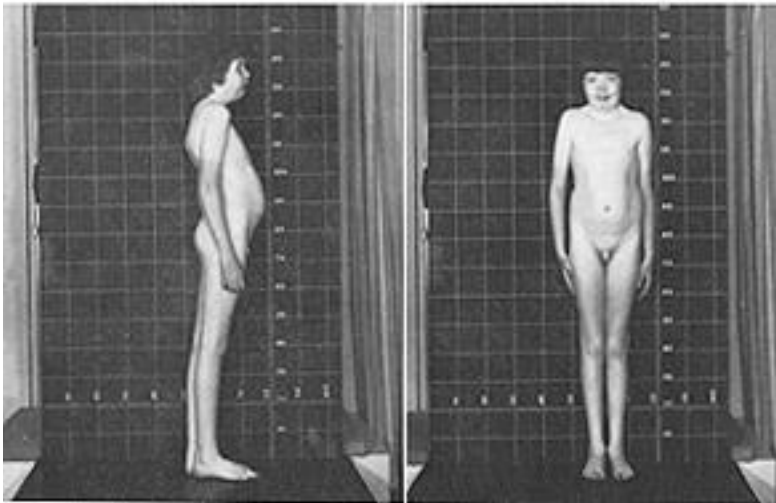


URDBMS

クラインフェルター症候群

- 睾丸女性化症候群
- 原因: X染色体の過剰男性. 47,XXYなど
- 頻度: 男性900人に1人
- 疫学: 母の加齢がリスクファクターとはならない
- 遺伝性: 一般的にはない.
- 主要所見: 表現型男性, 手足が長く高身長で細長い体型, 小睾丸, 男性不妊, 精神遅滞, 幼稚な行動傾向, 細く疎な髭, 第5指のclinodactyly,
- 合併症: 停留睾丸
- 管理: 女性化乳房などあれば男性ホルモン療法
- 生命予後: 良好.

クラインフェルター症候群

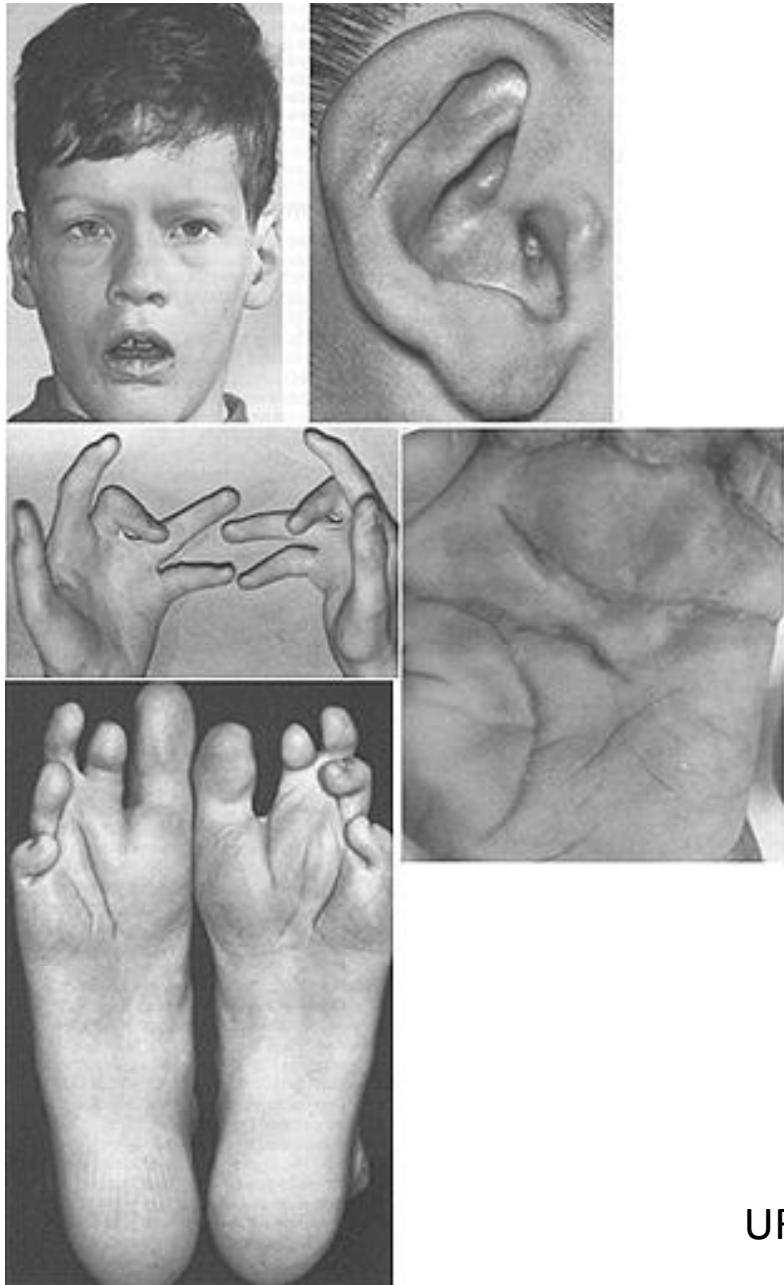


URDBMS

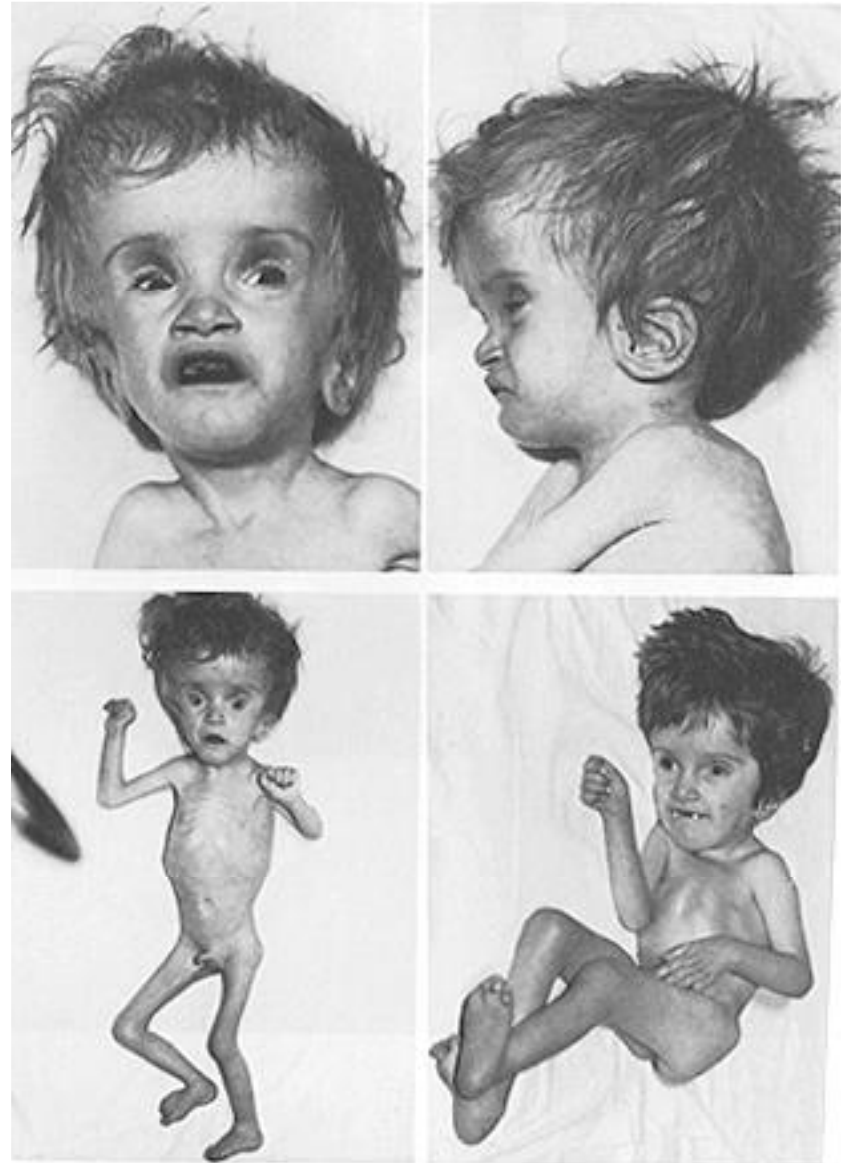
その他の染色体過剰症

- **47, XYY**; 高身長, 正常範囲内での低いIQ, 学習障害, 攻撃的性格傾向, 妊孕性あり, 子に染色体異常の発生するリスクは高い.
- **47, XXX**; 異常なし, 高身長, 妊孕性あり.
- **3倍体**; 重度の多発奇形で5ヶ月以内に死亡
- **Trisomy 8 mosaic syndrome**; 厚い口唇, 彫りの深い眼, 耳介突出, 彎指症, 足底の縦じわ.
- **Trisomy 9 mosaic syndrome**; 関節拘縮, 先天性心奇形, 変形した低位の耳介.

