

周産期医療に必要な染色体の基礎

三春 範夫

Grounding of chromosome in prenatal and perinatal medicine

Norio Miharu

要 旨

周産期医療に携わるものは、染色体に関する以下の事項について正しい知識を身に付けておく必要がある。

1. 染色体の基本構造、遺伝子との関連、分析法、細胞分裂と染色体、染色体異常の種類および発生機序。
2. 出生前診断などの産科臨床でよく遭遇する染色体異常の問題。
3. ヒトの生殖と染色体異常との関係。
4. 18トリソミーに関する正しい理解。
5. 染色体検査を実施する場合の患者への配慮。

キーワード：染色体、染色体異常、染色体検査、18トリソミー

Abstract

It is very important to have knowledge of clinical cytogenetics listed below, in prenatal and perinatal medicine.

1. Basic construction, relationship between chromosome and gene, method of chromosomal analysis, cell cycle and chromosome, chromosomal abnormalities and cytological origin.
2. Chromosomal abnormalities in clinical genetics in prenatal and perinatal medicine.
3. Chromosomal abnormalities in human reproduction.
4. Accurate understanding in trisomy 18.
5. A principle in chromosome analysis —consideration for patients—.

Keywords : chromosome, chromosome abnormality, chromosome analysis, trisomy 18

周産期医療に携わる者は染色体異常を持つ新生児や胎児に少なからず遭遇する。したがって、染色体に関する基本的な知識を身に付けておき、染色体異常児や染色体異常に関する相談に適切な対応をする必要がある。ここでは、染色体に関する基本的な事項について概説するが、詳細は成書を参考にさせていただきたい。

I. 染色体の基礎

1. 染色体と細胞・遺伝子の関係

ヒトの体は約90兆の細胞で構成されている。その細胞の1つ1つには核があり、その核の中に染色体が存在する。また、染色体一本当たりには1000から2000ぐらいの遺伝子が存在する。したがって、染色体は遺伝子の塊であるといえる。遺伝子は、遺伝情報の源、つまり、ヒトの体の形とか、機能を決める設計図に当たるもので、その遺伝子の塊で構成されているのが染色体である。

2. ヒト染色体の構造

染色体は、基本的に図1のような構造をしている。染色体の中央には括れがあり着糸点と呼んでいるが、この括れを境界として、上の短い方を短腕、下の長い方を長腕と呼ぶ。

常染色体には大きい順に1番から22番まで番号がついている。その他、性別を決める性染色体が2本でヒトの染色体は合計46本である(図2)。また、群別の分類もあり、1・2・3番がA群、4・5番がB群、6、7、8、9、10、11、12番がC群、13、14、15番がD群、16、17、18番がE群、19、20番がF群、21、22番がG群である。分染法が開発される前はこの群別の分析法を用いていた。現在は、染色体にバンドをかけ、そのバンドのパターンで各染色体を区別している。

3. 染色体異常の種類

染色体異常には数の異常と構造の異常がある。数の異常は異数性の異常と倍数性の異常に分かれる。異数性の異常は特定の染色体の数が

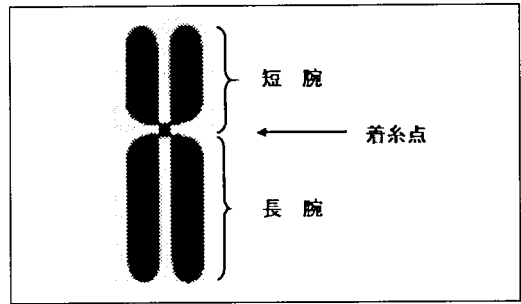


図1. ヒト染色体の構造

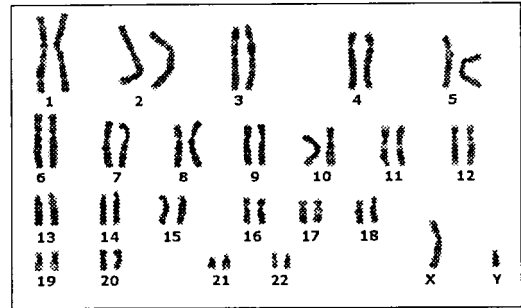


図2. 正常男子の染色体

1本多いまたは少ない場合をいい、代表的なものに21番染色体が3本ある21トリソミーがある。一方、倍数性の異常は、ある特定の染色体だけが1本多いのではなく、全ての染色体がセットで多くなっている場合である。例えば、全ての染色体が3本ずつある場合、それを3倍体といい、染色体は全部で69本ある。構造異常は、染色体1本に部分的な構造の異常がある場合をいう。頻度が高いものには、相互転座、ロバートソン転座、逆位があり、その他に挿入、欠失、環状染色体、同腕染色体、重複などがある(図3)。このうち、相互転座、ロバートソン転座、逆位、挿入には原則的には遺伝子の過不足はないが、他の構造異常には遺伝子の過不足がある。

