

不妊治療による 46,XY,t(12;13)(q24.3;q32) の父親からの 3 胎

園田 徹 *金子 政時 *鮫島 浩 *池ノ上 克 **河野 慶一郎

Triplet babies after fertility treatment by a 46,XY,t(12;13)(q24.3;q32) father

Tohru SONODA *Masatoki KANEKO *Hiroshi SAMESHIMA *Tsuayomu IKENOUE **Keiichiro KOUNO

Abstract

We present triplet babies by a 46,XY,t(12;13)(q24.3;q32) father. The babies were the third pregnancy to healthy and unrelated parents. Conceived by fertility treatment (HMG-HCG therapy), they were born after a 31-week gestation by caesarean section. The first baby, a male infant, had a birth weight of 1,654 g, and the same balanced translocation between chromosomes 12 and 13 as his father. The second baby, a female infant, with a birth weight of 878 g died soon after her birth due to anencephaly. She showed a peculiar facial appearance accompanied by anencephaly including hypertelorism, narrow palpebral fissures, high nasal root, bulbous nose, micrognathia, and low-set ears. Her karyotype was 46,XX,der(12)t(12;13)(q24.3;q32)pat, and she had a partial trisomy for 13q32 → qter. The third baby, also female, had a birth weight of 1,446 g and a normal karyotype. The phenotypes of the first and third babies were normal.

Key words : triplet, fertility treatment, balanced translocation carrier, chromosome 13

キーワード : 3 胎、不妊治療、転座保因者、13 番染色体

2006. 1.18 受理

緒言

染色体転座保因者の妊娠や遺伝相談には種々の問題が含まれるが、今回 12 番染色体長腕と 13 番染色体長腕の均衡型相互転座を有する父親からの不妊治療による 3 胎を経験したので報告する。

症例報告

1 回めの妊娠では、母親が 22 歳のときに妊娠 22 週の胎児エコー検査で水頭症、十二指腸閉鎖、羊水過多が認められたために、羊水穿刺が行われ、胎児は 13 番染色体長腕末端部の欠失を有していることがわかった。この

妊娠は、在胎 37 週のときに 1,610g の男児の死産に終わった。死産児には眼間解離、突出した鼻根部、巨口、小下顎、耳介低位、前胸部突出、停留精巣、尿道下裂、鎖肛が認められ、剖検では全前脳症、腸回転異常、心房中隔欠損、心室中隔欠損、動脈管開存がみられた (図 1)。染色体異常の由来を決定するために両親の染色体検査が行われた。母親は正常核型であったが、父親の核型は 46,XY,t(12;13)(q24.3;q32) で、12 番染色体 q24.4 と 13 番染色体 q32 を切断点とする均衡型相互転座を有していた (図 2)。従って、死産児の核型は 46,XY,der(13)t(12;13)(q24.3;q32)pat で、13 番染色体長腕 q32 から末端までの部分モノソミーと 12 番染色体長腕 q24.3 から末端部までの部分トリソミーを有していることがわかった (図 3)。

九州保健福祉大学保健科学部作業療法学科 〒 882-8508 宮崎県延岡市吉野町 1714 - 1

* 宮崎大学医学部周産母子センター 〒 889-1692 宮崎県宮崎郡清武町木原 5200

** 県立宮崎病院小児科 〒 880-8510 宮崎県宮崎市北高松町 5 - 30

Department of Occupational Therapy, School of Health and Science, Kyushu University of Health and Welfare, 1714-1 Yoshino-cho, Nobeoka, Miyazaki 882-8508 JAPAN

*Perinatal center, Miyazaki Medical College, University of Miyazaki, 5200 Kihara, Kiyotake-cho, Miyazaki 889-1692 JAPAN

*Department of Pediatrics, Miyazaki Prefectural Hospital, 5-30 Kitatakamatsu-cho, Miyazaki 880-8510 JAPAN