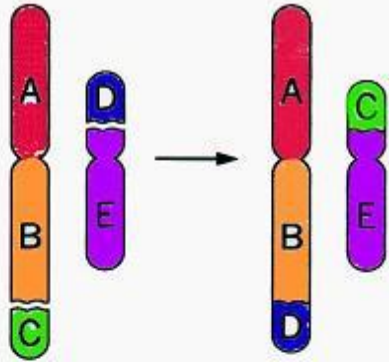
Triosmy 8 mosaic 症候群



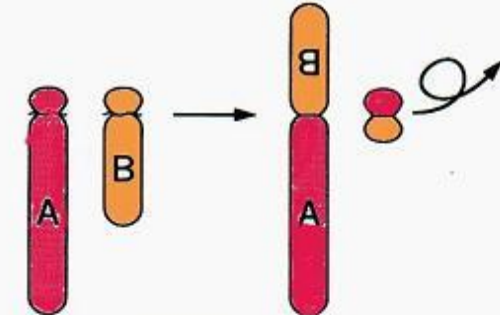
Triomy 9 mosaic 症候群



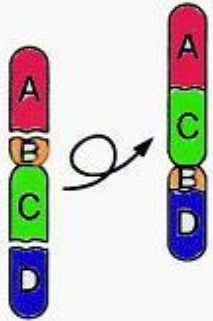
染色体の構造異常



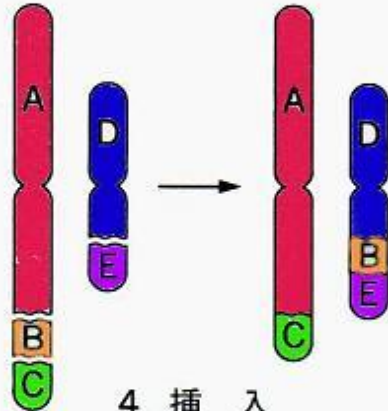
1. 転座



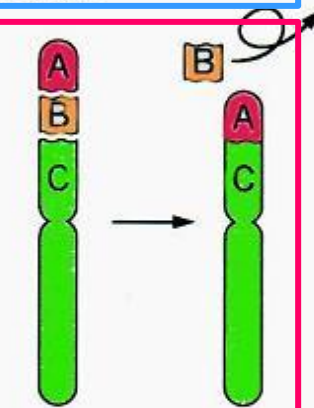
2. Robertson型転座



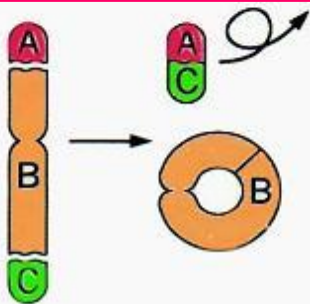
3. 逆位



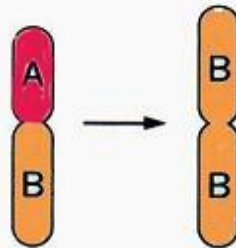
4. 挿入



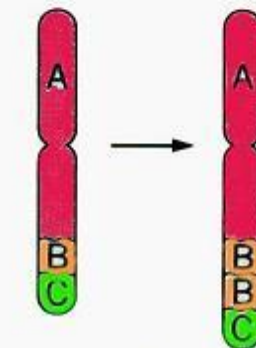
5. 欠失



6. 環状染色体



7. 同腕染色体



8. 重複

染色体の
主な構造異常

均衡型
転座
逆位
挿入

不均衡型
欠失
環状染色体
同腕染色体
重複
不均衡転座

沼部博直博士の
承諾を得て掲載

染色体の部分欠失と疾患-I

| 染色体異常 | 疾患名 | 重症度 | 頻度 |
|--------------|------------------|-----|--------------------|
| 5p部分欠失 | 5p-症候群 | 重症 | 1/20,000-50,000 |
| 4p部分欠失 | 4p-症候群 | 重症 | 1/20,000-50,000 |
| 15q部分欠失 | Prader-Willi 症候群 | 中等症 | 1/ 10,000 - 15,000 |
| 15q部分欠失 | Angelman 症候群 | 重症 | 1/12,000-20,000 |
| 7q部分欠失 | Williams症候群 | 中等症 | 1/20,000 |
| 22q11部分欠失症候群 | | 中等症 | 1/3,000-6,000 |

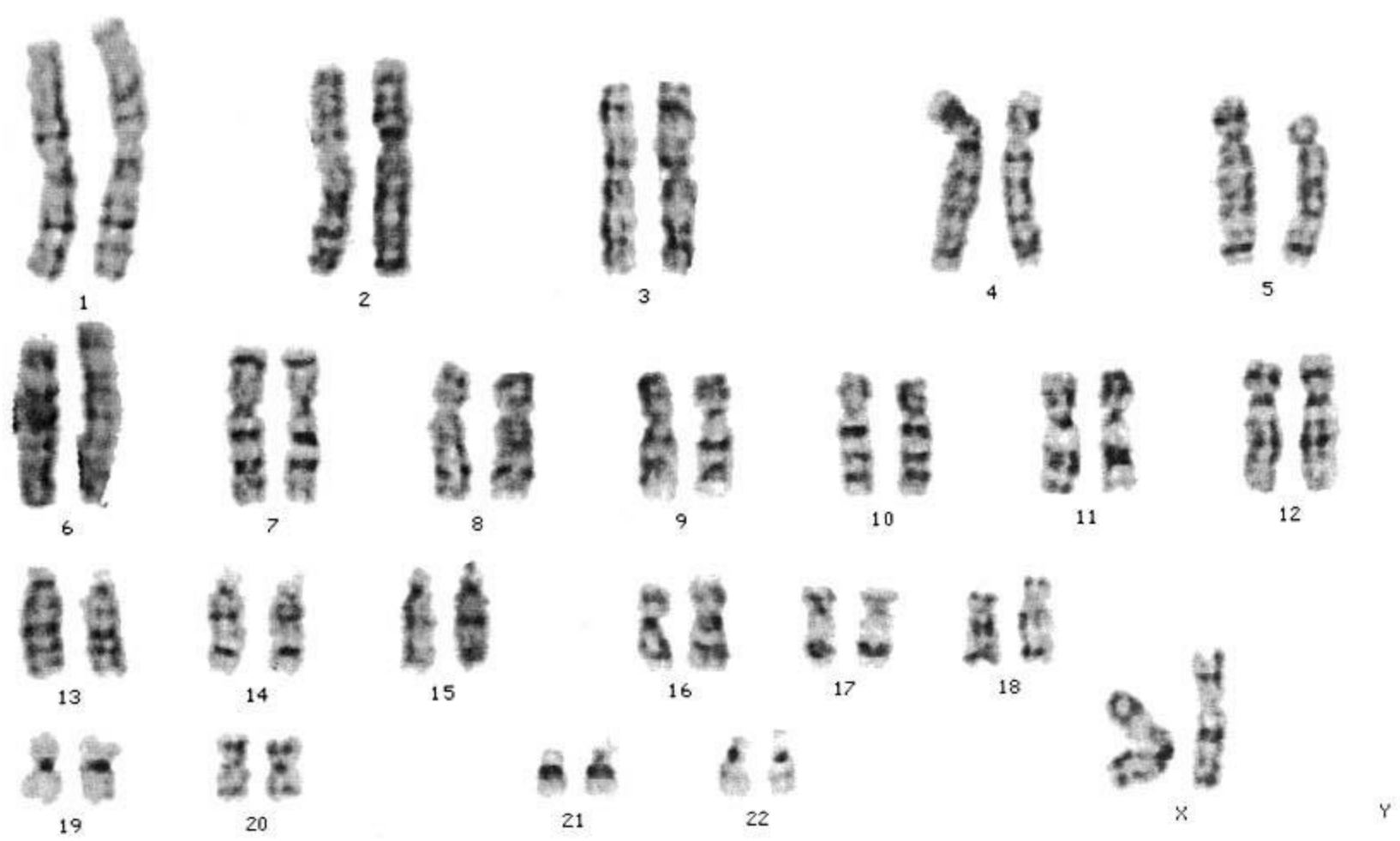
染色体の部分欠失と疾患-II

| 欠失領域 | 疾患名 | 症状 |
|---------|----------------------|----------------------------|
| 1p36 | 1p36 欠失症候群 | 重度精神遅滞, けいれん, 難聴, 特異顔貌 |
| 5q35 | (欠失型)Sotos 症候群 | 過成長*, 大頭症, 巧緻運動障害, 特異顔貌 |
| 8q24.1 | Langer-Giedion 症候群 | 疎な毛髪, 洋梨鼻, 多発性外骨腫 |
| 9q34 | 9q34 欠失症候群 | 眉毛癒合, 突き出た下顎, 筋緊張低下 |
| 11p13 | WAGR 症候群 | Wilms 腫瘍, 無虹彩, 性器・尿路異形成 |
| 16p13.3 | Rubinstein-Taybi 症候群 | 幅広い母指趾, 特異顔貌, 精神遅滞 |
| 17p11.2 | Smith-Magenis 症候群 | 特異顔貌, 行動異常 |
| 17p13.3 | Miller-Dieker 症候群 | 滑脳症, けいれん, 額の深い皺 |
| 20p11.2 | Alagille 症候群 | 胆汁うっ滞, 肺動脈狭窄, 後部胎生環, |
| 22p13.3 | 22p13.3欠失症候群 | 精神遅滞, 感覚鈍麻, 大きく肉厚の手, 2-3合趾 |