4. 染色体の分析方法

通常の染色体分析はG分染法で行われる(図4)。この方法では染色体をトリプシンで酵素処理した後に染色を行い、各染色体についての縞模様によって各染色体を区別している。縞模様には黒の部分と白の部分があるが、白い領域に遺伝子の密度が高く、黒い領域では遺伝子の密度は低いとされている。通常の分析は染色体23本あたり400から550の縞模様をつけ

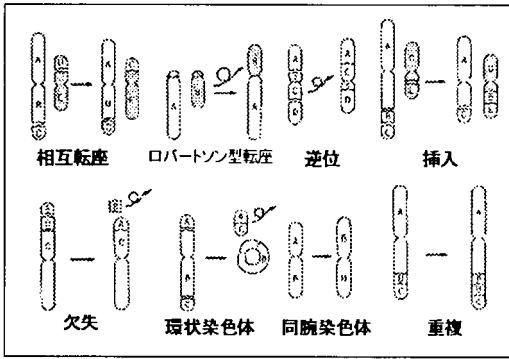


図3. 染色体異常の種類
(當間隆也ら臨床医25 (6) : 37-39, 1999¹¹⁾)

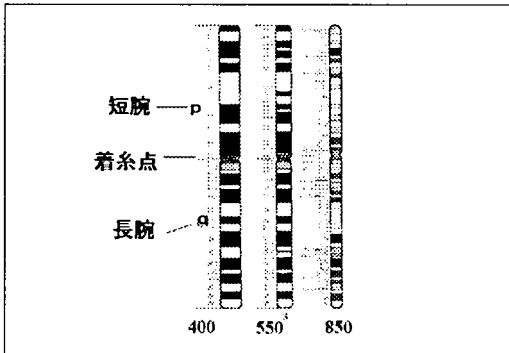


図4. 3番染色体の分染精度 (ISCN 1995²⁾ から改変)

て分析しているが、染色体の微小な構造異常を分析するためにはさらに精度の高い高精度分染法を用いる必要がある。この場合の縞模様は850程度になっている。他の分染法としてはQバンド法、Cバンド法、Rバンド法ある。最近では、各染色体や染色体の特定の領域に特異的なDNAプローブを用いた、fluorescence in situ hybridization (FISH) 法と言われる方法も用いられる。本法を用いれば分裂中期核ではなくても間期核においても、特定の染色体を蛍光のスポットとして観察することができる。例えば、図5のように21番染色体のスポットが3個観察され、21番染色体が3本あることが判る。最近では各染色体別に色で染め分けるSKY法という方法が開発され、臨床応用されている。臨床でよく遭遇する染色体異常としては上述の21トリソミー以外に、18トリソミー、クラインフェルター症候群などの性染色体異常、三倍体などが挙げられる。

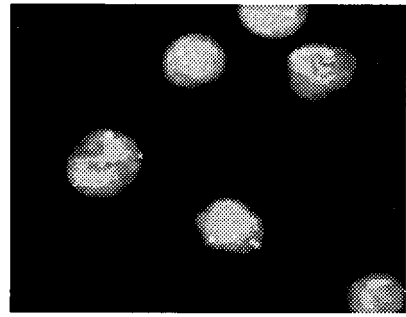


図5. 21トリソミー症例のシグナル

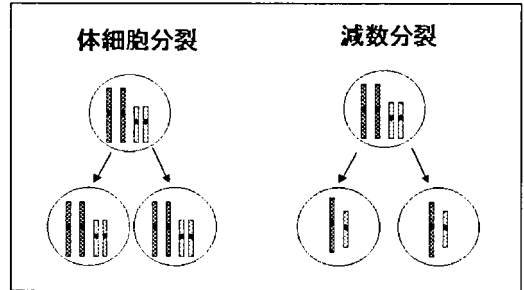


図6. 細胞分裂と染色体

5. 細胞分裂と染色体

ヒトの体を構成する細胞は体細胞分裂という細胞分裂を行う。体細胞分裂では1個の母細胞から2個の娘細胞に分裂するが、染色体数は常に46本と一定である (図6)。一方、精子、卵子などの配偶子形成時には減数分裂という細胞分裂が行われる。減数分裂では母細胞の染色体数46本は分裂後に23本に半減する (図6)。

