

Emanuel 症候群出生の可能性から t (11 ; 22) (q23 ; q11) 保因者で着床前診断を承認された 2 例

山内博子¹、中岡義晴¹、庵前美智子¹、太田志代¹、森本義晴²

¹IVF なんばクリニック ²HORAC グランフロント大阪クリニック

【目的】着床前診断 PGT-SR (preimplantation genetic testing for chromosomal structural rearrangements) の適応疾患は、重篤な遺伝性疾患児を出産する可能性のある遺伝子変異および染色体異常を保因する場合と反復流産既往のある均衡型染色体構造異常がある場合とされており、均衡型転座保因夫婦については、2 回以上の流産既往がある場合に PGT-SR は承認されている。t (11 ; 22) (q23 ; q11) 転座保因者では、流死産の増加だけでなく 3 : 1 分離で過剰 22 番派生染色体をもつ生児 (いわゆる Emanuel 症候群) が得られる事がある。1 回の流産既往しかない t (11 ; 22) (q23 ; q11) 保因夫婦に対し、重篤な遺伝性疾患児 (Emanuel 症候群。先天性心疾患。重度の精神運動発達遅滞、成長障害、小頭症腎生殖器の奇形) 出生の可能性があると日本産科婦人科学会 (日産婦) より PGT-SR の承認が得られた 2 例を報告する。

【症例 1】妻 36 歳 夫 36 歳 1 回の初期流産 (この他 2 回の化学流産) 不育症検査にて妻 46,XX, t (11 ; 22) (q23 ; q11.2) を認めた。胎囊のある流産既往は 1 回のため、反復流産ではなく遺伝性疾患児出生の可能性があると日産婦に PGT-SR の申請し承認を得た。調節卵巣刺激法にて 10 個採卵 8 個が成熟卵、7 個正常受精 (顕微授精)、5 個の胚盤胞を得て、アレイ CGH 法にて染色体分析を実施した。染色体分析の結果胚盤胞①は正常核型、胚盤胞②は 11 番染色体の長腕 23 から末端が転座した 22 番の派生染色体を過剰にもつ状態であった。転座保因者では第一減数分裂時には、相同部位が対合し、4 価染色体を形成する。この胚盤胞ではこの部分が重複しており、第一減数分裂時に 3:1 分離をした後に精子と受精し、生じたものと思われる。いわゆるエマヌエル症候群の核型であった。この胚盤胞を移植した場合エマヌエル症候群として出生する可能性があるかと判断した。胚盤胞③から⑤はいずれも、11 番染色体に 22 番の長腕 11 から末端が転座した派生染色体がある状態で 22 番染色体は 1 本しか認められなかった。妻由来の染色体はこの派生染色体しかないと考えられ、卵子形成時の第一減数分裂時に 3:1 分離をした後に精子と受精し、生じたものと思われる。11 番と 22 番染色体の転座は 3 : 1 分離を起こしやすい均衡型転座である。このように不均衡型染色体構造異常時が出生する可能性のある均衡型染色体構造異常では流産回数に関係なく、着床前診断の適応として考えられる。転座保因者が、自然妊娠成立後も妊娠し

た胎児について正しい情報を提供する事は重要と考える。

【症例 2】妻 37 歳、夫 37 歳、4 回の妊娠歴あり。第 1 子は心疾患（Fallot 四徴症）のため 1 歳 4 ヶ月で死亡。46,XX,del(22)(q11.2q11.2)(Di George 症候群)。第 2 子は自然妊娠・分娩。その後 1 回の異所性妊娠と 1 回の初期流産。夫婦染色体検査結果は夫 46,XY, t (11; 22) (q23; q11)、妻 46,XX であった。日産婦への PGT-SR の申請を開始した。早期妊娠希望のため、申請と並行して採卵・胚移植を実施。妊娠成立したが、妊娠 8 週で流産。絨毛染色体検査では 47,XX,+13 であった。PGT-SR の申請中に自然妊娠成立。以後経過は良好である。妊娠についての遺伝カウンセリングを行った。今後出生前検査を実施予定である。

【小括】 PGT-SR の結果から t (11; 22) は、3 : 1 分離を起こしやすい事がわかった。症例 1 では 5 個の胚のうち 4 個が 3 : 1 分離を起こしており、その 1 つが Emanuel 症候群の核型であった。 PGT-SR 実施せずに自然妊娠した場合でも、妊娠転機について遺伝カウンセリングを行う事は責務である。11 番染色体と 22 番染色体の転座保因者の第一減数分裂について考える。11 番の長腕 23 から末端と 22 番の長腕 11 から末端が転座し、できた 22 番の派生染色体は小さいものとなる。第一減数分裂時には、相同部位が対合し、4 価染色体を形成します。このときの分離様式が交互分離以外では、遺伝子の過不足が生じるため正常配偶子と受精しても不均衡胚となる。11 番染色体と 22 番染色体の転座保因者では、22 番の派生染色体が小さいため、4 価染色体の一つが小さく不均衡な十字となるため、3 : 1 分離が起こりやすい事がわかっている。この 3 : 1 分離で生じた配偶子が、正常配偶子と受精すると、エマヌエル症候群となる。11 番と 22 番の転座保因者の場合、妊娠時、児は正常核型以外に親と同様の均衡型保因、エマヌエル症候群、減数分裂不分離による自然流産になる可能性があり、リスクは由来する親によって異なると言われている。妊娠継続した場合に出生児が、エマヌエル症候群である確率は平均 3.7%と言われているが、女性保因者のほうが男性保因者より確率が高いと言われている。残りの 96.3%は均衡型の児が生まれる。流産率は通常の正常核型よりも高くなる。

【結語】 t (11; 22) は 3 : 1 分離を起こしやすい均衡型転座である。不均衡型染色体構造異常時が出生する可能性のある均衡型転座保因者では流産回数に関係なく、 PGT-SR の適応として考えられる。自然妊娠成立後も妊娠した胎児について正しい情報を提供する事は重要である。