

## 染色体9番の腕間逆位と反復流産

高林俊文, 小山田信子, 渡邊裕美  
池田しのぶ\*, 佐藤喜根子\*, 高橋清子\*  
武山陽一\*\*, 上原茂樹\*\*

東北大学医療技術短期大学部看護学科

\*東北大学医療技術短期大学部専攻科助産学特別専攻

\*\*東北大学医学部産婦人科

## Pericentric Invasion of Chromosome 9 in the Couples of Repeated Abortion

Toshifumi TAKABAYASHI, Nobuko OYAMADA, Hiromi WATANABE,  
Shinobu IKEDA\*, Kineko SATO\*, Kiyoko TAKAHASHI\*  
Yoichi TAKEYAMA\*\* and Shigeki UEHARA\*\*

*Department of Nursing, College of Medical Science, Tohoku University*

*\*Course of Maternity Nursing, College of Medical Science, Tohoku University*

*\*\*Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine*

Key words: 染色体9番, 腕間逆位, 反復流産, 構造的異質染色質

Pericentric inversion of chromosome 9 (inv 9) was investigated on the couples of repeated abortion. The incidence of inv 9 in males was higher than the basic incidence obtained in fetuses karyotyped by reason of advanced maternal age.

Also, repeated abortion couples with an inv 9 carrier showed higher incidence of premature labor, compared with repeated abortion couples with normal karyotype.

These results indicate that inv 9 may often cause the problems in repeated abortion couples with unknown mechanisms.

### はじめに

反復流産の既往を持つ夫婦と染色体異常の関係については, Schmidら<sup>1)</sup>の報告以来研究が進められ, 夫婦単位で5~10%<sup>2)</sup>にそれが認められている。最近では反復流産への治療法が検討されはじめ, 夫のリンパ球による妻への感作などの免疫療法が効奏しており, これらの夫婦にとって福音となりつつある。一方, その原因として染色体の構

造的な異常や変異との関連性を指摘する報告<sup>3)</sup>も散見される。確かに逆位 (inversion) などが染色体の一部にあれば, 配偶子形成時に欠失や重複など異常な精子, 卵子が派生してくることになり, 流産, 早産の原因となることは十分に考えられる。また pericentric inversion 9 (腕間逆位 染色体9番, 以下 inv 9 と略) には constitutive heterochromatin (構造的異質染色質) を多く含み, 人口に占める割合やその役割も不明な点が多く, さら

に子孫に及ぼす影響や、次世代への遺伝形成についても興味を持たれるところである。そこで今回は反復流産夫婦における inv 9 の関連性を細胞遺伝学的に検討した。

### I. 対象および方法

1981年より1992年の12年間に東北大学医学部産婦人科の外来を訪れた反復流産夫婦231組を対象とした。夫婦の妊娠、分娩、流産などの既往歴を記録し、内診、超音波検査の後に染色体核型作成のために採血した。染色体核型はMoreheadの変法<sup>4)</sup>を用いて作成した。さらに分染法は核型作成後、1週間室内で放置したスライドを用い、trypsin-GiemsaにてG分染法を行った。染色体の構造異常の疑いがあり、必要と考えられた症例には、C, R分染なども追加併用し、より詳細な検討

を加えた。今回の調査では夫婦共に核型を作成できなかった症例と、inv 9 に注目するために、inv 9 以外の染色体異常を持つ症例は除外した。

対照としては、同時期に高年齢妊娠の理由で来院し、羊水穿刺により出生前診断を施行し、正常核型と診断された胎児のものを用いた。また既往歴についての検討では、正常核型を持ち、既往歴の明らかな症例21組の夫婦のものを用いた。

なお、統計学的処理は $\chi^2$ 検定を用いた。

### II. 結 果

反復流産夫婦における inv 9 の頻度は表1のごとくである。夫婦の合計では2.6%と対照の1.3%より高率に出現していた。夫と妻別々の検討では、夫の方は3.9%、妻1.3%と夫の方に3倍の高率でみられたが、共に統計学的有意差は見られなかった。

inv 9 を持つ夫(9名)、および妻(3名)の妊娠、分娩、出産における内訳を表2に示した。さらにこれらを夫婦合計、夫、妻別々に集計したものを表3に示した。妊娠回数は2~7回であり、その平均は3.7回であった。生児は6名で、そのうち1名は早産で出生していた。流、早、正期産の別では妊娠21週以内に自然流産したものは inv 9, 対照とともに72.7%, 88.7%と大半を占めていた。妊