精原細胞には相同な二価染色体が2本ある。第一減数分裂では、この2本の二価染色体が1本ずつ2つの染色体に分裂し2つの細胞に入り、第二減数分裂では二価染色体が2本の染色分体に分かれてそれぞれが2つの細胞にはいり、最終的には、1つの精原細胞から4つの精子が形成されることになる。一方、卵子の場合には第一減数分裂で2本の二価染色体が1本ずつ2つの染色体に分裂し、そのうち片方が第一極体中に染色体を放出する。第二減数分裂では二価染色体が2本の染色分体にわかれそのうち1本が第二極体中に放出される。したがって1個の卵原細胞から1個の卵が形成されることになる。卵の減数分裂は胎児期に開始され、第一減数分裂前期で長い期間分裂を休止し、その後排卵直前に減数分

裂を再開する。つまり40歳時に排卵される卵は40年間減数分裂が止まっていることになりこれが高齢では染色体の不分離が生じやすい要因と考えられている。

6. 染色体異常の発生機序

染色体異常は主に減数分裂での染色体の不分離によって生じる。不分離では2本の染色体が片方ずつに分かれるのではなく、2本が2本とも片方の細胞に入り、もう片方の細胞は染色体がない状態になる。この不分離の結果できた卵子や精子が、染色体異常を持った精子、卵子ということになる。ヒトが、多数持っている精子あるいは卵子の極一部に、このような不分離をした精子、あるいは卵子がある。特定のヒトだけが持っているのではなく、どんなヒトでもこのような染色体異常精子や卵子を持っている。

染色体異常が形成されるパターンとして、卵子が染色体異常を持つ場合、精子が染色体異常を持つ場合、受精卵の分割時に異常が生じる場合の3つが考えられる(図7)。例えば不分離が起きて2本の染色体を持つ卵子が正常な精子と受精すると受精卵は3本染色体を持つことになり、トリソミーが形成される。受精卵以降は、体細胞分裂を行い、染色体数は変化しないので体の細胞全部が3本ずつ染色体を持つ細胞で構成されることになる。

このように、染色体異常が形成される機序には3通りがあるが、卵子の異常の場合が最も多い。例えば21トリソミーでは、卵子側の異常が原因となる場合が、全体の約80から90%と言われている。一方、クラインフェルター症候群の場合は、卵子異常の場合と精子異常の

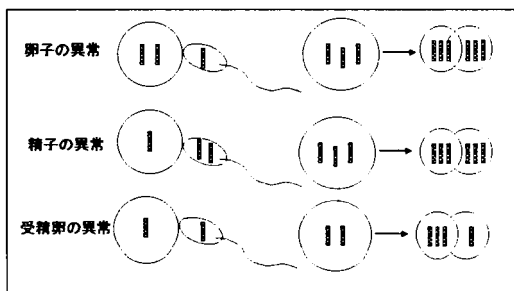


図7. 染色体異常の発生機序

場合と、約半々と考えられている。

II. 臨床現場での染色体検査

先天異常のなかで約5%が染色体異常によるものとされている。したがって、産科や小児科領域ではその診断のために染色体検査を行うことが少なくない。臨床現場で染色体検査を行うのは、妊娠中期までに高齢妊娠や染色体異常児出産の既往で検査を行う場合、妊娠後期に胎児の超音波異常が認められ染色体検査を行う場合、児が生まれた後に何らかの異常が見つかって検査をする場合などがある。

1. 高齢妊娠と染色体異常

母体の年齢が増えるにしたがって出産児の染色体異常の頻度が増加する(表1)。例えば、40歳の妊婦だと、21トリソミー(ダウン症)の児を妊娠する確率は、約1%とされている。