図1. 死産児の顔貌



図2. 父親の部分核型

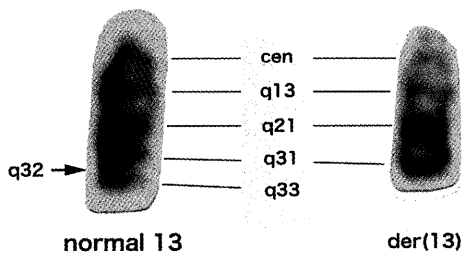


図3. 死産児の部分核型

2 回目の妊娠は、母親が 25 歳のときに妊娠 5 週での自然流産であった。

今回が、健康で血縁関係のない両親の 3 回目の妊娠で、妊娠は HMG-HCG 療法による不妊治療で成立した。妊娠 9 週のとときに 3 胎妊娠ということで、前医より紹介されて宮崎大学医学部産婦人科を受診した。妊娠 11 週のとときに胎児エコー検査で 3 胎のうちの 1 児の頭部に不整を認め、15 週のとときに無脳症の診断がついた。17 週のとときに両親に羊水穿刺による出生前診断の可能性を説明したが、検査を希望せずに、妊娠を継続した。在胎 31 週 5 日のとときに帝王切開が行われ、児たちが出生したとき父親は 51 歳、母親 28 歳であった。

3 胎うちの第 1 子は出生体重 1,654g の男児で、父親と同じ 12 番染色体と 13 番染色体の均衡型相互転座を有していた。第 2 子は 878g の女児で、無脳症のために生後すぐに死亡した。無脳症とそれに伴う眼間解離、眼瞼裂狭小、鼻根部の突出、大きい鼻、小下顎、耳介低位などの顔貌異常、多毛を認めたが、他には 13 トリソ

ミーに特異的な多指や指の重なり、足の揺り椅子状変形などの明らかな異常はなかった (図 4)。患児の染色体



図4. 第2子の顔貌

核型は、父親の均衡型転座に由来する 46,XX,der(12)t(12;13)(q24.3;q32)pat であり、13 番染色体長腕 q32 から末端までの部分トリソミーと 12 番染色体長腕 q24.3 から末端までの部分モノソミーを有していることがわかった (図 5)。第 3 子は 1,446g の女児であり、染色体核型は

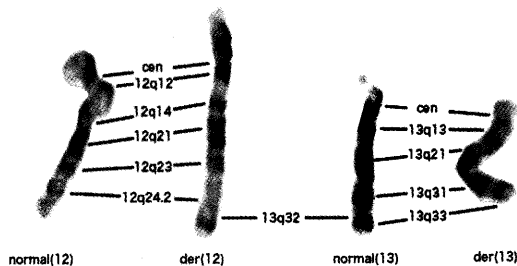


図5. 第2子の部分核型

正常であった。両親および第 1 子と第 3 子の表現型には特に異常を認めなかった。

考察

染色体転座保因者は、正常な成長を続け、結婚して、不均衡型の構造異常染色体を子孫に伝えたり、流産の繰り返しを発端として気付かれることがほとんどである¹⁾。図 6 には自験例の父親から生じる配偶子と受精卵の核型

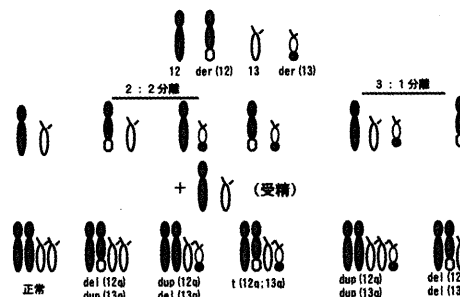


図6. 12q;13q 転座保因者の配偶子形成と受精卵の核型

を示す。2:2分離する場合は正常核型(第3子)、12qモノソミー・13qトリソミー(第2子)、12qトリソミー・13qモノソミー(1回目の流産児)、転座保因者(第1子)が生じる。片方の染色体が他方よりかなり小さい場合、3:1分離をし、3本の染色体が娘細胞の一方へ集まることもある¹⁾。2回目の妊娠の流産はこの型だったかもしれない。

一般に、均衡型の親から出産した正常、均衡型、不均衡型のいずれの子にも性差は認めないのに、これを伝えたのは父親よりも母親のほうが多い。均衡型の女性と男性の出産記録を調べると、不均衡型転座染色体を伴う児の出産に關与したのは女性のほうが多く、均衡型の女性の妊性が男性より高い¹⁾。相互転座に含まれる染色体や染色体の切断点、それによって生じる不均衡型転座の種類によっても異なるが、著者らが経験した家系では父親の妊性はよく、どの型の配偶子も形成されることがわかる。相互転座染色体の各種類ごとの頻度は非常に低いし、系統的調査はされておらず、遺伝相談のためにはその症例ごとの調査が重要であるといえる。