5 p – 症候群

- かつて猫啼き症候群と呼ばれる
- 原因： 5p15.2を含む領域の部分欠失
- 頻度： 出生20,000 – 50,000人に1人
- 遺伝性： AD. 88 %がde novo, 12 %は均衡転座由来
- 主要症状： 成長障害, 重度の精神運動発達遅滞, 乳児期の甲高い弱々しい鳴き声(猫啼き: cat cry, cri du cha), 小頭症, 耳介低位, 眼間開離, 瞼裂斜下
- 合併症： 心奇形, てんかん, 栄養摂取困難, 側弯症
- 管理： 包括医療
- 生命予後： 良好

5p-症候群女児の核型



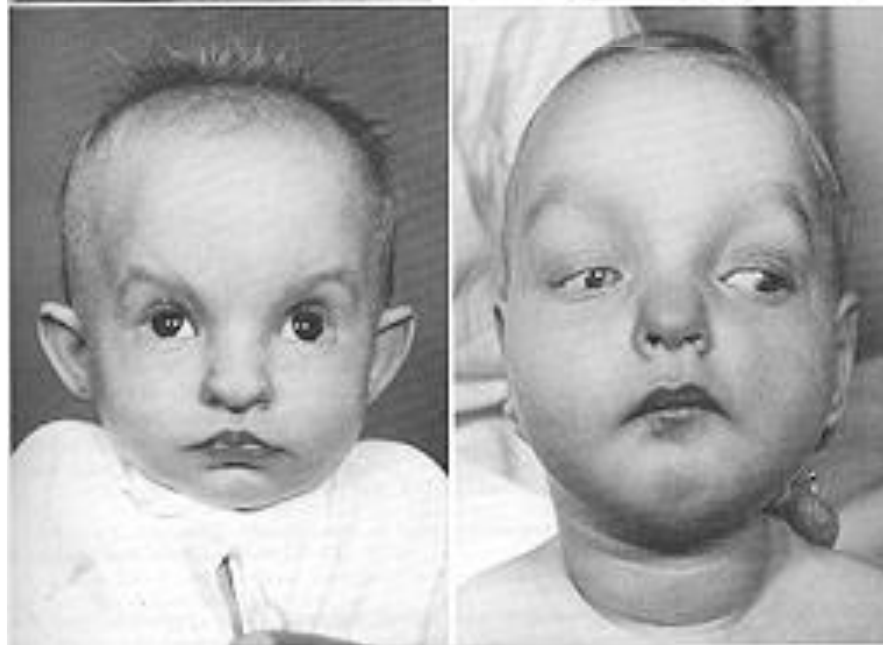
4 p – 症候群

- 5p-症候群の次に発見されたB群短腕部分欠失症
- 原因： 4p16.3を含む領域の部分欠失
- 頻度： 出生20,000 – 50,000人に1人
- 遺伝性： AD. 87 %がde novo, 13 %は均衡転座由来
- 主要症状： 重度の精神運動発達遅滞, 眼間開離と鼻根部の広い鷺鼻, 小頭症, 耳介低位
- 合併症： 心奇形, てんかん, 栄養摂取困難
- 管理： 包括医療
- 生命予後： 2歳までに21 %が死亡
- 備考： 通常のGバンドで検出されないこともある

