

Y染色体の構造異常

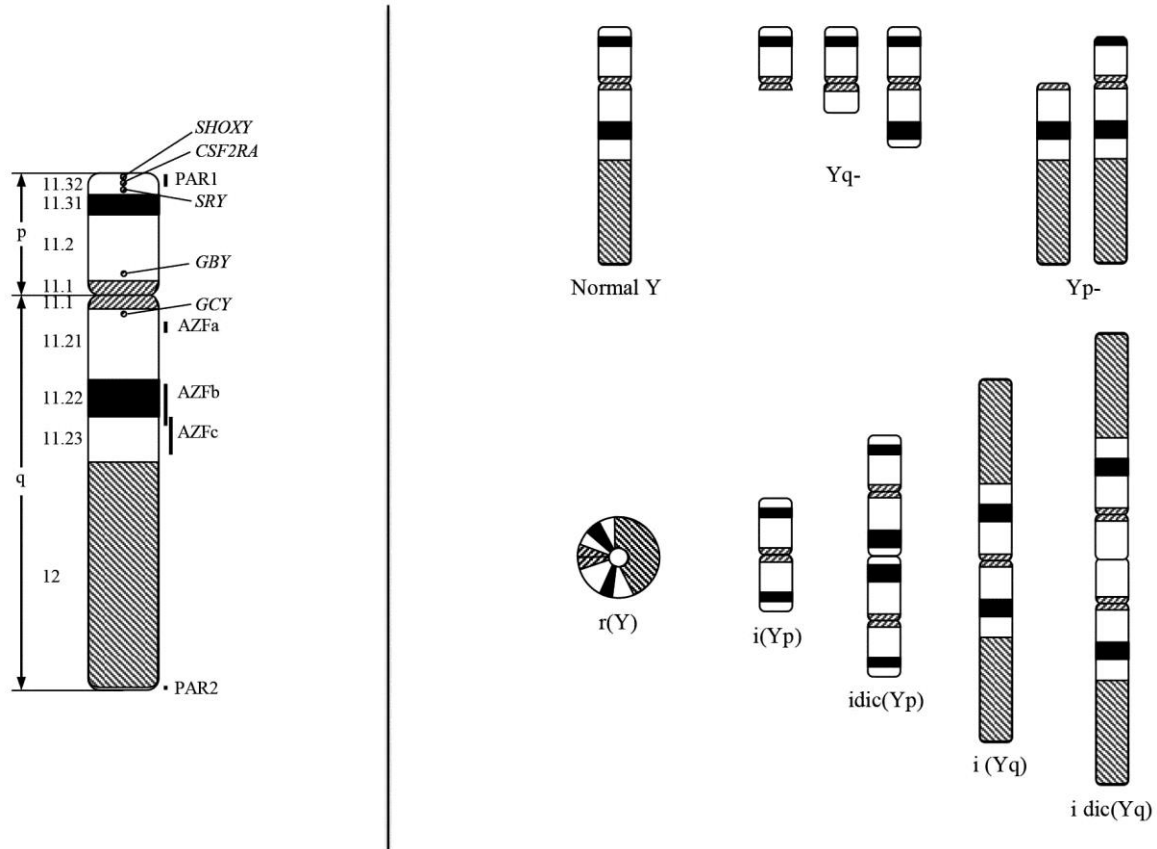


図1 左：Y染色体上の主要な遺伝子 右：Y染色体の主要な構造異常

1. Y染色体の構造

X染色体のゲノムサイズが約156 Mbpであるのに対し、Y染色体は50~60 Mbと約1/3のサイズです。X・Y染色体の末端には共通のゲノム配列から成る偽常染色体領域 (pseudoautosomal region: PAR) が存在し、短腕末端に位置する PAR1 が 2.6 Mb、長腕末端に位置する PAR2 が 330 kb のサイズです。男性の減数分裂時には、X と Y 染色体が PAR1 と PAR2 でペアリングし正確な分離に寄与します (PAR2 ではペアリングしないこともあります)。女性では PAR1 内に存在する全ての遺伝子が X 染色体の不活化を免れます。

