

1 1 ・ 4 新しい染色体異常症の診断の精度向上と症例に基づく 染色体地図作成に関する研究

神奈川県立こども医療センター

黒 木 良 和
松 井 一 郎
鈴 木 康 之
長 博 雪
家 島 厚

ま え が き

染色体分染法はますます精密さを増しそれにつれて新しい染色体異常症候群の数も増加の一途をたどっている。したがって臨床診断の精度を向上させるためには臨床像の整理が必要である。また症例に関して種々の酵素活性を測定することにより、ヒトの遺伝子地図作成にも貢献し、逆にその結果を利用して出所不明の染色体の小部分を生化学的に同定するなど、新しいアプローチが可能になるものと期待される。

研 究 目 的

おもに自験例を中心に疾患単位となりうる新しい染色体異常症候群の診断をすゝめるために臨床的、細胞遺伝学的情報を整理する。また症例に基づいてヒト染色体地図をより正確に作成する。同時に染色体異常の子宮内発育を検討し、臨床の場で使える資料を得ることを目的とした。

研 究 方 法

1) 新しい染色体異常症候群の整理には自験例の詳細な臨床的および細胞遺伝学的検討と文献的考察をもとに、臨床像を明確に記載整理した。

2) 染色体地図作成の目的には、その目的に合致した症例の赤血球、リンパ球、皮膚線維芽細胞等を用いて酵素活性を測定し量的効果の有無を検討し遺伝子座を推定した。

3) 染色体異常の子宮内発育の検討は、こども医療センターで診療している種々の染色体異常患者の生下時体格を分娩週数別に集計して検討した。さらに Down 症に関しては子宮内発育を経年的に検討した。

研究成果および考察

1) 新しい染色体異常症候群の整理

前年度までに以下列挙する疾患を新しい症候群(自験例としての)として整理した。3q trisomy, 6p trisomy, 7p-, 8 trisomy, 9p trisomy, 9p-, 22 trisomy, 21q- (antimongolism)

本年度は 14q- trisomy を整理した。trisomy 14q- は自験例1例を含めて 21例報告されている。おもな症状は知能障害と成長障害でほとんどの全例にみられる。もっとも特徴的所見は口角が下がりがつ唇交連が鈍角で丸く凹レンズを連想させる特有な口である。巾広い鼻稜, 両眼接近, 口蓋裂(または高口蓋), 小頭症, 短頸などが50%~80%の頻度に出現する。内臓奇形は少なく生命予後はよい。指数は弓状紋が高頻度に出現する。trisomy 14q- の症状発現には 14pter→q13 の trisomy (とくに 14q13) が意味を持つことがわかった。また 21例中 20例が両親の転座に基づく部分トリソミーで de Novo は1例のみであった。trisomy 14q- の症状の多様性は合併する他染色体のトリソミーやモノソミーに起因していると考えられた。

2) 染色体地図作成

前年度までに赤血球 GALT (Galactose-1-phosphate uridyl-transferase) 活性を 3q trisomy 患者で測定し正常の 1.5 倍の高値を証明し GALT 座位の少なくとも1つが 3q26-qter にあると推定した。しかし Edinburgh での「ヒト遺伝子地図作成に関する第5回国際ワークショップ」では GALT 座位を 9pter→q13 (SRO 9p22) としている。ただし3番染色体の GALT 座位が葬り去られたわけではない。本年度は 21q- 症候群1例と 21環状染色体を有する Down 症1例およびトリソミー型ダウン症10例をもとに SOD-1 (Superoxide Dismutase 1) 活性を測定し SOD-1 座の最小区域 (SRO) を 21q22.1 と推定した。これは Sinet ら (1976) や Philip (1978) のデータと一致しておりほとんど間違いのない

ものと思われる。(図1)

3) 染色体異常の子宮内発育

染色体異常の診断上重要な子宮内発育を Down 症候群, 18 trisomy, 猫なき症候群および Turner 症候群で検討したところ 18 trisomy で最も発育障害が著明であり, 次いで猫なき症候群, Turner 症候群の順でその程度は軽くなることがわかった(図2-3)。605例の Down 症の生下時体格を在胎週別に正常対照群の該当する体格と比較した結果, 身長, 体重, 頭囲, 胸囲のすべてにおいて小さいことがわかった。身長, 体重の平均値のみをしめす。身長 $48.1\text{ cm} \pm 2.2\text{ cm}$ (対照群 $50.0\text{ cm} \pm 2.2\text{ cm}$) 体重 $2832\text{ g} \pm 443\text{ g}$ (対照群 $3180\text{ g} \pm 470\text{ g}$) また35週以前の子宮内発育は Down 症と対照群に差は認められないが, 35週以後の子宮内発育は Down 症で急速にスローダウンするという興味ある所見が得られた(図4-5)。

また経年的に生下時体重の推移をみると Down 症, control とともに増加傾向が認められた(図6)。その原因としては母体栄養の改善など環境要因の改善がもっとも関与しているものと思われる。さらに興味ある事実として両者の伸び率の差がある。こゝ数年正常対照群の生下時体重の伸びはほとんどなく, 3200 g 近辺は日本人の生物学的最終生下時体重と推定されるのに対して Down 症の生下時体重はいぜん増加しつつある。この差は意味のあるものか, それとも例数が少ないための人工産物かは, 即断できない。しかし Down 症という遺伝的不均衡を示す個体でも環境要因の影響を受けていることを示す例として興味深い。