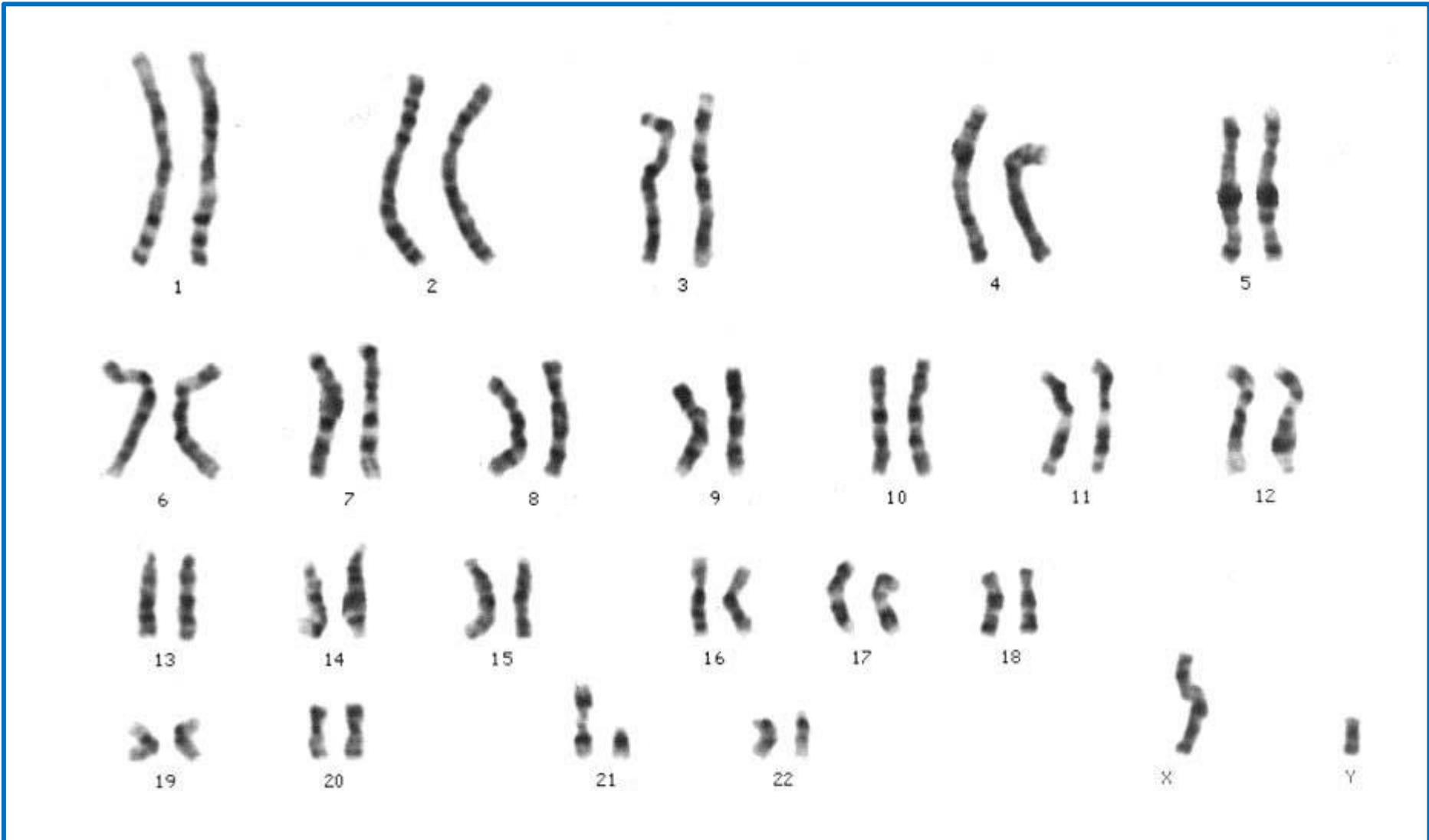
5p-症候群



4p-症候群

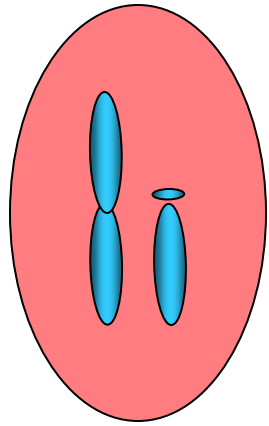


転座型ダウン症候群男児のGバンド染色体標本

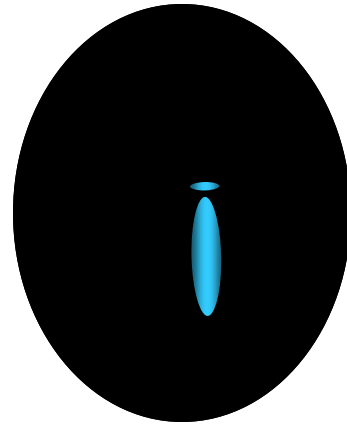
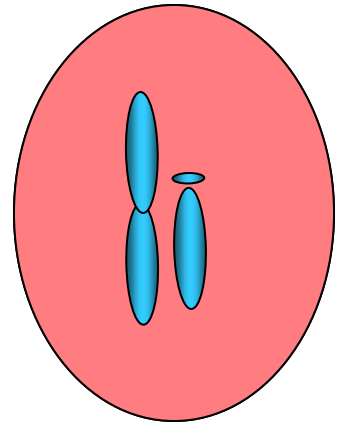
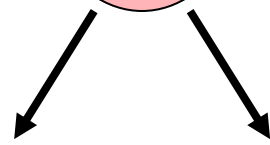
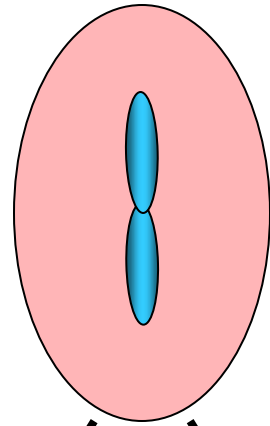


rob(21;21) 転座保因者からにはによるダウン症児しか得られない

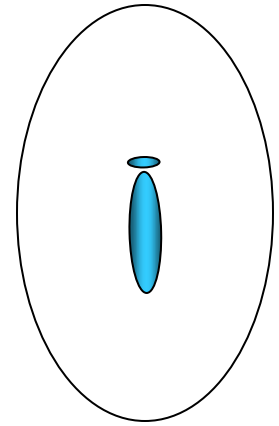
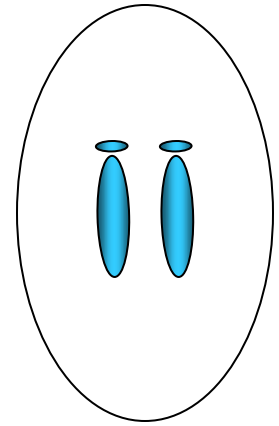
ダウン症発端者



親: rob(21;21)



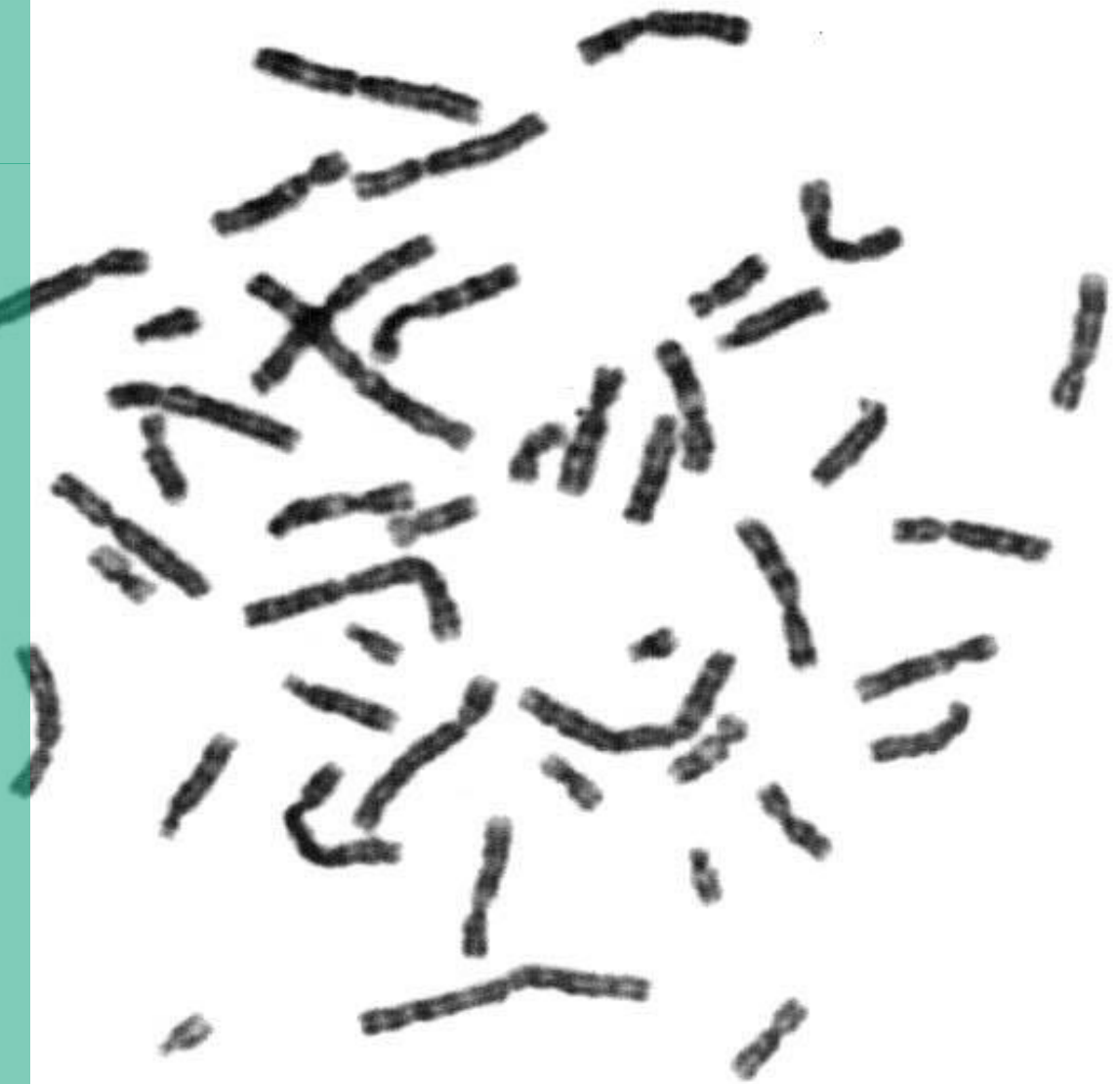
親: 正常



染色体分析

1990年代: FISH法

- クローン化したDNA断片を蛍光標識し，染色体標本上で結合させる
- 微細欠失の検出
- 由来不明染色体の同定
- 間期細胞核を用いた数的異常症の迅速診断



FISH : fluorescent *in situ* hybridizaion

DNAプローブを用いた染色体解析法

ユニークプローブ : 特定部位の認識

(サブテロメアプローブ : サブテロメアの認識)

ペインティングプローブ : 染色体の一定領域, あるいは全体を染色

FISH 法によるWilliams症候群患者の7番染色体elastin領域の欠失



染色体部分欠失症と診断用FISHプローブ

| 欠失領域 | 疾患名 | 代表的責任遺伝子 | プローブ用クローン |
|---------|----------------------|-------------------|---------------|
| 1p36 | 1p36 欠失症候群 | | D1Z2, 1pTel |
| 4p16.1 | 4p-症候群 | | D4S96 |
| 5p15.2 | 5p-症候群 | | D5S23 |
| 5q35 | (欠失型)Sotos 症候群 | <i>NSD1</i> | NSD1 (66 %) |
| 7q11.23 | Williams 症候群 | <i>ELN, LIMK1</i> | ELN |
| 8q24.1 | Langer-Giedion 症候群 | <i>EXT1</i> | EXT1 |
| 9q34 | 9q34 欠失症候群 | | 9qTel |
| 11p13 | WAGR 症候群 | <i>PAX6, WT1</i> | PAX6, WT1 |
| 15q11.2 | Prader-Willi 症候群 | | SNRPN (70 %) |
| 15q11.2 | Angelman 症候群 | <i>UBE3A</i> | GABRB3 (70 %) |
| 16p13.3 | Rubinstein-Taybi 症候群 | <i>CREBBP</i> | CREBBP (10 %) |
| 17p11.2 | Smith-Magenis 症候群 | <i>SMS</i> | SMS |
| 17p13.3 | Miller-Dieker 症候群 | <i>LIS1</i> | LIS1 |
| 20p11.2 | Alagille 症候群 | <i>JAG1</i> | JAG1 (5-7 %) |
| 22p11.2 | 22p11.2 症候群 | <i>TBX1</i> | TUPLE1 |
| 22p13.3 | 22p13.3欠失症候群 | <i>ProSAP2</i> | ARSA, 21qTel |