表1. 反復流産夫婦と inversion 9 の頻度

	症例数	inv 9 の数 (%)
反復流産夫婦	計 462	計 12 (2.6)
夫	231	9 (3.9)
妻	231	3 (1.3)
対称	549	7 (1.3)

表2. Inv 9 を持つ症例の既往妊娠、分娩の内訳

症例	保因者	妊娠	生児	自然流産	早産	正期産	人工流産
1	夫	4	0	1	2	0	1
2	夫	2	0	2	0	0	0
3	夫	6	0	6	0	0	0
4	夫	7	3	4	1	2	0
5	夫	4	0	4	0	0	0
6	夫	2	0	2	0	0	0
7	夫	5	1	4	0	1	0
8	夫	2	0	1	1	0	0
9	夫	2	0	2	0	0	0
10	妻	3	1	2	0	1	0
11	妻	2	0	1	1	0	0
12	妻	5	1	3	0	1	1

染色体9番の腕間逆位と反復流産

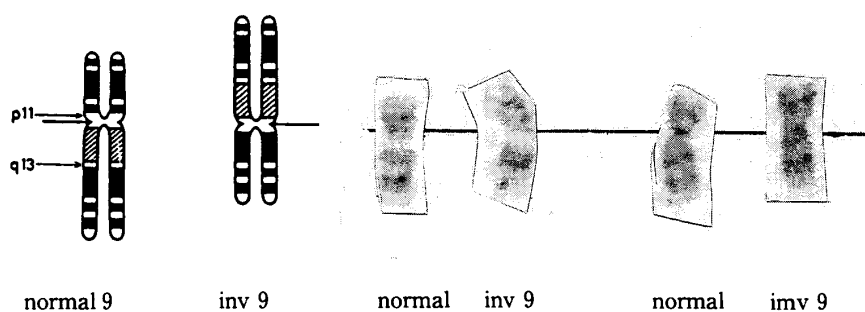


図1. 症例9の染色体9番の核型(夫)

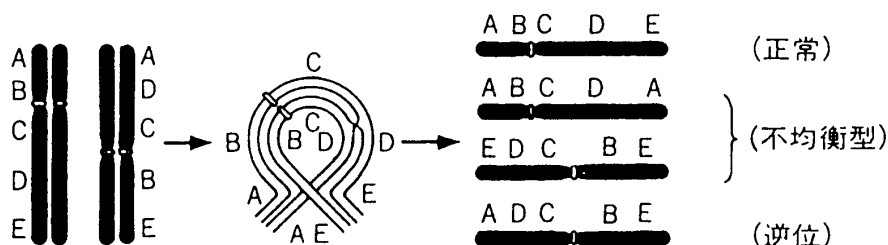


図2. 腕間逆位と交叉および派生染色体(文献15)

表3. 反復流産夫婦における inv 9 と正常核型の既往妊娠, 分娩などの集計

症例数	妊娠	生児	自然流産(%)	早産	正期産	人工流産
inv 9						
夫 9	34	4	26	4	3	1
妻 3	10	2	6	1	2	1
計 12	44	6	32 (72.7)	5*	5	2
正常核型 21	71	6	63 (88.7)	0	6	2

\* p<0.01

娠22~36週に出生した早産では inv 9 の症例で5名と有意に多く見られた(特に夫)。

図1には表2に示した症例9の夫の染色体9番の inv 9 と正常の核型を示した。左の模式図は正常の染色体9番の p11~q13 の constitutive heterochromatin が inversion して inv 9 となった核型を inv 9 として示している。

### III. 考 察

人口に占める inv 9 の頻度は報告者により幅があり 0.26~3.5%<sup>5)6)</sup> である。調査した地区や人種により大きな差があり, Madan ら<sup>7)</sup> は英国のオックスフォードで 2.8%, グラスゴーで 0.8%(白人), Lubs ら<sup>5)</sup> は白人で 0.06%, 黒人で 1.2% と報告している。染色体分染法が慣例として行われるよう

になった以前では、その頻度は一般に低く報告され、それ以後では1%前後のものが多い。たとえば De la Chapelle ら<sup>9)</sup>は631名の臨床上異常のみられた患者のうちで inv 9 は6名(0.95%)であり、また300名の出生前診断施行例でも4名(1.3%)の inv 9 が見られたという。今回の対照として用いた高年齢婦人の羊水穿刺による胎児核型における inv 9 の頻度は1.3%と、諸家の報告<sup>8)9)</sup>とほぼ同率であった。

