

均衡型相互転座保因者から生まれる不均衡型相互転座染色体異常児について

一度、不均衡型の児を出生した場合に、次にまた不均衡型となるリスクは

父親由来なら、5%

母親由来なら、10%

と平均的な、リスクを説明することが多いようですが、実際には、切断点によって大きな差があることが知られています。

配偶子形成時における分離型式は交互分離だけでなく、隣接型、隣接型、3:1分離(tertiary monosomy&trisomy, interchange monosomy&trisomy)、1:1分離、特殊な場合には4:0分離、さらには乗換えも考慮すると、非常に複雑といえます。

このため海外において、個々のリスク判定に Web サイトである、HC-Forum を利用している施設も多いと聞きますが、感覚的にはリスクが高すぎると思います。後に説明する Stengel-Rutkowski らのリスク算出法の方が、実際の値に近いと思われるが、複数の表と照合していく必要がありやや面倒です。日本語で説明した書籍類がないため、臨床遺伝を専門にしても、染色体分野に特別詳しい専門家でない限り、いずれの方法もあまり知られていません。

不均衡型転座染色体異常児が相互転座保因者から生まれるリスク算出について

必要とするもの

ガードナー他著「Chromosome abnormalities and Genetic counseling」3版
常染色体相互転座については、p57 から P97 にかけて、詳述されています。その
なかに 1989 年に発表された Stengel-Rutkowski らのリスク算出法に関する論文に
掲載されているリスクが表としてまとめられています。この元論文は、すでに
絶版となっており、入手困難ですが、ガードナーらのテキストを利用してリス
ク算出が可能です。そのリスク算出法について解説します。

インターネット (Web) 接続環境

https://hcforum.imag.fr/H_A/index.html (HC-forum)

クライアントの正確な切断点確認

個々の相互転座保因者であるクライアントのリスクについては、切断点の組み
合わせが膨大となるため、まったく同じ切断点をもつ保因者を集めることが困
難で信頼できるデータの収集は困難だと言われてきました。そのため、個々の
切断点によるリスク（経験的再発率）については言及できませんでした。しか
しながら現在、世界的にみると相互転座保因者のリスク算出には、2つの算出法
が知られています。Stengel-Rutkowskiらのリスク算出法 (S法)とインターネッ
トサイトであるHC-Forumが提供するリスク算出法(H法)です。後者のHC-Forum
は、アカウントが得られれば、相互転座の核型を入力するだけで、簡単にリス
クを求めることができます。両方法を比較すると、HC-Forumのリスクは、
Stengel-Rutkowskiらのリスク算出法によるリスクよりかなり高い数値を算出い
たします。表1をご参照ください。(表1はS法とH法を比較した表です。)

どちらの算出法を採用するかは、同じ切断点の大きな相互転座保因者の家系に
おける不均衡型相互転座保因者の出生頻度により近いリスクの値を算出した評
価法を採用するのが適切と考えます。一般に S 法が近い値を示すとの報告があ
ります。したがって Stengel-Rutkowski らのリスク算出法を利用することにより、
より正確かつテーラーメイドな遺伝相談をめざすことができると考えます。

分離様式の推定

次に相互転座の核型、切断点から不均衡型相互転座となる分離様式を予測し

ます。いままでのリスク評価の経験から、次のように行えばよいのではないかと考えています。

まず、隣接型分離が起こりえるかどうかを判断します。隣接型分離は、隣接型は9番染色体と端部動原体染色体(13~15番染色体と21~22番染色体)の相互転座、端部動原体染色体同士の相互転座で、切断点は近位部にあるとされています。9番染色体のほかに、4番染色体、8番染色体、10番染色体、12番染色体、20番染色体の各染色体と端部動原体染色体に切断点をもつ相互転座からも、隣接型分離の不均衡型転座から生まれる可能性があるようです。これは、テキスト p91 の表 4-5 を参照して、この条件にあてはまる相互転座は隣接型分離すると予測します。隣接型のリスク表は隣接型と3:1分離のリスク表とは異なります。隣接型と3:1分離のリスク表は single segment imbalance に基づくリスク表ですが、隣接型の表は double segment imbalance のリスクです。表の数字をそのままリスクとすることができます。