サブテロメア微細構造異常症

1. 概要

サブテロメア微細構造異常症は、染色体末端部サブテロメア領域の微細なゲノム構造異常(欠失あるいは重複)を原因とする先天異常症候群で、多発奇形・精神遅滞の症状を呈する。一般的に多発奇形・精神遅滞の原因の殆どは不明だが、5～10%はサブテロメア微細構造異常に起因する。本症は比較的高い発生頻度を呈しながら、実態・発生頻度や合併症管理・治療指針が殆ど明らかにされていない疾患である。疾患としては、領域ごとにまとめることができ、代表的なものとして1q44欠失症候群、6p25欠失症候群、9q34欠失症候群、22q13.3欠失症候群などがあげられる。

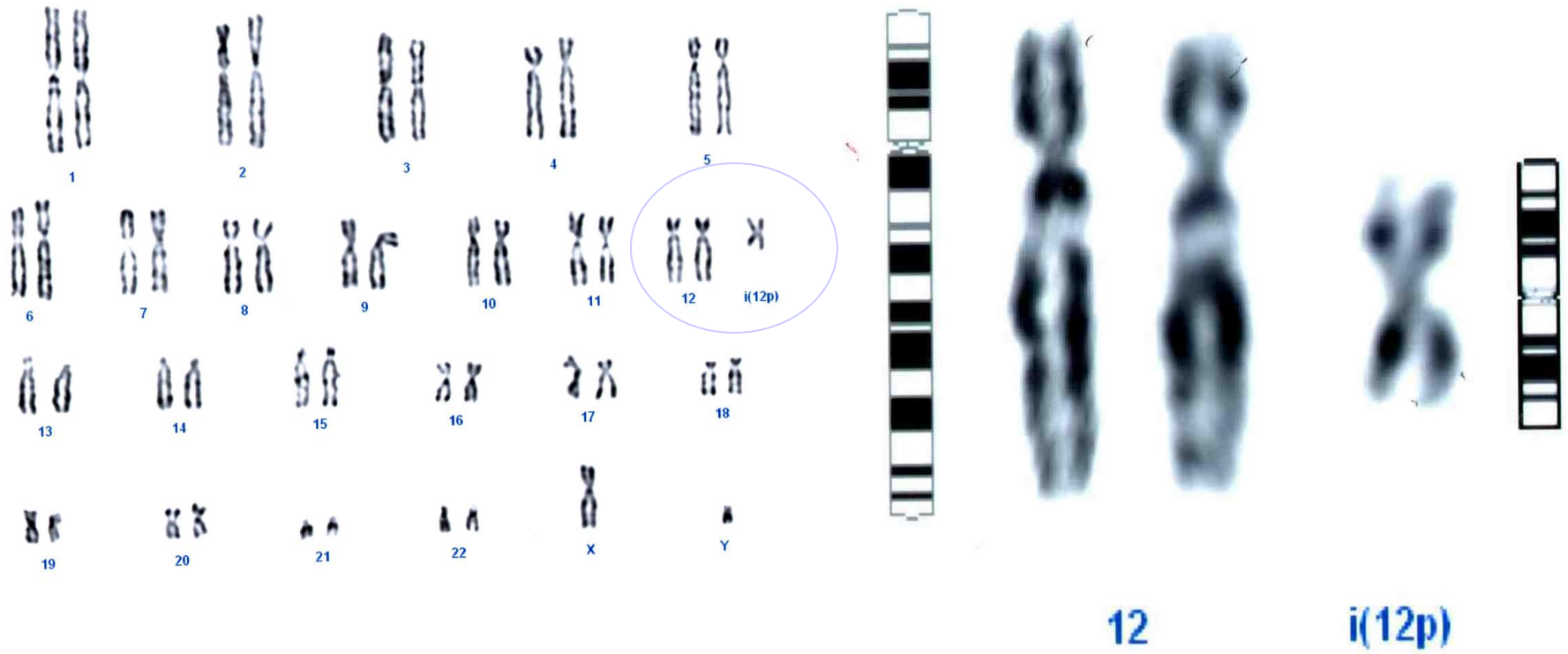
2. 疫学

原因不明の多発奇形・精神遅滞症例の5～10%はサブテロメア微細構造異常症と考えられている。精神遅滞が一般集団の1～3%に見られ、特に重度精神遅滞は約0.3%存在すると考えられていることから、サブテロメア微細構造異常症は一般集団においては3,000～4,000出生に1例と考えられる。この値は、小児病院遺伝外来受診症例から推定した値とほぼ一致している。

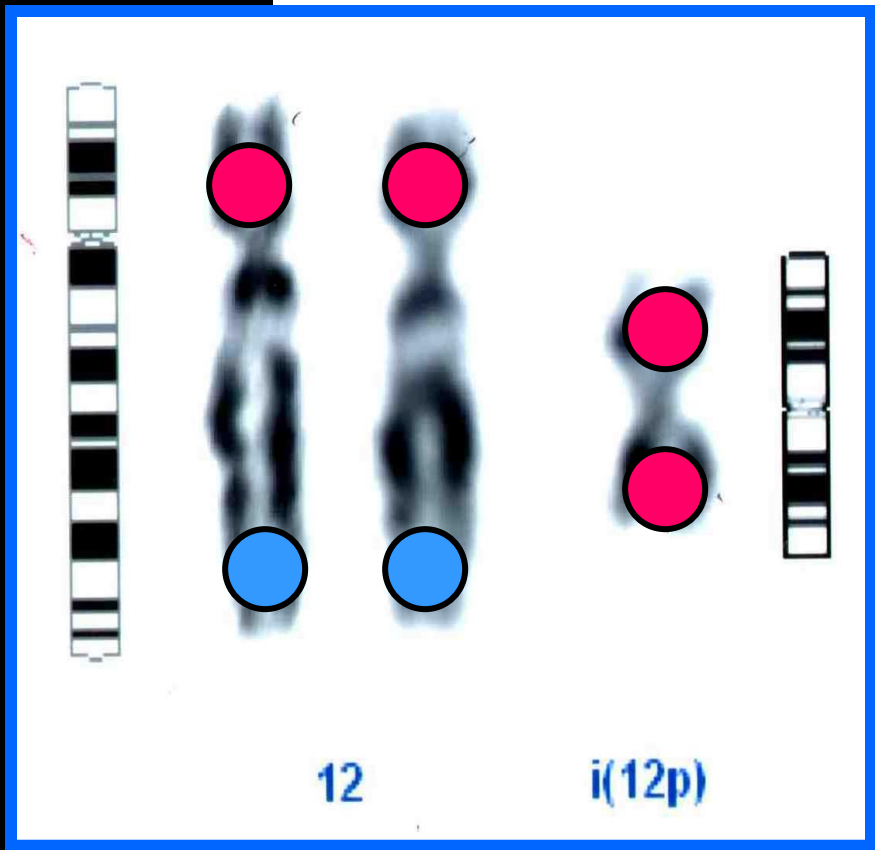
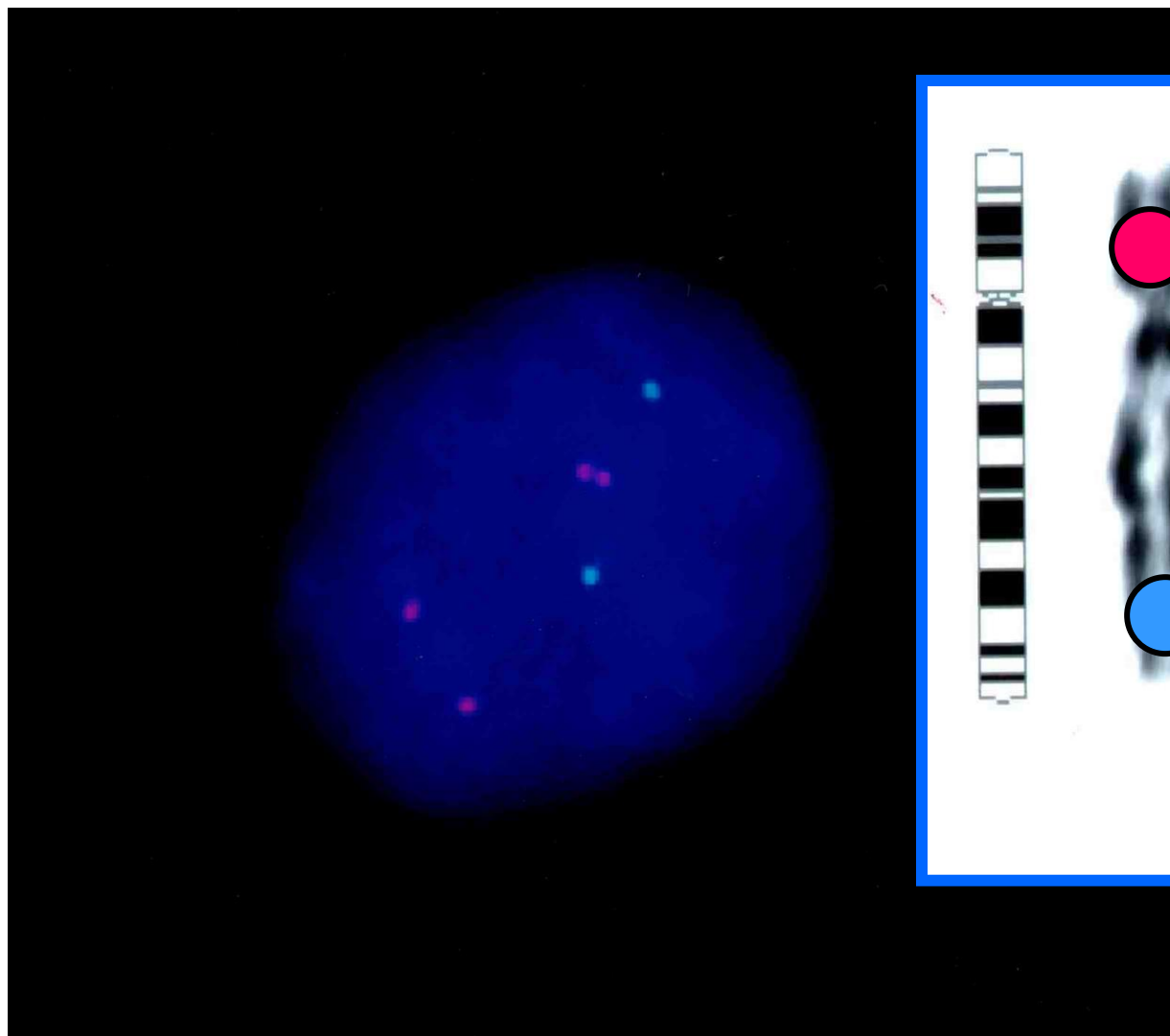
パリスターキリアン症候群