反復流産夫婦における夫、妻のそれぞれの inv 9 の頻度は、夫の方に有意差はないものの高率(3倍)で見られた。Boue ら<sup>10)</sup>は10症例の inv 9 のうちで夫は7例と多く、また長期の不妊症であった例が多いことから精子の発生異常や、接合体の早期の死亡などが繰り返し起こり、原因として把握できなかった可能性を推測し、また De la Chapelle ら<sup>9)</sup>の報告によると、10名の異型接合体を持つ夫より25名(1人当たり2.5名)の子供が、同様に12名の異型接合体を持つ妻より72名(6.0名)の子供が生まれていることから、流産においては夫(精子)の関与が妻(卵子)より重要であるとも考えられる。さらに Erdtmann<sup>11)</sup>はY染色体の変異は生殖作用に有害に働かし、特に異質染色質の大きな個体では流産が多くなるのではと、より夫の関与が大ききことを推測している。今後夫の inv 9 の高率とか、異質染色質の大小についての比較など、生殖免疫学、細胞質遺伝学的手段を持つての夫、妻の流産についての検討も必要となってくるであろう。

反復流産と染色体異常では、相互転座とロバートソン転座が主として認められ、多くの報告を集計したものによる<sup>2)</sup>と、夫が2.9%、妻が6.0%、合計で4.5%の保因者があつたという。この場合は妻の方に異常が多く認められている。また厚生省の心身障害研究の報告書<sup>12)</sup>によれば、染色体異常保因者における出生前診断の結果、夫が保因者の場合、児が正常83.3%、均衡型が16.7%で不均衡の胎児は見られなかった。一方妻が保因者の場合、児は正常40.0%、均衡型46.7%、不均衡型異常が13.3%に見られたという。このように異常児は妻の転座の時に多く出現することが判明している。今回

の inv 9 の結果では、夫の方がより多く関与していることから、反復流産夫婦における転座保因者と inv 9 保因者の配偶子の異常発生メカニズムが異なることが考えられる。

Inv 9 の夫婦(特に夫)に早産例が多い結果が得られた。一般に反復流産夫婦全体では、妊娠初期から中期にかけて妊娠が中絶または胎児死亡が起っていると考えられ、inv 9 の症例では妊娠中期以後まで妊娠が継続していることから、初期流産とは何か異なる因子の存在が推測され、今後の研究が待たれる。

Inv 9 保因者と染色体異常との関連性についての報告もある。Boue ら<sup>10)</sup>は4家族における21トリソミーの2例、染色体1番と7番の相互転座、流産児のトリソミー-8にも inv 9 が見られたことから、inv 9 を染色体異常の直接の関与を考えている。また多発奇形と inv 2, 3, 11 の症例も報告<sup>13)</sup>されており、inv 9 と同様にその関連性を疑っているものもある。Howard-Peebles ら<sup>14)</sup>は inv 9 の保因者を以下の4つの群に分類している。(1) 正常表現型で何ら問題がない。(2) 流、早産の既往があるが正常表現型。(3) 他の染色体異常を持っている異常表現型。(4) 多発奇形のある異常表現型。今回の我々の症例はこのクライテリアから言うところには異常が見られてないことから(1)、(2)に入ると考えられる。さて、inv 9 保因者が以上のごとく分類されるのは、inv 9 保因者の配偶子形成における不分離、切断率の高頻度などが危惧されるからで、その発生過程を示すために、図2<sup>15)</sup>に腕間逆位の場合の複糸期のキアズマ構造形成から配偶子形成の模式図を示した。二価または多価染色体の時期に ABCDE と ADCBE の同じ場所が対となり乗り換るために、図中央のごとく特殊なループを作ることになる。乗り換る場所により図右のような正常(ABCDE)、逆位(ADCBE)、不均衡型(ABCD A, EDCBE)の3つの染色体が派生してくる。これらは(1) 正常な精子発生の量的減少、(2) 染色体の減数分裂時の不分離の危険率の増大、(3) 減数分裂時のある RNA 合成の混乱などが、胎児の初期のメタボリックな不都合を生じ奇形を引き起こすことなどが考えられ、妊娠初