この条件に該当しない相互転座は、隣接型分離または隣接型分離+3:1分離の不均衡型転座が生まれる可能性があります。

3:1分離するものは、テキストの p91 の表 4-6 を参照します。3:1分離を検討する時には、やはりパキテン図を描くと考えやすいと思います。隣接型と同様に切断点がある腕とは、反対の腕の端部からの切断点までを不均衡となるセグメントとなります。3:1分離の場合、single segment imbalance の場合は、問題はありませんが、double segment imbalance の場合、部分トリソミーまたは部分モノソミーとなるセグメントの一方は、3:1分離のリスク表から、もう一方は隣接型分離のリスク表からのリスクを 1/3 にして算出しますので、注意が必要です。また、テキストのリスク表には誤記があります。第2版のテキストのリスク表と照合する必要があります。第3版には新しく 17pter 17p13.3 にリスクが設定されました。

リスク算出の実例

46,XX,t(13;15)(q12;q13)

この相互転座は端部動原体染色体同士の転座で、その切断点は近位部にあることから隣接型分離の不均衡型転座が生まれてくる可能性がもっと高いと考えられるが、まず隣接型分離になる場合から検討する。ここで、Gardnerらのテキストのリスク表で、第2版と第3版では違いがあることに気が付いた。

第2版では 13qter q11-q33 1.6 1.1

第3版では 13qter q21-q32 1.6 1.1 となっている。その後の検討で、リスクが変更になった可能性はあるが、脚注にもなにも触れていない。一方、15番染色体に関しては、第2版と第3版のリスク表を照合すると違いはない。第2版のリスクを用いて計算すると、DSIなので小さいリスクを示す15番染色体の該当する領域には0が指定されているので、0/2でリスクは0となる。

隣接型分離は、46,+der(13)t(13;15),-15か46,-13,+der(15)t(13;15)の核型が示唆されるが、13番染色体の該当する領域はリスク表に記載がない。一方15番染色体には、q13-24の領域に11.8と高いリスクが設定されている。隣接型分離では、すべてDSIであるが、隣接型でのルールは適用されず、46,-13,+der(15)t(13;15)が出現するリスクは、リスク表の11.8をそのまま利用することができる。

3:1分離に関して、13番,15番染色体ともに切断点を含む領域で3:1分離するリスクが設定されている。tertiary trisomyの場合、部分trisomyとなる領域は、パキテン図を描いて確認するのがよいであろう。

部分トリソミー領域が13q12-13qterと15pter-15q13となる組合せなるものは47,XXorXY,+der(15)t(13;15)(q12;q13)

これと対になるものは tertiary

monosomy 45,XXorXY,-13,+der(13)t(13;15)(q13;q15),-15 (核型の記述はこれでよいか?)

tertiary trisomyにはもうひとつ組合せがある。13pter-13q12と15q13-15qterの領域が部分trisomyとなる組み合わせである。

13q12-13qterのリスク 1.6 3:1分離である推定リスクは隣接型のリスクを3で割り推定リスクとする。0.5

15pter 15q13 のリスク $< 0.9 \times 0.45 \times 0.5$

ともに 0.5 であるから $0.5/2=0.25 \times 0.3$

13pter 13q12 のリスク $2.6(\text{mat})$

15q13 15qter のリスク 0 (隣接型のリスク) $0.3/3=0$

両者のリスクを比較して (DSI) であるから。小さい 0 を選んで 2 で割ると
リスクは 0 である。

Interchange 13 trisomy の可能性がある。 $< 0.2 (\text{mat}) \times 0.1$

$11.8+0.3+0+0.1=12.2$ total risk 12.2

隣接型分離、3:1分離 tertiary trisomy と interchange 13 trisomy を予想した。

46,XX,t(9;20)(p22.3;p12.2)

Stengel and Stene の評価法

切断点は末端バンドではない。

短腕側に切断点があるから、隣接型分離、3:1分離はない。

隣接型分離、DSIが推定される。

trisomy 9pter p22 monosomy 20pter p12.2

monosomy 9pter p22 trisomy 20pter p12.2

16.1 20+8.0=28.0

小さいリスクを選んで、1/2にする。

16.1/2=8.1 risk 8.1

HCFForumでは 20.76% pat 29.43% mat としている。

46,XX,t(1;17)(p36.3;q11.2)