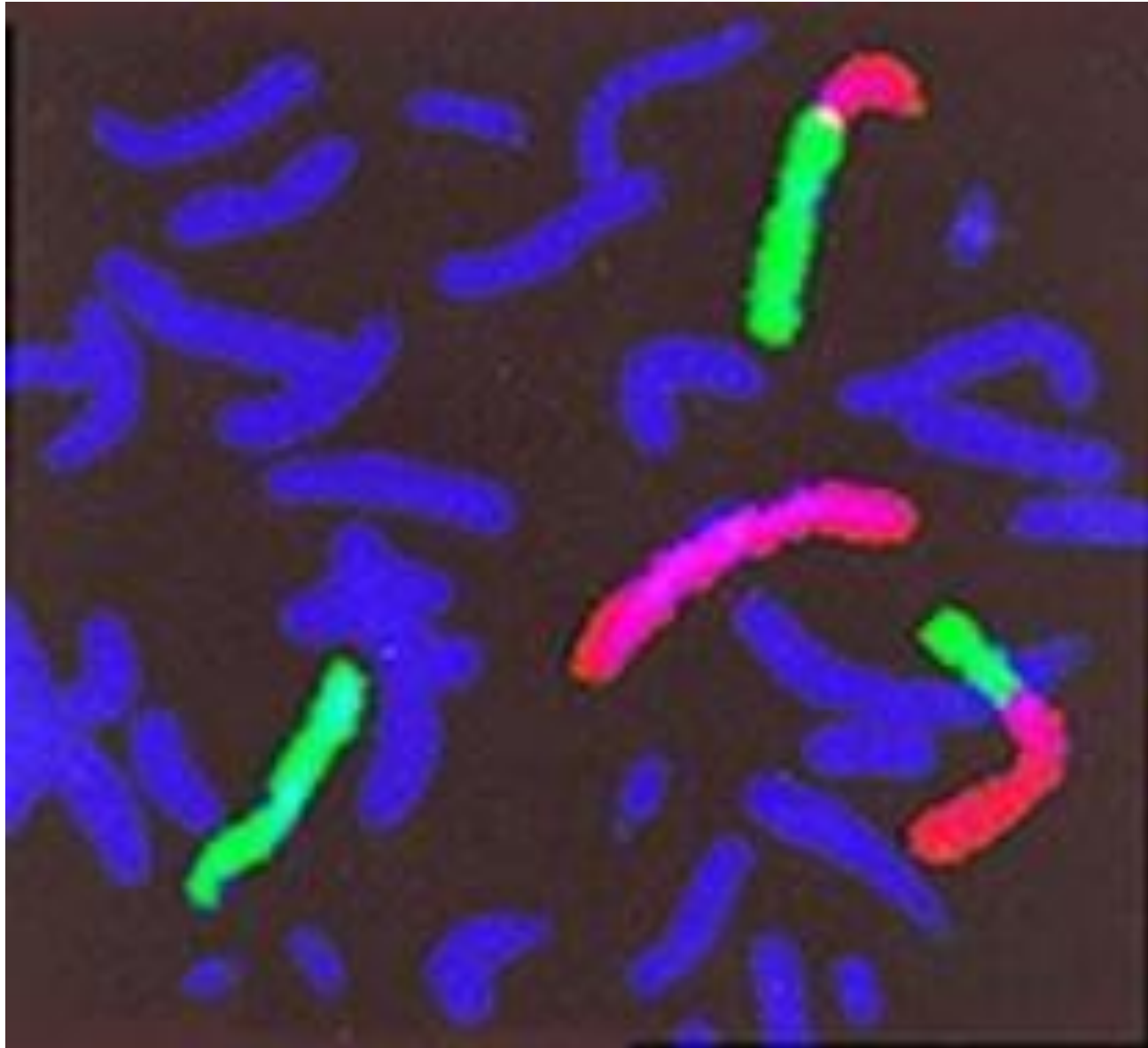
- 羊水検査する先生は絶対知っておくべき疾患
- 原因: i(12p)過剰モザイク*
通常末梢血染色体検査では検出できない
羊水検査, 皮膚繊維芽細胞, 口腔粘膜擦過細胞で検出
- 頻度: 12,000~45,000出生に1人
- 疫学: 母の加齢がリスクファクターとはならない
- 遺伝性: 一般的にはない.
- 主要所見: 特異顔貌: 長い人中・への字口・突き出た下口唇・豊かな頬, 疎な毛髪, 精神運動発達遅滞, 筋緊張低下
- 合併症: 先天性心疾患, 横隔膜ヘルニア, てんかん
- 管理: 療育 合併症の積極的治療
- 生命予後: 比較的良好.

核型: mos47,XY,+i(12p)[43]/46,XY[17]



パリスターキリアン症候群罹患胎児の羊水細胞間期細胞核FISH





多発奇形患者で付加染色体を認めた場合の同定手順 1



多発奇形を認めた未診断の患者でG-band染色体分析を行った結果、12番染色体の一方に付加染色体を認めました。右図には4番染色体と、12番染色体を拡大表示しました。