要 約

1. 自験例を中心に新しい染色体異常症候群の臨床症状-核型の対応を検討し, 少なくとも11種の新しい症候群について臨床診断の精度を向上できた。
2. 臨床例に基づく遺伝子地図作成を試み GALT 座位の少なくとも1つを $3q26 \rightarrow q\text{ ter}$ にまた SOD-1 座位を $21q22 \cdot 1$ に位置づけた。
3. 染色体異常の子宮内発育を生下時体格を指標として検討した。その結果子宮内発育障害の存在が判明した。しかし経時的には Down 症においても対照群と同様に生下時体格の増大傾向がうかがわれた。

各種染色体異常患者の平均的生下時体格のデータは個々の症例の生下時体格を評価する際の基準値として重要である。

文 献

- 1) Yamamoto, Y., Endo, Y. and Kuroki, Y. (1979). A case of partial trisomy 17 resulting from X-autosomal translocation. *J. med. Genet.* 16: 395-399.
- 2) Yamamoto, Y., Kuroki, Y. et al. (1979). A case of 21q-syndrome with normal SOD-1 activity. *Hum. Genet.* 48: 321-327.
- 3) Nakai, H., Yamamoto, Y. and Kuroki, Y. (1979). Partial trisomy of 11 and 22 due to familial translocation t(11;22)(q23;q11), inherited in three generations. *Hum. Genet.* 51: 349-355.
- 4) 黒木良和(1979), 染色体異常の成長障害
小児科 Mook, No.6: 70-76.
- 5) 黒木良和(1979), 臨床からみた染色体地図と表現型地図, 小児科臨床
32: 1977-1988.
- 6) 黒木良和(1979), 新生児集団の染色体異常頻度,
周産期医学 9: 1463-1466.

ENZYME ACTIVITY OF SOD-1

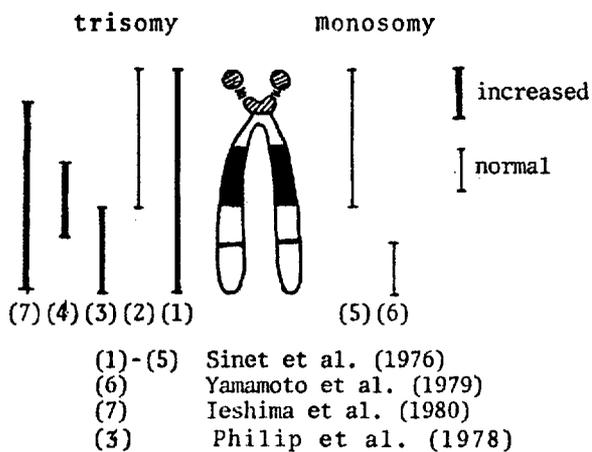


図1 SOD-1座位の推定

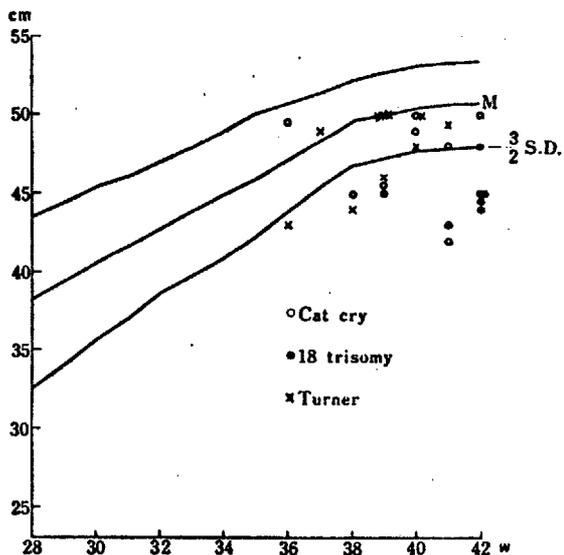


図2 猫なき症, 18 trisomy, Turner 症候群の在胎週別生下時身長。18 trisomy, 猫なき症, Turner 症候群の順に発育障害の程度は軽くなっている。(黒木, 1979)

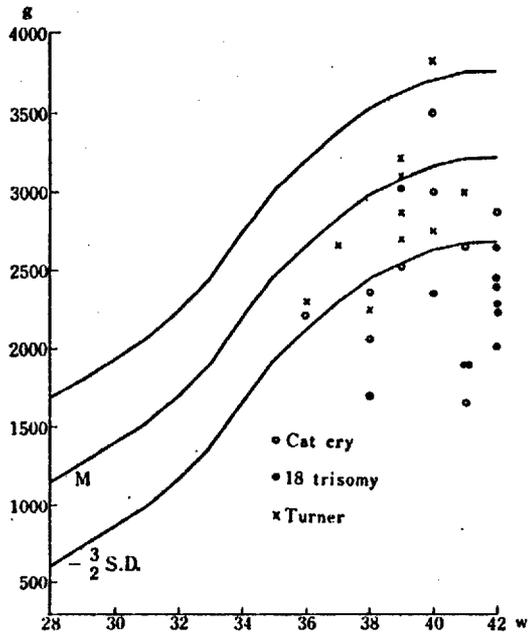


図3 猫なき症, 18 trisomy, Turner 症候群の在胎週別生下時体重。18 trisomy の子宮内発育障害が目を引く。(黒木, 1979)