2. 染色体異常児出産既往と染色体異常

21トリソミーと18トリソミーの児を出産した場合、次回以降の妊娠で染色体異常の児を妊娠する確率が高くなることが判っている。報告によって多少異なるが、どちらの場合も再発率は約1%と考えられている。

3. 染色体異常保因者と染色体異常

妊婦自身あるいは夫が転座染色体の保因者である場合、児が染色体異常を持つ確率が高くなる。代表的なものとしてロバートソン転座がある。ロバートソン転座はD群G群相互間での転座の場合をいう。母親がロバートソン

表1. 年齢別の染色体異常の頻度

年齢	Numbers	+21	+18	+13	染色体異常全体
35	5409	0.35	0.07	0.05	1.29
36	6103	0.57	0.08	0.03	1.41
37	6956	0.68	0.09	0.03	1.50
38	7926	0.81	0.15	0.04	1.65
39	7682	1.09	0.19	0.06	2.10
40	7174	1.23	0.25	0.12	2.36
41	4763	1.47	0.36	0.17	2.83
42	3156	2.19	0.63	0.19	4.01
43	1912	3.24	0.78	0.05	5.07
44	1015	2.95	0.49	—	4.43
45	508	4.53	0.39	0.20	7.28
46	232	8.19	0.43	—	10.34
>35	52965	1.16	0.23	0.07	2.26

(Ferguson Smith et al.³⁷ 1984)

転座を持つ場合と父親が持つ場合では児に染色体異常を生じる確率が異なり、一般には母親が持つ場合の確率の方が高いとされている。これは遺伝相談の場面で重要である。

母親あるいは父親がロバートソン転座をもつ場合に児が染色体異常を持つ確率が高くなる機序について14番と21番のロバートソン転座の場合を例にして図8に示した。ロバートソン転座の場合、配偶子（精子または卵子）の基になる細胞（精祖細胞、卵祖細胞）には14番の染色体が1本、21番の染色体が1本、14番と21番から構成されるロバートソン転座の染色体が1本ずつ存在する。

減数分裂によって精子や卵子を形成する場合、6通りの染色体構成を持った配偶子が考えられ、このうち2つは均衡型で4つが不均衡型の配偶子である。均衡型の配偶子が受精した場合染色体正常児が形成されるが、不均衡型の配偶子が受精した場合染色体異常妊卵（21トリソミー、14トリソミー、21モノソミー、14モノソミー）が形成される。このうち、14トリソミー、21モノソミー、14モノソミーは100%流産されるが、21トリソミーは流産に至る場合も生存する場合もある。

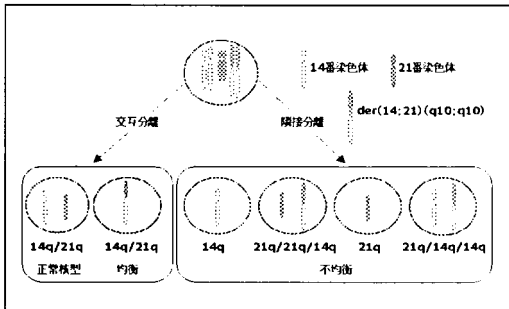


図8. ロバートソン転座（14番と21番）保因男性の精子形成（三春範夫、大澤絃三¹⁾2001改変）

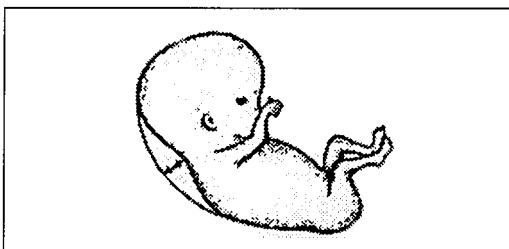


図9. 項部浮腫

4. 超音波異常所見と染色体異常

妊婦健診で超音波検査を行った際、偶発的に異常所見に遭遇することがある。このような場合、患者の希望があれば出生前あるいは出生後に染色体検査を行う場合がある。代表的な超音波異常所見としては、水頭症、心奇形、消化管拡張、腎臓の奇形、臍帯ヘルニア、四肢短縮などがある。これらの所見は13、18、21トリソミーにも見られるため確定診断には染色体分析が必要となる。

最近では胎児の項部の浮腫（図9）と染色体異常の関連性が注目され臨床応用されている。項部浮腫が3ミリの胎児では約6%に染色体異常が見られ、これが4ミリになると30%、5ミリになると約50%と厚さが増すにつれて、染色体異常の頻度が高くなる（表2）。