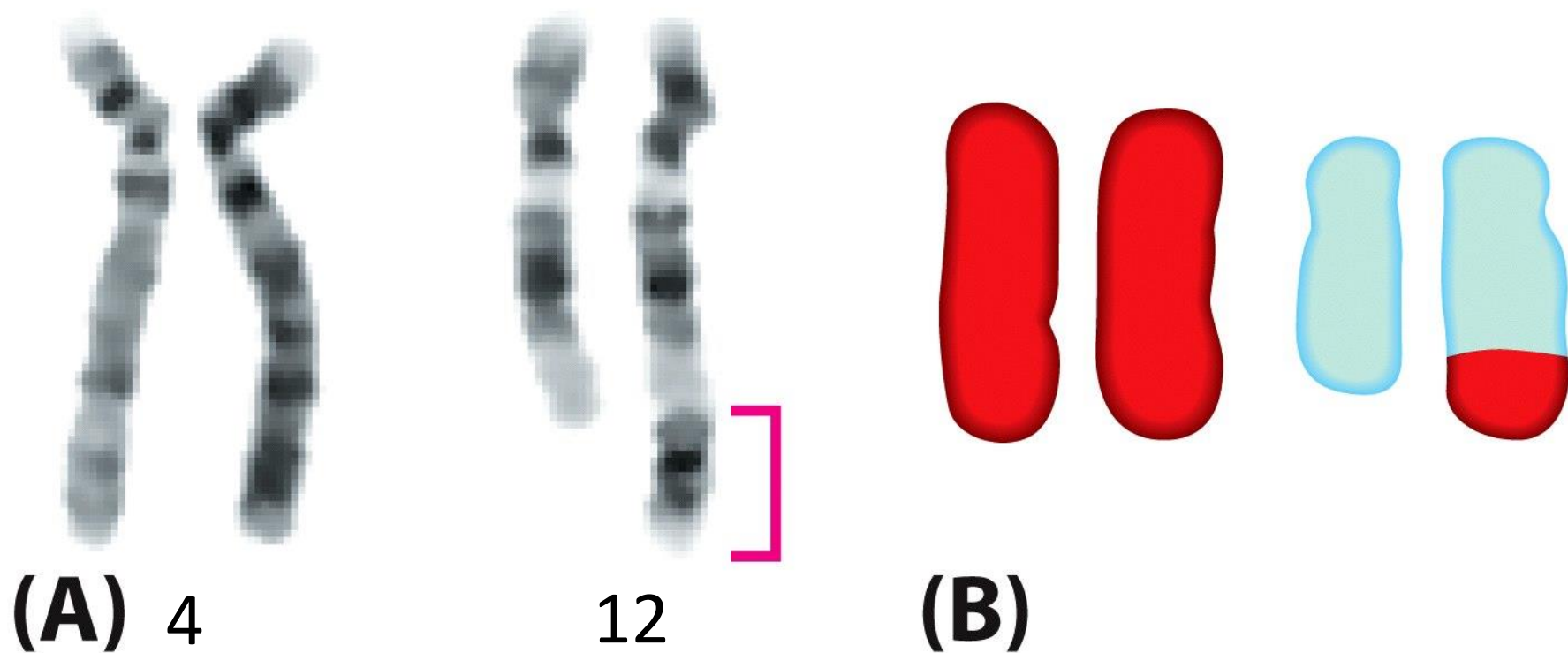


Figure 4-12 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Add(12)(q24.3)

der(12)t(4;12)(q31.3;q24.3)

12番染色体長腕に付加した染色体断片が4番染色体長腕由来であると疑い(A), 4番染色体と12番染色体のそれぞれのwhole chromosome painting probeによりFISH検査を行いました. その結果12番に付加した染色体が4番由来であることが示され, G-bandingの結果と合わせて核型を確定しました. (B)

X染色体不活化 ライオン仮説

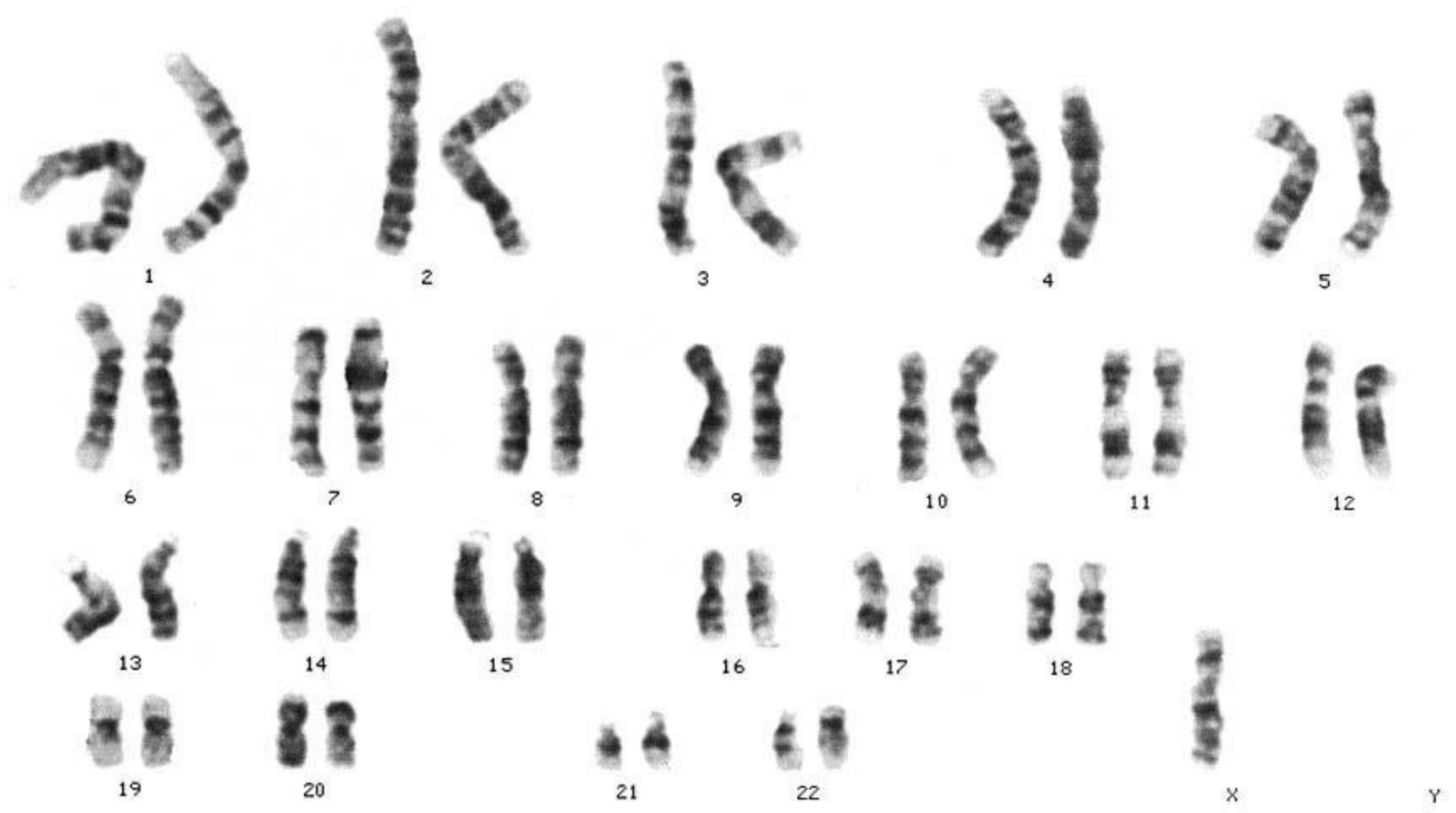
- X染色体には性に関係なく発現する遺伝子がたくさん(1141個)ある。Y染色体は非常に小さくほとんど遺伝子がない(255個)。
- 女性はXX, 男性はXY. しかし, 男性でも女性でもX染色体の遺伝子産物の量はほぼ等しい。
- ほ乳類ではX染色体の遺伝子の発現量を補正する機構がある。
- X染色体は胎生初期100細胞期(着床時期)に不活化される。
- 無作為に父由来, または母由来のX染色体が不活化される。
- 不活化されたX染色体はほぼ全域にわたり不活化される。
- 不活化された方のX染色体はその細胞の娘細胞でも同様に不活化される。

疑似常染色体領域 (PAR)