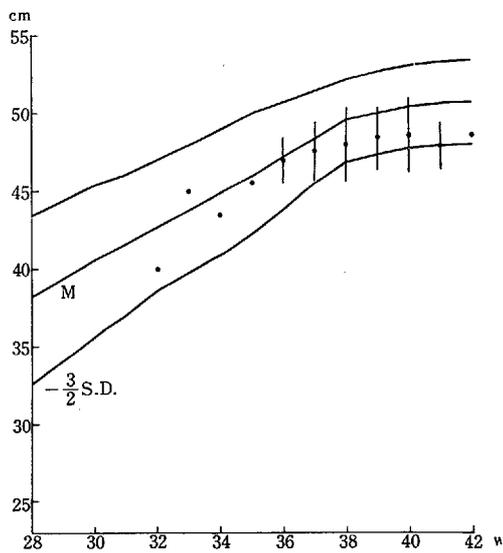


図4 Down 症の在胎週別生下時身長
船川の在胎週別基準身長曲線のうえにプロットした。(黒木, 1979)

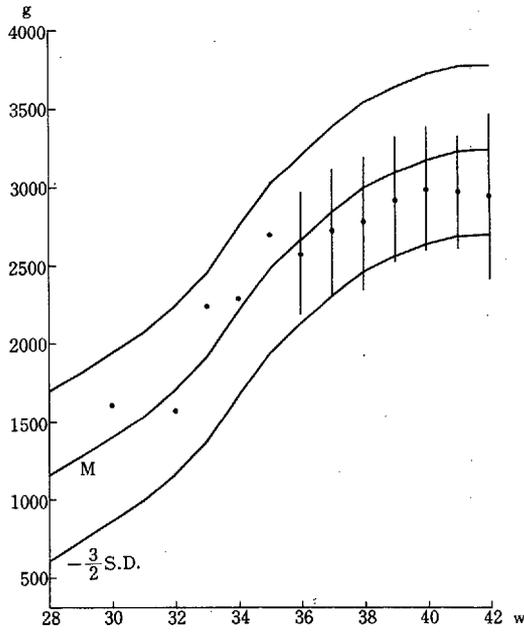


図5 Down 症の在胎週別生下時体重
 基準曲線は船川による。(黒木, 1979)

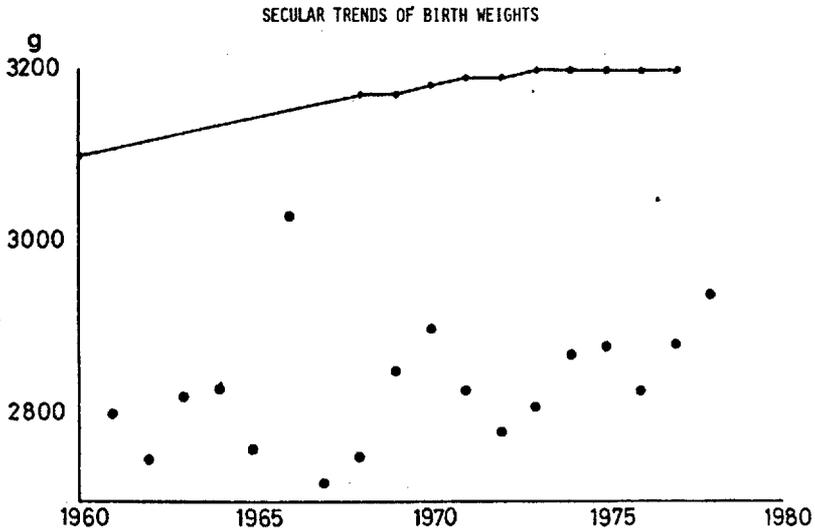
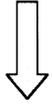
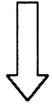


図6 生下時体重の年次推移。・印で Down 症の推移をプロットしてある。
 実線で結んであるのは対照群の推移をしめす。(黒木, 1979)



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約

1. 自験例を中心に新しい染色体異常症候群の臨床症状—核型の対応を検討し,少なくとも11種の新しい症候群について臨床診断の精度を向上できた。
2. 臨床例に基づく遺伝子地図作成を試み GALT 座位の少なくとも1つを 3q26 qter にまた SOD-1 座位を 21q22.1 に位置づけた。
3. 染色体異常の子宮内発育を生下時体格を指標として検討した。その結果子宮内発育障害の存在が判明した。しかし経時的には Down 症においても対照群と同様に生下時体格の増大傾向がうかがわれた。各種染色体異常患者の平均的生下時体格のデータは個々の症例の生下時体格を評価する際の基準値として重要である。