Ⅲ. 染色体異常に対する誤解

1. 染色体異常はヒトにとって稀なものではない

a. いろいろな集団での染色体異常率
配偶子での染色体異常

上述したように、染色体異常の大部分は配偶子の染色体異常が発生要因となっている。これまでの研究では、卵子の約25%が染色体異常を持ち、精子の約15%が染色体異常を持つとされている。つまりヒトであればすべてある一定の割合で配偶子に染色体異常を持つことになる。

流産児や周産期での染色体異常

流産した胎児の染色体を分析すると、約50~60%に染色体異常が見られ、常染色体の

表2. 項部浮腫と染色体異常

NT (mm)	n	染色体異常				45,X
		21トリソミー	18トリソミー	13トリソミー	total (%)	
3	383	16	6	1	23 (6)	1
4	67	16	3	2	21 (31)	
5	41	13	5	2	20 (49)	
6	21	5	5		10 (48)	2
7	17	3	8	1	12 (71)	3
8	13	4	1	2	7 (54)	
9	18	4	4	1	9 (50)	6
total	560	61	32	9	102	12

(Pandya et al.²⁾ 1994)

トリソミー、三倍体、45,Xなどが高頻度で見られる。したがって、流産の半分以上は染色体異常による自然淘汰と考えられる。また、死産児では約5%、新生児では0.6%が染色体異常とされている。

習慣流産カップルにおける染色体異常

3回以上流産を繰り返すカップル（習慣流産のカップル）の染色体を調べてみると、約5%の確率で、カップルのうちのいずれかに染色体異常が見られ、最も多いのが相互転座だとされている。

不妊症と染色体異常

不妊男性の染色体では一般の男性に比して染色体異常をもつ確率が高く、だいたい5%くらいが染色体異常を持っている。なかでも最も多く見られるのはクラインフェルター症候群(47,XXY)で、不妊男性では一般の約30倍染色体異常の確率が高いとされている。

また、女性ではターナー症候群(45,X)がもっとも高頻度に見られる染色体異常である。

b. いろいろな時期の染色体異常 (図10)

今までの研究で分かっているのは、卵子の約25%が染色体異常を持っており、精子の約15%が染色体異常を持っている。これらから計算すると、受精の時点で36%が染色体異常を持っていることになる。受精後の体細胞分裂での染色体異常を8%とすると、受精卵の時点で45%、約半分くらいが染色体異常を持つことになる。

羊水検査の時点では2%、出生の時点では0.6%と出産に近づくに従って染色体異常

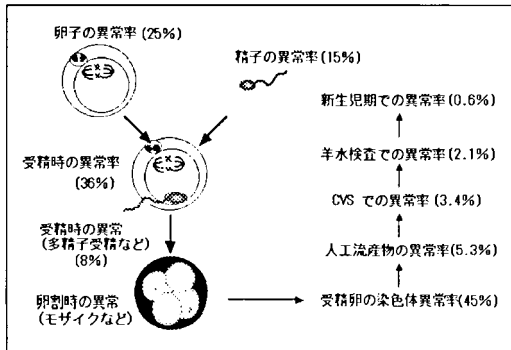


図10. 各時期の染色体異常率

を持つ確率は減少してくる。これは、出生までに流産や死産で染色体異常が淘汰されていることによる。また、妊娠の極初期にもかなりの頻度で流産が存在することになる。このように、人にとって染色体異常は決して稀なものではないということを理解する必要がある。

2. 染色体異常は遺伝することはほとんど無い

染色体異常は上述したようにほとんどが配偶子の染色体異常から発生したものである。親から染色体を受け継いで染色体異常が生ずるのは、転座やロバートソン転座、相互転座などの場合だけで全体の中での頻度は低い。つまり、染色体異常はほとんどの場合遺伝するものではないということになる。