期流産，胎児死亡の原因となる。今回の調査では詳細に検討しなかったが，inv 9にはC-バンド法により濃染される構造的異質染色質が含まれている。C-バンド法による逆位の異常型をHansmann<sup>16)</sup>は以下の3型に区別している。(1) C-バンドが短腕にあるもの，(2) C-バンドの一部が短腕にあり，残りが長腕にあるもの，(3) 次端部型の染色体に変化し，その短腕にC-バンドの一部を，残りを長腕の中間部にもつものとしている。さらに逆位の起こる切断点はC-バンドの中か，C-バンドで染まる異質染色質と濃染しない真性染色質の隣接部にあると推測している。最近では図1に示したごとく，染色体9番の短腕p11を長腕q13の部分で切断が起こり，動原体を含む逆位が出現することが判明している<sup>17)</sup>。

さて，構造的異質染色質は体細胞の中間期や分裂前期においてラセン糸に解体せず，核内に強く濃染されたまま残り，遺伝子を含まない不活性部と考えられている。一方核膜に付着することによって核を保護し，免疫学的な生命保護の役割をしていると述べている報告<sup>18)</sup>もあり，反復流産夫婦との関連についても今後の研究が必要となろう。

### おわりに

反復流産夫婦と染色体9番の腕間逆位について検討した。Inv 9の頻度は反復流産の夫の方に多く見られ，反復流産と精子との関連性が強く示唆された。また早産例もinv 9保因者に多いことから，初期流産の原因と異なる因子が推測された。

### 文 献

- Schmid, W.: A familial chromosome abnormality associated with repeated abortions. *Cytogenetics*, **1**, 199-200, 1962
- 高林俊文，莊 漢一，小沢信義ほか：習慣性流産と染色体。産科と婦人科，**53**，1703-1706，1986
- Patil, S.R., Lubs, H.A.: A possible association of long Y chromosomes and fetal loss. *Hum. Genet.* **35**: 233-235, 1977
- Morehead, P.S., Nowell, P.C., Mellman, W.J. et al: Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell. Res.* **20**: 613-616, 1960
- Lubs, H.A., Ruddle, F.H.: Chromosome polymorphism in American negro and white populations. *Nature*, **233**, 134-136, 1971
- De la Chapelle, A., Schroder, A., Stenstrand, K. et al: Pericentric inversions of human chromosome 9 and 10. *Am. J. Hum. Genet.* **26**, 746-766, 1974
- Madan, K., Bobrow, M.: Structural variant in chromosome 9. *Ann. Genet.* **17**, 81-86, 1974
- Ferguson-Smith, M.A.: Autosomal polymorphism: Medical genetics today. In: *Birth Defects Original Article Series, Vol 10*. edited by D.L. Riman & Schimke R.N., The National Foundation, New York, p 19-29, 1974
- Matsuda, T., Horii, Y., Nonomori, M., Yoshida O.: Pericentric inversion of chromosome 9 in male infertility. *Jpn. J. Fertil. Steril.* **36**: 666-671, 1991
- Boué, J., Taillemite, J.L., Hazael-Massieux, P. et al: Association of pericentric inversion of chromosome 9 and reproductive failure in ten unrelated families. *Humangenetik* **30**, 217-224, 1975
- Erdtmann, B.: Aspects of evaluation, significance, and evolution of human C-band heteromorphism. *Hum Genet*, **61**, 281-294, 1982
- 坂元正一：遺伝相談ガイドブック：厚生省心身障害研究：昭和57年度研究報告書1982
- Leonard, C., Hazael-Massieux, P., Bocquet, L. et al: Inversion pericentrique Inv (2) (p11p13) dans des familles non apparentees, *Human-genetik*, **28**, 121-128, 1975
- Howard-Peebles, P.N., Stoddard, G.R.: Pericentric inversion of chromosome number 9. *Hum. Hered.* **29**, 111-117, 1979
- 近藤喜代太郎，葛巻 暹，吉田勉弘：人類遺伝学の基礎，南江堂，p 40, 1990
- Hansmann, I.: Structural variability of human chromosome 9 in relation to its evolution. *Hum. Genet.* **31**, 247-262, 1976
- Shiraishi, Y., Makino, S.: Banding analysis of pericentric inversion, inv (9) in two families.

高林 俊文・小山田信子・他

Proc. Jap. Acad. **53**, 79-82, 1977  
18) Hsu, T.C.: A possible function of constitutive

heterochromatin bodyguard hypothesis.  
Genetics. Suppl. **29**: 137-150, 1975