

一過性骨髄異常増殖症の発生機構

(分担研究：先天異常のモニタリングおよび対策に関する研究)

新川 詔夫

要約 一過性骨髄異常増殖症 (TAM) の発生機構を明らかにした。TAM患者の表現型 (ダウン症候群または非ダウン症候群) に拘らず、TAM中に増殖するのは trisomy21細胞であり、その過剰21番染色体は親の相同染色体の片方が重複したものであった。即ち、TAMは遺伝子病である。1例の腕内逆位をもつ患者および種々のRFLPをマーカーとした染色体交叉の分析から、TAMの遺伝子座は 21q11.2であると決定した。

見出し語：一過性骨髄異常増殖症、ダウン症候群、遺伝子病、発生機構

〔目的〕

一過性骨髄異常増殖症 (TAM) はダウン症候群 (DS) 新生児に、稀に表現型正常 (NDS) の新生児にみられる類白血病である。TAMは先天性白血病 (M7) の一部に含まれ、妊娠中の感染症などが原因と考えられたこともある。TAMを合併したDS患児の母年齢は通常のDS患児の母年齢よりも有意に低いとされ、両者の発生機構が異なることが示唆されている。また一旦寛解した患児の長期的予後に関するデータは知られていない。TAMの発生機構を明らかにする目的で、20例のTAM新生児について細胞遺伝学的・分子遺伝学的研究を行った。また、TAM患者の長期予後を知るため、5例の患児をフォローアップした。

〔材料と方法〕

- (1) TAM細胞における染色体分析：17名のDSと3名のNDS、計20名の患児におけるTAM期に増殖している細胞、寛解期のリンパ球、皮膚線維芽細胞の染色体分析を行った。
- (2) 過剰21番染色体の親起源：QFQおよびR

FA分染異型をマーカーにしてTAM細胞あるいは患者の過剰21番染色体の親から子への伝達様式を追求した。

- (3) 重複21番染色体の染色体交叉分析：21番染色体上にある種々の遺伝子の多型 (RFLP) を遺伝マーカーにして、5例の患者において成熟分裂中に生じた重複21番染色体上の遺伝子組換えを追求した。

〔結果と考察〕

TAM期に増殖している細胞はDS・NDSを問わず、全て trisomy21か tetrasomy21 細胞であった。寛解期には、NDSでは正常細胞に復していた。このことは、21番染色体の過剰がTAM発生に重要な役割を果たしていることを示唆する。調べた20例のTAM患者全例において、過剰21番染色体は親の相同染色体の片方が重複した結果であった (表1)。このことは、TAM細胞では21番染色体上の遺伝子の1つの対立遺伝子が重複している (disomic homozygosity in trisomic cells) ことを示す。即ち、1つの変異対立遺伝子 (t) が重複した (Ttt)

とき、TAMを発生すると考えられる。換言すると、TAMは遺伝子病であることを意味する。

Table 1 Chromosome 21 heteromorphisms and nondisjunction for trisomy 21 in 20 patients with TMS

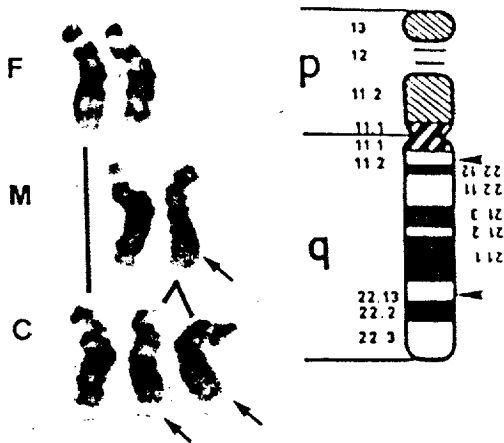
Patient number	Heteromorphism pattern				Parental age (years)	
	Father	Mother	Patient	Non-disjunction		
					Father	Mother
1	bb	ac	aab/ab	Mat II/Somatic	32	28
2	bb	ac	aab	Mat II	37	31
3	NA	NA	aab	?	?	39
4	bc	ac	aab	Mat II	32	32
5	ac	bb	aab	Pat II	33	29
6	bd	ac	aab	Mat II	35	34
7	aa	ab	aab/ab	Somatic	30	29
8	ab	bb	aab/ab	Somatic	?	31
9	ac	bc	aab/ab	Somatic	39	31
10	ac	ab	aab	Pat II or Mat I	31	37
11	ac	bd	aab	Pat II	42	38
12	bb	ac	aab	Mat II	37	36
13	bd	ac	aab	Mat II	33	27
14	bd	ac	aab	Mat II	29	25
15	NA	NA	aab	?	33	36
16	NA	NA	aab	?	44	40
17	NA	NA	aab	?	?	41
18	NA	NA	aab	?	28	28
19	NA	NA	aaa	?	32	31
20	bd	ac	aab	Mat II	33	37

DNA多型 (RFLP) をマーカーとして追求した染色体交叉分析では、調べた5例中2例に親の成熟分裂中に生じた遺伝子組換えを見いだした。1例の交差部位は 21q11.2-q21.3であり、他方の交差部位は 21q21.3-q22.3であった。このうち前者が着糸点に近いので、TAM遺伝子座は 21q11.2-q21.3に存在すると考えられる。1例のTAM患児に 21q11.2と21q22.13に切断点を示す腕内逆位を発見した(図1)。この症

例では、逆位によりTAM遺伝子が分断されたと推定される。即ち、TAM遺伝子座は切断点のいずれかににあることを示唆する。交叉分析結果と、逆位症例の結果を合わせると、TAM遺伝子座は 21q11.2であると推定される。

ダウン症候群患児にみられるTAMは一般には予後良好と考えられているが、数年間フォローアップした5例中2例は1-2年後に真の白血病(M6)に移行した。従って、TAM患者

における続発性白血病の頻度は非常に高いと思
 われる。あるいは、TAM (M7) とM6白血
 病の両者は原因的に関係があるのかもしれない。



[文献]

1. Abe. K, Kajii, T, Niikawa(1990): Disom
 ic homozygosity in 21-trisomic cells:
 a mechanism responsible for transient
 myeloproliferative syndrome.
 Hum. Genet. 82:313-316.
2. Iselius L, Jacobs P, Morton N(1990):
 Leukaemia and transient leukaemia in
 Down syndrome.
 Hum. Genet. 85:477-485.
3. Niikawa N, Deng H-X, Abe K, Harada N,
 Okada T, Tsuchiya H, Akaboshi I,
 Matsuda I, Fukushima Y, Kaneko A,
 Kajii T(1991): Possible mapping of the
 gene for transient myeloproliferative
 syndrome at 21q11.2.
 Hum. Genet. (in press)



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 一過性骨髄異常増殖症(TAM)の発生機構を明らかにした。TAM 患者の表現型(ダウン症候群または非ダウン症候群)に拘らず、TAM 中に増殖するのは trisomy21 細胞であり、その過剰 21 番染色体は親の相同染色体の片方が重複したものであった。即ち、TAM は遺伝子病である。1 例の腕内逆位をもつ患者および種々の RFLP をマーカーとした染色体交叉の分析から、TAM の遺伝子座は 21q11.2 であると決定した。