Y 染色体の PAR1 と PAR2 を除く部分が male-specific region Y: MSY であり、Q-分染法で強く染色され (C-分染法では濃染, DYZ1 プローブにハイブリダイズ)、長さに個人差がみられる Yq12 とセント

ロメア領域がヘテロクロマチンです。これを除くユークロマチン部分は、X 転移 (X-transpose) クラス、X 縮退 (X-degenerate) クラス、そしてアンプリコン (amplicon) 領域の三つに分けられます。(図2) このうちアンプリコン領域はユークロマチンの半分近くを占め、8つのパンドローム (回文構造 P1~P8) を含んでいます。これらのパンドロームは両側にほぼ同じ配列が逆向きに並び、その間にユニークな配列が挟まるものであり、減数分裂時の Y 染色体内での組み換えに寄与しています (Skaletsky, 2003; Kuroda-Kawaguchi, 2000)。

2. Y染色体上の疾患関連遺伝子・領域

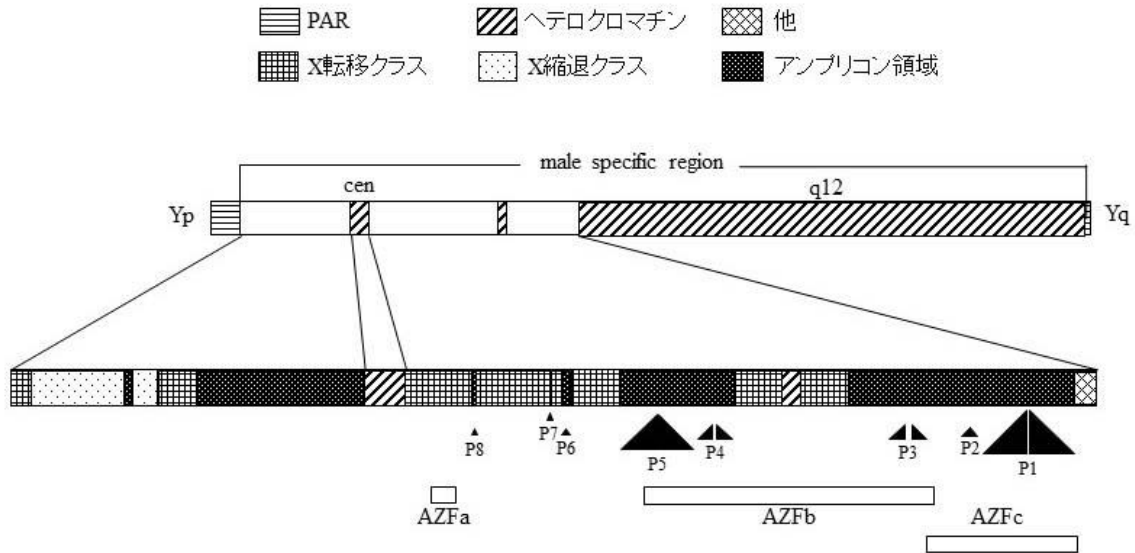


図2. Y染色体の構造

Skaletsky et al., 2003より改変引用

3. Y染色体の構造異常 (図1)

略号	名称	機能	Xとの 相同性	欠失した時の症状
SHOXY	short stature homeobox, Y-linked	身長に関与する PAR1 末端近くにある	+	Leri-Weill dyschondrostenosis 低身長
CSF2RA (CSF2RY)	colony stimulating factor 2 receptor, Alpha	顆粒球/マクロファージ のサイトカイン受容体	+	サーファクタント代謝障害による 先天性肺胞タンパク症 (ホモ欠失)
SRY	sex-determining region Y	未分化性腺を睾丸に誘導	-	性別の逆転
GBY	gonadoblastoma 未同定	腹腔内にある性腺に GBY を 含む細胞が混在すると gonadoblastoma が生じ易い	-	-
GCY	growth control, Y-chromosome influenced 未同定	性ステロイドにある性腺に 無関係に作用し, 思春期以降に 身長を 8~10 cm 増加させる	-	低身長
YRRM1 (RBYM1A1)	RNA-Binding Motif Protein, Family 1, Member A1	精子形成に関与	-	無精子症
DAZ	deleted in azoospermia	精子形成に関与	-	無精子症

