

腕内逆位

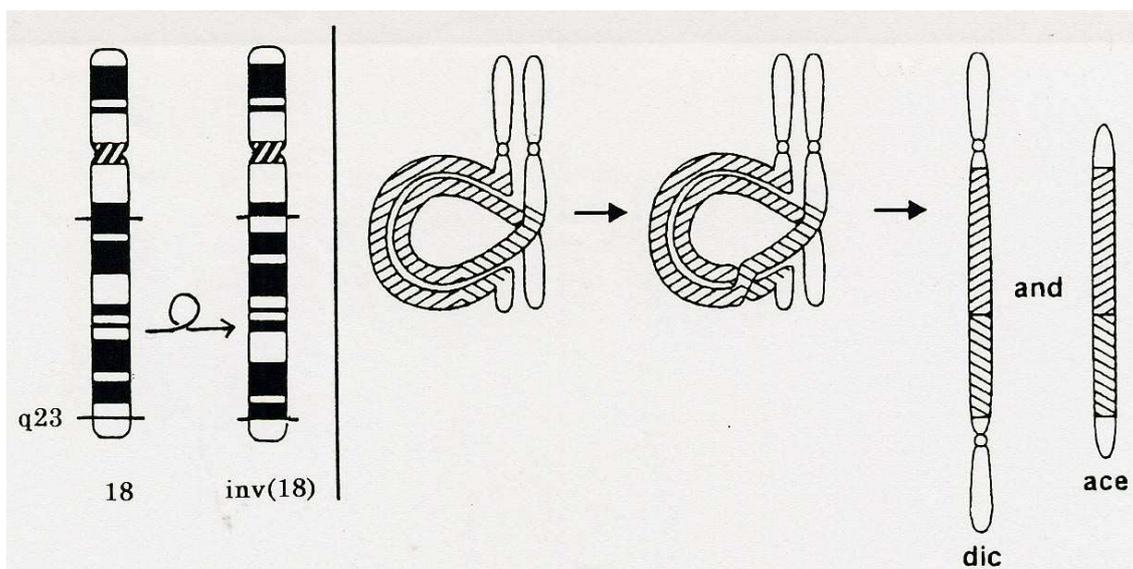


図1. 腕内逆位の発生機転 (左). 逆位領域内の組換えによって dicentric (dic) と acentric (ace) 染色体ができます (右).

流産を繰り返す夫妻の染色体をしらべたら、妻が次の核型でした。

46,XX,inv(18)(q12.1q23)

18番染色体の長腕(q)の12.1と23バンドで切断し、その間のセグメントが逆位(inversion; inv)になったもので、腕内逆位(paracentric inversion)と呼びます。均衡型(balanced)構造異常なので、逆位保因者の表現型は正常です。しかし、保因者の生殖細胞の第一減数分裂で18番染色体同志が対合してループができその中で乗換えると、dicentric(セントロメアを二つ持つ)染色体かacentric(セントロメアを持たない)染色体ができます(図1)。dicentric、acentric染色体はどちらもその後の細胞分裂を乗り越えることができないので、発生の早期に死滅してしまうと考えられます。結論として、この夫妻の流産と腕内逆位は関係がないと推定できます。

1. 腕内逆位の臨床的意義

知的障害・多発奇形の小児の染色体検査をして腕内逆位を発見しても、それが多発奇形の原因とは速断できません。むしろ大多数は関係がないと思われ

ます。関係がないことを簡単に見分けるには、両親の染色体検査をして片親が同じ逆位を持っていることを証明します。

親が逆位を持っていなければ、子の逆位はde novo(新生)です。de novo逆位が表現型の異常の原因となる率はde novo相互転座(どちらも切断点が2ヶ所)とほぼ同じ6%~7%で、残りの90%以上は偶然に合併したものです。6%~7%のうちわけは①遺伝子の切断、②切断点に隣接する顕微鏡では見えない小さい欠失・重複、③位置効果、などが考えられますが、個々の例でその何れかを見分けることは困難です。