隣接型、3:1分離のリスク表には該当する染色体の記載がないので、隣接型で、1p36.3が末端部のバンドであるから、SSIとして評価する。

trisomy 17qter q11.2

monosomy 17qter q11.2

17qter q11.2にはリスクが設定されていないが、1pter p11.1に<2.6が設定されているので、2.6を推定リスクとする。

risk 2.6%

HCF法では 23.95% pat 24.85% mat であった。

隣接型を予想。

46,XX,t(1;16)(p31;q22)

16 番染色体は 3 : 1 分離のリスク表に記載があるが、切断点が該当しないので、3 : 1 分離はない。もちろん隣接 型分離リスク表にもない。

隣接 型分離で、DSI としてリスクを評価すればよい。

trisomy	1pter	p31	monosomy	16qter	q22
monosomy	1pter	p31	trisomy	16qter	q22
risk	0			<2.6=1.3	

DSI だから、小さい数字を選んで 2 で割る。

risk は 0

HCF 法では pat 5.34% mat は 5.44%

46,XX,t(1;7)(q43;q22)

隣接 型、3 : 1 分離のリスク表に該当する染色体 segment は記載されていないので、隣接 型分離で、DSI として計算する。

trisomy	1qter	q43	monosomy	7qter	q22
monosomy	1qter	q43	trisomy	7qter	q22
risk	12.2			<0.8 0.4	

小さいリスクを選んで 0.4

更に 2 で割る。 0.2

risk 0.2

HCF 法では pat 14.28% mat 19.29%

46,XY,t(8;14)(p21.2;q32.1)

14q32.1 は末端部のバンドである。

14 番染色体は、隣接型、3:1 分離に記載されているが、不均衡領域のバンドには該当しないので、隣接型、3:1 分離ではないであろう。

したがって隣接型、SSI で計算する。

trisomy 8pter p21.2

monosomy 8pter p21.2

risk 8.1

46,XX,t(3;4)(p26;q27)

隣接型、3:1 分離のリスク表には 4 番染色体の記載があるが、不均衡領域に該当するものがない。隣接型分離で、3p26 が末端部であるから SSI として計算する。

trisomy 4qter q27

monosomy 4qter q27

risk 0.8%

HCF 法 mat 0 pat 17.2

隣接型

46,XX,(15;16)(q15;q13)

隣接型分離の原則として、転座が9番染色体と端部動原体染色体、端部動原体染色体同士でその切断点が、近位部にあること。隣接型分離はないであろう。3:1分離リスク表では15番染色体が該当する不均衡 segment がある。隣接型分離と3:1分離 tertiary trisomy が予想される。

隣接型、DSI

15qter	q15	16qter	q13
0		<2.6	=1.3

小さい方の0を選び 0を2で割るが、0である。

3:1分離、DSIとして計算する。

trisomy	15pter	q15	trisomy	16qter	q13	or
monosomy	15pter	q15	monosomy	16qter	q13	
	<0.9	=0.45	<2.6	=1.3	1.3/3	=0.43
			0.43/2	=0.215	0.2	

$1.3+0.2=1.5$

risk 1.5%

HCF法 pat 11.17 mat 13.88

3:1分離を予想

46,XX,t(8;16)(q22.1;q12.1)

不均衡セグメントが隣接型、3:1 分離のリスク表に該当しないので、隣接型分離、DSI として算出する。

trisomy 8qter q22.1 monosomy 16qter q12.1

monosomy 8qter q22.1 trisomy 16qter q12.1

risk 8q22.2 からの領域にリスクが設定されている。8q22.1 のリスクを

8qter q11 - q13 2.0 SD 2.0 より $2.0+2.0=4.0$ と推定する。

8qter q22.1 4.0 16qter q12.1 $<2.6=1.3$

小さい方を選んで、2 で割ると 0.65 0.7

0.7%

HCF 法 pat 4.82 mat 6.04

隣接型を予想

46,XX,t(2;5)(p12;p14.1)

隣接型分離で DSI

trisomy 2pter p12 monosomy 4pter p14.1

monosomy 2pter p12 trisomy 4pter p14.1

risk 0 15.1

小さい方の 0 を選んで、2 で割る。 0

HCF 法 pat 2.62 mat 2.72 隣接型分離を予想。

46,XY,t(15;16)(q15;q13)