1) Yq 欠失

・男児: 表現型正常 (または Y と関係ない表現型)
-46,X,del(Y)(q11.23)

G-バンド分析で Y 長腕の欠失 (Yq-) を発見したら、Q-バンド、DYZ1 プローブを用いる FISH、または C-バンドによる分析を行います。Yq12 領域が欠けていることが確認できれば異形と判断します。

・無精子症または高度の乏精子症の成人男性 -46,X,del(Y)(q11.2) など

精子形成・成熟遺伝子群 (AZFa, AZFb, AZFc) の何れかが欠けていると推定され、MLPA 法やルミネックス法による分子遺伝学的分析でこれらの欠失を確認することが可能です (Bunyan 2012; 高 2013)。分子遺伝学的分析では欠失の範囲やコピー数の変化が正確に検出可能であり、染色体レベルで Y に欠失がなく、顕微鏡で見えない微細欠失が疑われる無精子症または高度の乏精子症の成人男性にも有効です。精巣内精子採取法 (TESE) の適用等、治療法の選択に有用な検査です。

2) Yp 欠失

・症例: 低身長 7 歳の女児 -46,X,del(Y)(p11.31)
出生時の身長は普通でしたが、2 歳頃から低身長が明らかになりました。G-バンド分析で性染色体構成が XY であることが分かり、Y 染色体上の SRY 遺伝子の欠失が推定されます。SRY 遺伝子プローブによる FISH 分析で欠失を証明することが可能です。低身長の原因は Y 染色体末端の PAR1 中の SHOX 遺伝子 (SHOXY) の欠損によるものです。

3) r(Y)

Y 染色体の短腕・長腕がそれぞれ切断し、断端が再結合することによってリング Y ができます。リング染色体の不安定性により 45,X の細胞系列を伴うモ

ザイクのことが多く、表現型は 45,X 細胞の比率と Y 染色体の欠損遺伝子によって決まります。混合性腺異形成が見られる場合には、性腺芽細胞腫 (gonadoblastoma) が生じるリスクを勘案し、性腺摘除が考慮されます。

4) i(Yp), i(Yq), idic(Yp), idic(Yq)

どれも Yp または Yq の重複と Yq と Yp の (部分) 欠損を伴い、これに 45,X の細胞系列を伴うモザイクが多いという特徴があります。表現型については、r(Y) と同様です。

5) inv(Y)

inv(Y)(p11.2q11.23) は表現型に影響しない正常変異と考えられます。

4. Y 染色体が関係する異形

Yq12 の長さには個人差があり、民族差も大きく、Yqh-/Yqh+ とともに代表的な異形です。他の Y 染色体の異形として、Yq 末端へのサテライトの付加 Yqs があります。Y 染色体が関わる常染色体の異形として、Yq12 の端部着糸染色体短腕への転座があり、15 番 [der(15)t(Y;15)(q12;p11~12)] と 22 番 [der(22)t(Y;22)(q12;p11~12)] がよく知られています。

文献

Hsu LY: Phenotype/karyotype correlations of Y chromosome aneuploidy with emphasis on structural abnormalities in postnatally diagnosed cases. Am J Med Genet 53:108-140, 1994.

Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, Brown LG et al.:

The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. *Nature* 29:279-286, 2001.

Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ et al.: The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 423:825-837, 2003.

Bunyan DJ, Callaway JLA, Laddach N: Detection of Partial Deletions of Y-chromosome AZFc in infertile men using the multiplex ligation-dependent probe amplification assay. *J Reprod Infertil* 13:174-178, 2012.

高 栄哲, 飯島雅司, 並木幹夫: 無精子症関連遺伝子と Y 染色体微小欠失検出キット. *J Mamm Ova Res* 30: 135-144, 2014.

梶井[2004.5.10]

WG[2017.2.16 : 改訂]