3. 染色体異常には治療法がないわけではない

例えば、21トリソミーでの心奇形や消化管奇形はほとんどが手術で治療できる。また、精神遅滞に関しても療育である程度克服することが可能である。

4. 18トリソミーについて

出生頻度は、6000分の1から8000分の1で母体が高齢になるに従って高頻度になる。体全体の細胞がトリソミーであるフルトリソミーの場合が80から85%、一部の細胞がトリソミーで、他の細胞は正常染色体で構成されているモザイクの場合が約10%、転座型18トリソミーの場合が5%とされている。再発率は約1%と考えられている。子宮内発育不全、羊水過多、小脳低形成、手指の重合(第4指と5指)、小頭症、後頭部突出、小顔症、耳介低位、揺り椅子状の足底などの特徴的所見がある。内臓の奇形としては、心奇形が最も多く、尿路系の奇形、消化管の奇形も見られる。一般的に生命予後不良とされており、90%が乳児期に死亡している。教科書には産科的治療の問題として原則的に帝王切開を回避、延命のための積極的治療を行わないとの記載が多く見られるが、実際問題、臨床の場では胎児が仮死状態と判断すれば、帝王切開をすることはよくある。また、出生後の状態がよけ

れば、それなりの治療をするのが原則である。

最近、発刊されたmanagement of genetics syndrome⁶⁾では日本語の教科書の記載とは多少内容が異なっている部分がある。例えば、予後に関しては、50%以上の児が1週間以上生存、5%の児が1年以上生存すると記載されている。発育に関しては、身長、体重は多くの場合は3%タイル以下、50%程度の子どもに哺乳障害があり、経管栄養や胃瘻造設することが必要となる。行動発達は個人差があるが、ある程度発達し、歩行したという報告もある。長期生存例では、平均して6ヶ月から7ヶ月程度の発達が見られたとの報告が記載されている。脳の問題としては、小脳の低形成があり、無呼吸発作が問題になり、予後を左右することがある。8割に心臓の奇形があり、ほとんどがVSD(心室中隔欠損)であるが、心奇形自体が直接死亡の原因になる訳ではない。心臓の手術後、退院し、自宅で過ごしたという報告もある。このように、いろいろな情報が集積され、記載内容が詳しくなっている。

産科では超音波の異常所見で18トリソミーが見つかる機会が多くなっており、そこで、どのように患者に説明していくかが重要な問題になっている。

IV. 染色体検査に関する提言⁷⁾

染色体起因障害児を持つ親の会、染色体検査告知調査委員会では染色体検査に関して、以下のような提言を行っている。これらの内容に留意した上で、染色体検査を行うことが重要である。

1. 染色体検査が必要だと判断したときは親にその理由をきちんと説明し、同意の下で行う。
2. 染色体検査を行う場合、結果のいかんに関わらず告知方法、フォローまで責任を持つ。
3. 染色体の検査結果の伝え方については予め親と相談する。
4. 親に説明する際には、難しい医学用語を避けて分かりやすい言葉を使い、説明内容をまとめたメモや資料を渡す。
5. 説明の後、親に質問の機会を与える。

6. 検査結果の告知の際、専門医療機関、専門医、療育機関、カウンセラー、親の会等の情報を提供する。
7. 子どもの治療だけではなく、親の心のケアも行う。
8. 子どものプライバシー保護について配慮する。
9. 障害の程度にかかわらず、生まれてきた、あるいは生まれてこようとする児の命を祝福する姿勢を見せる。

本稿は、第10回日本新生児看護学会教育講演会における講演内容を加筆修正したものである。

参考文献

- 1) 當間隆也, 大橋博文: 遺伝医学的診断法 細胞遺伝学的診断法、臨床医 25(6): 37-39, 1999.
- 2) Felix Mitelman: An International System for Human Cytogenetics Nomenclature (1995) KARGER Basel, 1995
- 3) Ferguson-Smith MA, Yates JRW. Maternal age specific rates for chromosome aberration and factors influencing them: report of a collaborative European study on 52 965 amniocenteses. Prenat Diagn. 4 Spec No:5-44. 1984.
- 4) 三春範夫, 大濱紘三: 染色体異常と生殖障害 染色体一検査と社会のかかわり、臨床検査 45: 151-160, 2001.
- 5) Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, Snijders RJ, Nicolaidis KH. First-trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. Obstet Gynecol. 84:420-3. 1994.
- 6) Suzanne B. Cassidy and Judith E. Allanson: A Management of genetic syndromes: John Wiley & Sons Inc. New York 2001.
- 7) 染色体起因しょうがい児を持つ親の会・染色体検査告知調査委員会、親の会から染色体検査告知に関しての医療関係者への提言、2002