X染色体長腕に腕内逆位があると、その保因者女兒に無月経を来すことがあります。

腕内逆位の大部分は遺伝性で、de novoは稀です。腕内逆位保因者はリプロダクションも普通で、流産し易い傾向もありません。腕内逆位は腕内挿入(intrachromosomal insertion; paracentric shift)と区別が難しいことがあります。腕内挿入は不均衡型の子孫を生じ易く、これが腕内逆位の臨床的意義について未だに論争が続いている理由だと思われ

25 種の腕内逆位で同じ種類の逆位染色体を持つ複数の家系の DNA 多型をしらべ、同じ逆位を持つ家系同士が遠い祖先でつながっていること (identical by descent) を証明した報告があります (Thomas et al., 2008)

例あるだけです。これ以外に生存するのは、ループ内で対合した染色体が切断して U 字型に再結合するときです (図 2)。U ループ組換えと呼び、ループ内の一部領域の重複と一部の欠失を生じます。この現象は稀で、十数例の報告があるに過ぎません。

2. U ループ組換え (u-loop recombination)

腕内逆位の組換え体で生存した例は dicentric が 3

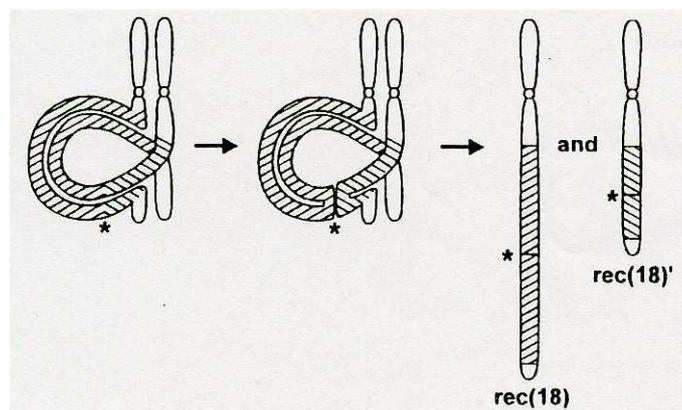


図 2. U-ループ組換え

3. 微細な逆位

染色体の特定の場所に顕微鏡下では見えない微細な逆位をヘテロ接合で持つ保因者が数パーセントの割合で存在し、本人の表現型は正常だが逆位が誘因になって子供に種々の染色体構造異常を起こし易いことが判明しつつあります。これに属する染色体異常は Xp/Yp 転座、Williams 症候群 (7q11.23 欠失)、inv dup del 8p、t(4;8)(p16;p23)dn による Wolf-Hirschhorn 症候群などです (Giglio et al., 2002 を参照)。いずれも顕微鏡では見えない微細な逆位です。顕微鏡下で見える逆位で同様の機転で他の染色体異常を誘発するものは、知られていません。

4. 染色体カウンセリング

腕内逆位が偶然みつき保因者が表現型正常なら、次の妊娠で出生前診断をする必要はありません。表現型異常を持つ児で腕内逆位がみつかったら両親の染色体をしらべ、親が逆位を持っていれば次の妊娠で出生前診断する必要はありません。児の表現型異常は逆位と関係ないと思われれます。

親が逆位を持たなければ、児の逆位は *de novo* (新生) です。逆位の切断点に微細な欠失、重複があり、それが児の表現型異常を来している可能性があります。

腕内逆位と腕内挿入の区別が難しいことを述べましたが、G-バンド分析で挿入の可能性が否定できなければ、逆位領域内で二種のプローブを使って FISH 分析をし、逆位であることを確かめると共に挿入を除外するべきです。

文献

Giglio S, Calvari V, Gregato G, et al.: Heterozygous submicroscopic inversions involving olfactory receptor-gene clusters mediate the recurrent t(4;8)(p16;p23) translocation. Am J Hum Genet 71:276–285, 2002.

Madan K: Paracentric inversions: A review. Hum Genet 96:503–515, 1995.

Pettenani MT, Rao PN, Phelan MC, et al.:

Paracentric inversions in humans: A review of 446 paracentric inversions with presentation of 120 new cases. *Am J Med Genet* 55:171–187, 1995.

Thomas NS, Bryant V, Maloney V, Cockwell AE,

Jacobs PA: Investigation of the origin of human autosomal inversions. *Hum Genet* 123:607–616, 2008.

梶井 [2009年3月13日 : 改訂]