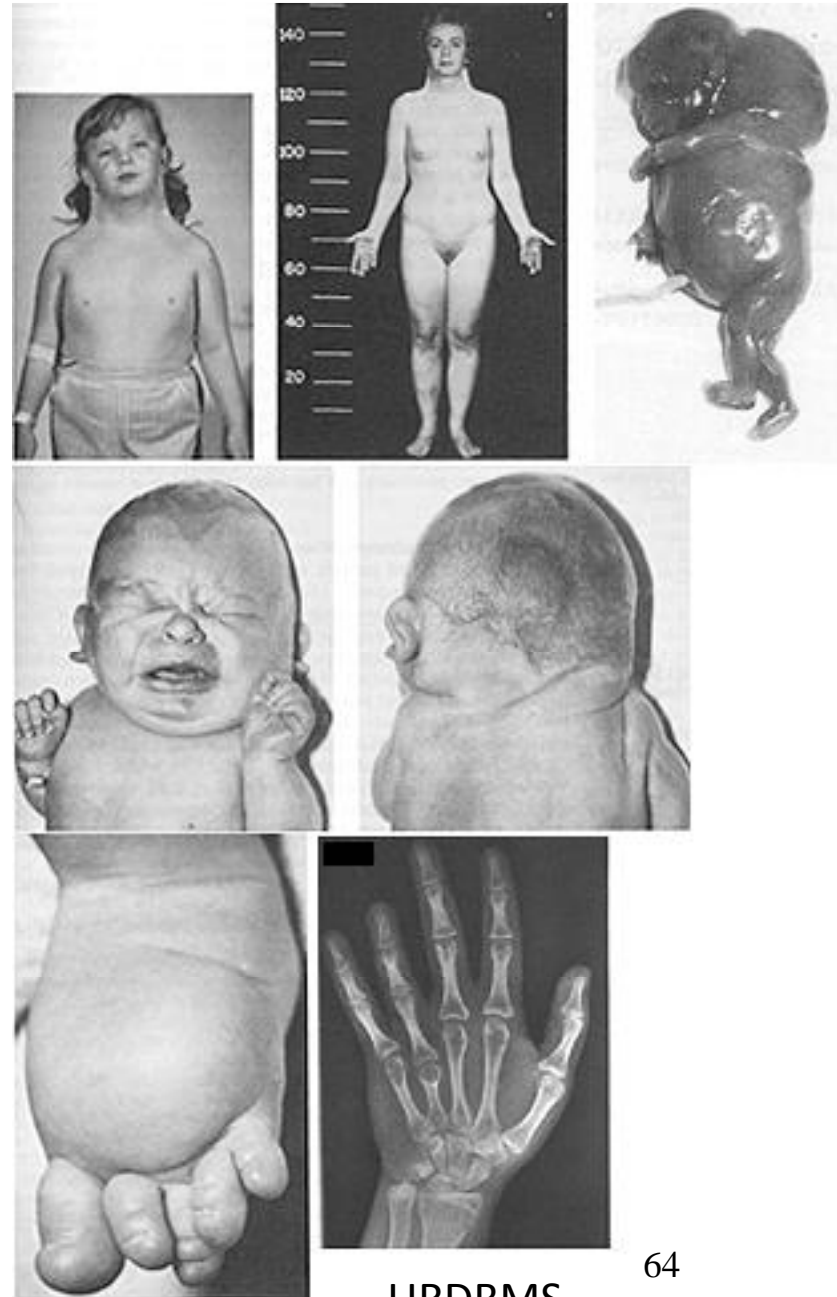
- X染色体上のいくつかの遺伝子はXiでの不活性化を逃れる.
- その多くはX染色体上で「疑似常染色体領域(PAR)」と呼ばれる領域にあり, Y染色体との間での対合し乗り換えも起きる.
- Xiの疑似常染色体領域の遺伝子は, 典型的なヘテロクロマチン構造を持たず, *Xist* RNA結合もほとんど無い.
- PARはX染色体・Y染色体の両端にあり, 短腕端のPAR1 (2.7Mbp)と長腕端のPAR2(0.33Mbp)には合わせて少なくとも29個の遺伝子座が存在している.
- Xi中に不活性化されない遺伝子が存在することは, X染色体数の異状によって起こるターナー症候群 (XO) あるいはクラインフェルター症候群 (XXY, XXXY...)といった染色体異常による症状が現れる原因となる.

ターナー症候群

- 原発性無月経の低身長女性
- 原因： X短腕の部分モノソミー：以下が代表的な核型
45,X, 46,X,i(X)(q10), 46,X,r(X), 46,del(X)(p11)
- 頻度： 女性1,500-2,000人に1人
- 疫学： 母の加齢がリスクファクターとはならない
- 遺伝性： 一般的にはない。
- 主要所見： 低身長, 原発性無月経, 翼状頸, 外反肘, 盾状胸, 乳頭間距離の開大, 第4中手骨の短縮, 後頭部毛髪線低位, 新生児期の頸部, 手足のリンパ浮腫
- 合併症： 大動脈縮窄症, 尿路奇形(馬蹄腎), 学習障害
- 管理： 成長ホルモン療法, 性ホルモン療法, 対症療法
- 生命予後： 良好. mos 45,X/46,XYでは性腺の悪性化(20%)。



- 3種類の遺伝子の量効果
 1. すなわち短腕擬常染色体領域の成長決定遺伝子 *SHOX*
 2. Y染色体長腕近位部の成長決定遺伝子 *GCY*
 3. X染色体短腕とY染色体短腕に共有されるリンパ管形成遺伝子
- 卵母細胞への分化を運命づけられた生殖細胞における減数分裂時の性染色体間の対合不全による卵成熟の障害



染色体異常の一般原則

- 常染色体の数的異常を含め、ゲノムの不均衡が臨床症状を起こす.
- ゲノムの過剰あるいは喪失の範囲が広いほど症状は多彩で重症である.
- 喪失(欠失など)の方が過剰より(3倍ほど)臨床効果が強い.
- 均衡型構造異常も不均衡型構造異常あるいは流産などの原因となる.
- de novoの均衡型構造異常では6-7%で表現形異常が見られる.

染色体の正常変異

(染色体異常を見つけたら: 梶井正)

| | | |
|-----------------------|---------------------------------------|--|
| ヘテロクロマチン・セントロメア付近の異形性 | 大きさの変異 | 1qh+, 9qh+, 16qh+ |
| | 腕間逆位 (pericentric inversion) | inv(1)(p13q21), inv(1)(p13q12) inv(9)(p12q13) |
| | 短腕の過剰ヘテロクロマチン | 3ph, 10ph, 16ph, 18ph |
| サテライトの異形性 | 巨大付随体 (giant satellites) | 21ps+ |
| | 短腕全体の欠失 | 21p- |
| | 二重・三重の付随体 (double, triple satellites) | 21pss, 21pstkst |
| Y染色体の異形性 | | Yqh+; Yqh-; inv(Y) |
| 真性クロマチン領域の正常変異 | 欠失・重複など, 表現型正常の親子で検出されたもの | |
| | 腕間逆位 (pericentric inversion) | inv(2)(p11q13), inv(10)(p11.2q21.2) |
| アクロセントリック染色体短腕の転座 | | 1psなど |
| 脆弱部位 | 1q41; 2q11; 10q25; 16q22; 17q12 | |

頻度はinv(1)(p13q21)が1/1,240, inv(1)(p13q12)が1/3,400, inv(9)(p12q13)が1-2.5%

核型記載法 数的異常

| | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 46,XY | 正常男性 |
| 45,X | Xが一本, ターナー女性 |
| 48,XXYY | 性染色体がXXYY |
| 47,XY,+21 | ダウン症 |
| 47,XY,+mar | 過剰マーカ―染色体 |
| 46,XX,-8,+21 | 8モノソミーと21トリソミーの合併 |
| 69,XYY | 3倍体 |
| mos 47,XY,+21[44]/46,XY[54] | モザイク, 正常核型は最後に, []は 観察細胞数 |
| chi 46,XX/46,XY | キメラ |

核型記載法 構造異常 1

| | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 46,XX,add(19)(p13) | 由来不明な付加染色体が19p13に付着 |
| 46,XX,del(5)(q13) | 5p13を切断点とする端部欠失 |
| 46,XX,del(5)(q13q33) | q13-q33までの中間部欠失 |
| 46,XY,t(2;5)(q21;q31) | 2q21と5q31を切断点とする相互転座 |
| 46,XX,der(1)t(1;3)(q13;q32) | 派生染色体は1番でq13に3q32から長腕末端部分が付着, |
| 46,XX,dup(1)(q22q25) | 1q22から1q25部分の正位重複 |
| 46,XY,ins(2)(p13q21q31) | 2p13へ2q21-q31部分が正位挿入 |
| 46,XY,inv(3)(q21q26) | 3q21と3q26を切断点とする長腕内逆位 |
| 46,XY,r(7)(p22q36) | 7p22と7q36で再結合した環状染色体 |

核型記載法 構造異常 2

| | |
|---|---|
| 46,X,i(X)(q10) | X長腕による同腕染色体 |
| 45,XX,dic(13)(q14;q32) | 13番染色体同士がq14とq32で再結合してできた二動原体染色体 |
| 46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21 | 転座型ダウン症 |
| 46,XX,16qh+ | 16番染色体のヘテロクロマチンの長さの増大 |
| 46,XY.ish del(15)(q11.2q11.2) (SNRPN-,D15S10-) | 正常核型だったが, FISHの結果, SNRPNとD15S10が欠失していた |
| 46,XY.ish 22q11.2(D22S75 x 2) | 正常核型. D22S75のシグナル二つあり欠失はなかった. |
| 46.XY.ish dup(17)(p11.2p11.2) (CMT1A++) | CMT1Aプローブで17p11.2にシグナルが二つあり微細な重複が証明された. |