多くの13q部分トリソミーの症例が文献上報告されており、未だ正確な表現型-核型の相関がはっきりしていない。一つの原因として、切断点つまり重複部分の長さの差による。また、大部分の症例は両親のうちのどちらかの13番染色体長腕を含む均衡型転座に由来しており、同時に存在する13番染色体以外の染色体異常によって臨床症状が修飾されている。Helaliら²⁾は文献上の13q部分トリソミーの症例をレビューして、13q14→qter、13pter→q22、13q22→qter、13q32→qterの4つの核型に分けられるとした。表現型は13pter→q22のいわゆる近位トリソミーと13q14→qterの重複では、ほぼfull trisomy 13の臨床症状と類似するとした。彼らの症例は13q32→qterの重複を有しており、精神遅滞を伴うが、full trisomy 13に基本的な他の症状は全く合併しなかったことより、13 trisomy症候群の危険領域を13q14→q32へ狭めることができるとした。自験例も13q32→qterの重複であり、無脳症以外の異常は認めなかった。

母体への葉酸投与で無脳症や二分脊椎の発生頻度が減少する³⁾。二分脊椎児の母親は葉酸代謝で重要な葉酸代謝関連遺伝子群(methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR)の変異を高頻度に有していた⁴⁾。しかし、MTHFR遺伝子は1番染色体上(1p36.3)に位置している。自験例の第2子に合併した無脳症は偶然かもしれないが、環状13番染色体(13q32→qterの欠失)⁵⁾、13q欠失(13q32→qterの欠失)⁶⁾や13トリソミーモザ

イク⁷⁾などの13番染色体異常と二分脊椎や無脳症の合併例より13番染色体長腕上の遺伝子の関与が推測された。13q32上に位置するZIC2遺伝子のハプロ不全(相同染色体の片方のアレルでの遺伝子欠損)は全前脳症やDandy-Waller奇形を起こすことが証明された^{6,8)}。自験例の死産児は13q32→qterの欠失を有しており、全前脳症を合併していた。ZIC2遺伝子の変異は無脳症や二分脊椎も起こすかもしれないと考えられた⁶⁾。千葉らは8家系の無脳症とその家族について13番染色体長腕のマイクロサテライトDNA多型を利用した微細欠失の有無や、ZIC2遺伝子の解析をしたが、可能性のある変異はなかった⁹⁾。Brownらも192例の二分脊椎患者を調査したが、ZIC2遺伝子での変異は見いだせなかった⁶⁾。

文献

- 1 大石英恒(吉田廸弘,阿部達生,福嶋義光,近藤郁子編): 異常染色体の子孫への伝達:臨床染色体検査. 金原出版, 東京, pp.75-81, 1996.
- 2 Helali, N., Iafolla, A.K., Kahler, S.G., et al.: A case of duplication of 13q32→qter and deletion of 18p11.32→pter with mild phenotype: Patau syndrome and duplications of 13q revised. *J. Med.Genet.* 33:600-602, 1996.
- 3 Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate—United States, 1995-1996 and 1999-2000. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 53:362-365, 2004.
- 4 Dean, J.C., Moore, S.J., Osborne, A., et al.: Fetal anticonvulsant syndrome and mutation in the maternal MTHFR gene. *Clin. Genet.* 56:216-220, 1999.
- 5 Chen, C.P., Chern, S.R., Lee, C.C., et al.: Prenatal diagnosis of mosaic ring chromosome 13 with anencephaly. *Prenat. Diagn.* 21:102-105, 2001.
- 6 Brown, L.Y., Hodge, S.E., Johnson, W.G., et al.: Possible association of NTDs with a polyhistidine tract polymorphism in the ZIC2 gene. *Am. J. Med. Genet.* 108:128-131, 2002.
- 7 Halder, A., Agarwal, S., Pandey, A.: Iniencephaly and chromosome mosaicism: A report of two cases. *Congenit. Anom.* 45:102-105, 2005.
- 8 McCormack, W.M. Jr., Shen, J.J., Curry, S.M., et al.: Partial deletions of the long arm of chromosome 13 associated with holoprocencephaly and the

Dandy-Walker malformation. Am. J. Med. Genet.
112:384-389, 2002.

9 千葉伸一, 蒔田芳男, 大森博幸 他: 13 番染色体に

存在する無脳症の遺伝子の検索. 第 45 回日本人類遺
伝学会, 福岡, 2000 年 10 月 25 ~ 27 日.