隣接型分離、3:1分離が予想される。隣接型分離のルールより9隣接型はまずないであろう。

隣接型分離、DSIとして計算すると

trisomy 15qter q15 monosomy 16qter q13

monosomy 15qter q15 trisomy 16qter q13

risk 0 <2.6=1.3

0と1.3の小さい方を選んで、 $0/2=0$

3:1 tertiary trisomy DSIで計算すると

trisomy 15pter 15q15 trisomy 16qter q13

monosomy 15pter 15q15 monosomy 16qter q13

risk <1.5=0.75 <1.6=0.8 $0.8/3=0.23$

小さな0.23を選ぶ。 Risk 0.2

HCF法

Pat 11.17 mat 13.88 3:1tertiaryを予想する。

46,XY,t(5;9)(p13.1;q13)

切断点9q13には、隣接型、隣接型、3:1分離にリスク表にリスクの差こそあれ記載されているが、隣接型は基本ルールにより除外。隣接型と3:1分離について考える。

隣接型分離、DSIとしてリスクを求める。

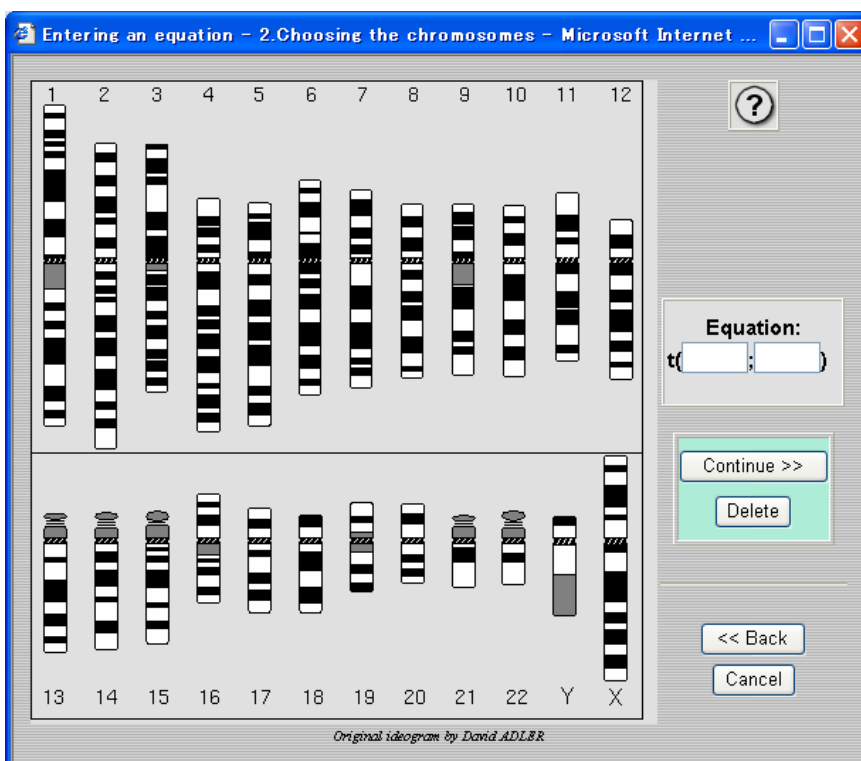
5pter 5p13.1

9q13には隣接型、3:1型分離ともにリスクは0となる。3:1分離は父親由来で?0である。

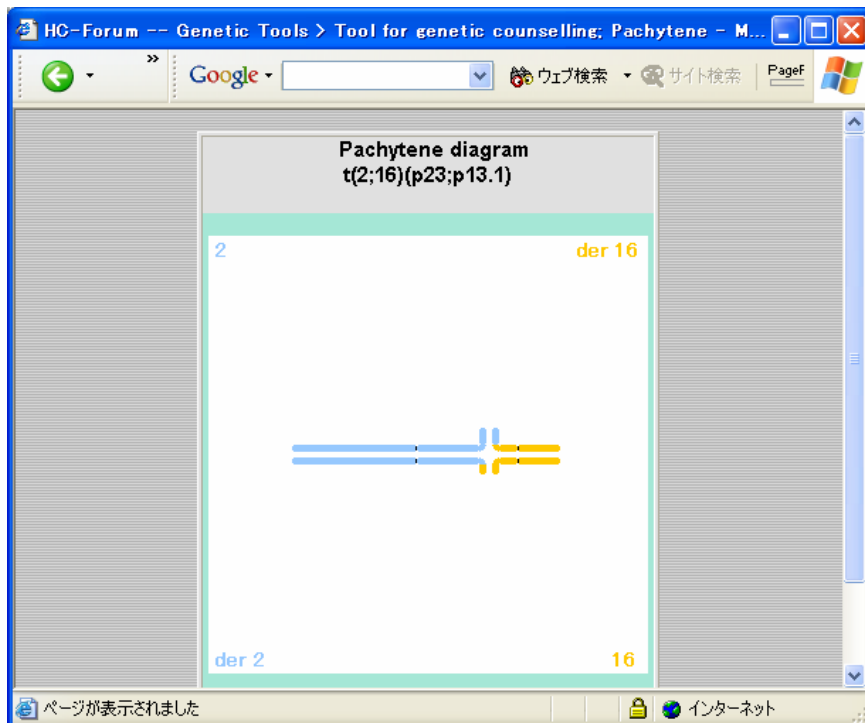
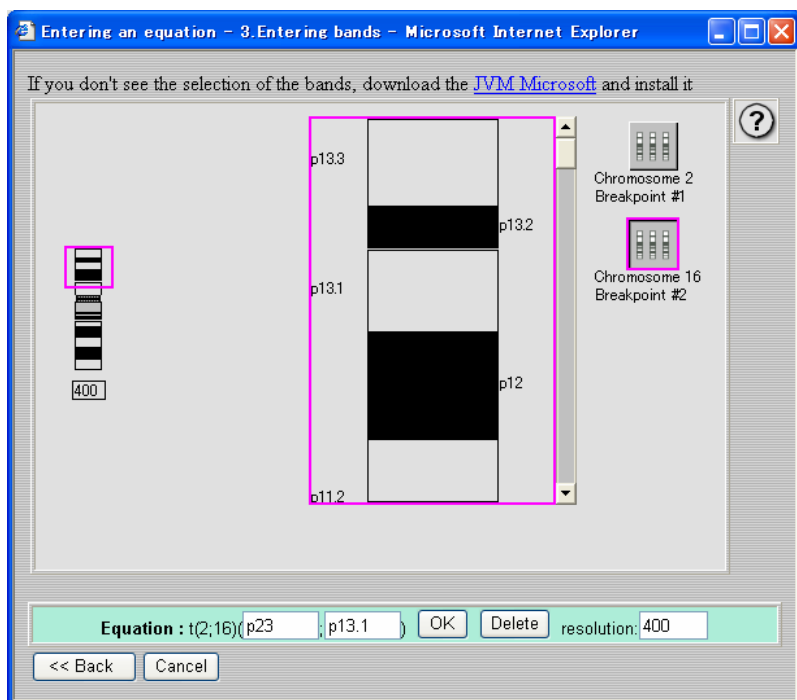
参考：HC-forum のホームページ



均衡型相互転座のリスク算出画面 1



均衡型相互転座のリスク算出画面 2



HC-Forum -- Genetic Tools > Tool for genetic counselling - Microsoft Internet Expl...

- Short report -

t(2;16)(p23;p13.1)

The risk (with a confidence interval of 95 %) of the occurrence of a child who is a carrier of a polymalformation mental retardation syndrome is :

19.47% [15.91-23.60] if the translocation is of paternal origin.
19.08% [15.72-22.96] if the translocation is of maternal origin.

Of the 12 theoretically possible imbalances :

4 are potentially viable and any has been observed at birth.
 2 are potentially viable in accordance with the mode **adjacent 1** , the most probable imbalance mode and any has been observed at birth.

Close >>

ページが表示されました

HC Forum -- Tool for genetic counselling - Probable viable imbalances - Microsoft Internet Explorer

- Potential imbalances and viability -

t(2;16)(p23;p13.1)

[Summarised data](#)
[Quantitative data](#)
[Cartographic data](#)

Summarised data

Imbalance mode	No. of Chrom.	Potential imbalance	Potential Viability and observation at term
adjacent 1	46	-2,+der(2)	viable not observed
adjacent 1	46	-16,+der(16)	viable not observed
3:1 interchange	47	+16	viable not observed
3:1 tertiary	47	+der(16)	viable not observed
3:1 interchange	45	-2,-der(16),-der(2)	not viable
3:1 interchange	45	-16,-der(16),-der(2)	not viable
3:1 tertiary	45	-2-16,+der(2)	not viable
3:1 tertiary	45	-2-16,+der(16)	not viable
3:1 interchange	47	+?	not viable

ページが表示されました