

# ABERRANT KARYOTYPES AND SPONTANEOUS ABORTION IN A FAMILY

一家系内にみられた核型異常と自然流産

TETSUJI KADOTANI, M.D. 角谷 哲 司

KOSO OHAMA, M.D. 大 浜 絃 三

TOSHIO SOFUNI, Sc.D. 祖父尼俊雄

HOWARD B. HAMILTON, M.D.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所 - 原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

## TECHNICAL REPORT SERIES

### 業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

Approved 承認 20 March 1969  
Research Project 研究課題 6-65

## ABERRANT KARYOTYPES AND SPONTANEOUS ABORTION IN A FAMILY

一家系内にみられた核型異常と自然流産

TETSUJI KADOTANI, M.D.<sup>1</sup> 角谷 哲司  
KOSO OHAMA, M.D.<sup>1</sup> 大浜 絃三  
TOSHIO SOFUNI, Sc.D.<sup>2</sup> 祖父尼 俊雄  
HOWARD B. HAMILTON, M.D.<sup>2</sup>



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION  
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of  
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES · NATIONAL RESEARCH COUNCIL  
and  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE  
with funds provided by  
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH  
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所  
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

米 国 原 子 力 委 員 会, 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所 お よ び 米 国 公 衆 衛 生 局 の 研 究 費 に よ る

---

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima University School of Medicine<sup>1</sup> and ABCC Department of Clinical Laboratories<sup>2</sup>

広島大学医学部産婦人科教室<sup>1</sup> および ABCC 臨床検査部<sup>2</sup>

## ACKNOWLEDGMENT

### 感謝のことば

We are very grateful to Professor Akira Tabuchi (Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima University School of Medicine) for his support, and to Professor Sajiro Makino (Department of Zoology, Hokkaido University, Faculty of Science) and Dr. Arthur D. Bloom (Department of Human Genetics, University of Michigan Medical School) for reviewing this manuscript.

本調査を援助して下さった田淵 昭教授 (広島大学医学部産婦人科教室) および草稿を検討して下さった牧野佐二郎教授 (北海道大学理学部動物学教室) および Dr. Arthur D. Bloom (Michigan 大学医学部人類遺伝学教室) に感謝の意を表す。

A paper based on this report appeared in *Nature* 225:735-737, 1970

本報告に基づく論文は発表文献として *Nature* に掲載された。

## CONTENTS

### 目次

Introduction 緒言 .....	1
Family Study 家族調査 .....	1
Cytogenetic Findings 細胞遺伝学的所見 .....	1
Autoradiographic Study オートラジオグラフィ法による検査 .....	3
Remarks 考察 .....	3
Summary 要約 .....	7
References 参考文献 .....	7

Figure 1. Pedigree of kindred with B/C and D/G translocations, XO (Turner's syndrome) and multiple spontaneous abortions

☒ B/CおよびD/G転座, XO(ターナー症候群)および多発自然流産の認められる家系の家系図 .....	2
2. Karyotype from the proband with B/C translocation B/C転座を持つ発端者の核型 .....	5
3. Diagrammatic illustration of possible zygote formation from parents with B/C and D/G translocations B/CおよびD/G転座を有する両親から形成されうる接合子についての図表 .....	6

# ABERRANT KARYOTYPES AND SPONTANEOUS ABORTION IN A FAMILY

## 一家系内にみられた核型異常と自然流産

### INTRODUCTION

To date, it has generally been accepted that chromosome aberrations involving trisomy, monosomy, and translocations may be etiologically related to spontaneous abortion in humans.<sup>1-3</sup> We have found three different chromosome aberrations in a kindred; two of the abnormalities, translocations, are apparently associated with repeated spontaneous abortions.

### FAMILY STUDY

The proband was a female, aged 43 at the time of examination. Family pedigree including her husband (45 years old) is shown in Figure 1. All are physically and mentally normal with the exception of one with Turner's syndrome (Figure 1, III-1). In 21 years of married life, the proband has had three live births (Figure 1, III-6, III-8, and III-9) and three spontaneous abortions (Figure 1, III-4, III-5, and III-7) each at 3-months gestation.

An elder brother of the proband (Figure 1, II-1) has two children: a normal son, a Turner's syndrome daughter, and his wife had one miscarriage at 3-months gestation.

### CYTOGENETIC FINDINGS

Chromosome studies were carried out on leucocyte cultures according to a modification of the method of Moorhead et al.<sup>4</sup> For each individual, chromosomes in 60 to 100 cells were examined, and at least 10 metaphases were karyotyped. In cases with chromosome abnormalities, 20 to 30 cells were karyotyped.

The proband (Figure 1, II-6) and her elder brother (Figure 1, II-1) were found to have chromosome counts of 46. Karyotype analyses showed that two chromosomes were missing, one each from group B and group C; further, two unusual extra chromosomes were present. One was a large submetacentric element corresponding in length to the A2 autosomes, while the other was a small metacentric resembling E16 (Figure 2). It is likely that a

### 緒言

これまで、人類におけるトリソミー、モノソミーおよび転座などの染色体異常は、自然流産の原因と関連があると一般に考えられてきた。<sup>1-3</sup> われわれは、一家系に3種類の異なった染色体異常を認めた。その異常の二つは転座で、これは習慣性自然流産と関連があると考えられた。

### 家族調査

発端者は、検査時年齢43歳の女性であった。その夫(45歳)を含めた家系図は図1に示した。ターナー症候群患者(図1, III-1)がひとりある以外は、家族員は全員身体的にも精神的にも正常であった。結婚21年で、発端者には生産児3人(図1, III-6, -8, -9)があり、さらに、妊娠3か月の自然流産が3回(図1, III-4, -5, -7)あった。

発端者の兄(図1, II-1)には、子供がふたり(正常な男児とターナー症候群の女兒1名)あり、妻は妊娠3か月で1回流産している。

### 細胞遺伝学的所見

Moorheadら<sup>4</sup>の方法を修正した方法を用いて培養白血球の染色体検査を行なった。全例について60-100個の細胞の染色体を検査し、少なくとも10個の分裂中期細胞について核型分析を行なった。染色体異常の認められた例では、20ないし30個の細胞の核型分析を行なった。

発端者(図1, II-6)およびその兄(図1, II-1)の染色体数は46であった。核型分析の結果、B群およびC群の染色体がそれぞれ1個ずつ、計2個が欠如していた。さらに、過剰の異常染色体が2個認められた。その一つは、長さがA2染色体に相当する大きな submetacentric 染色体で、もう一つはE16に似た小さな metacentric 染色体



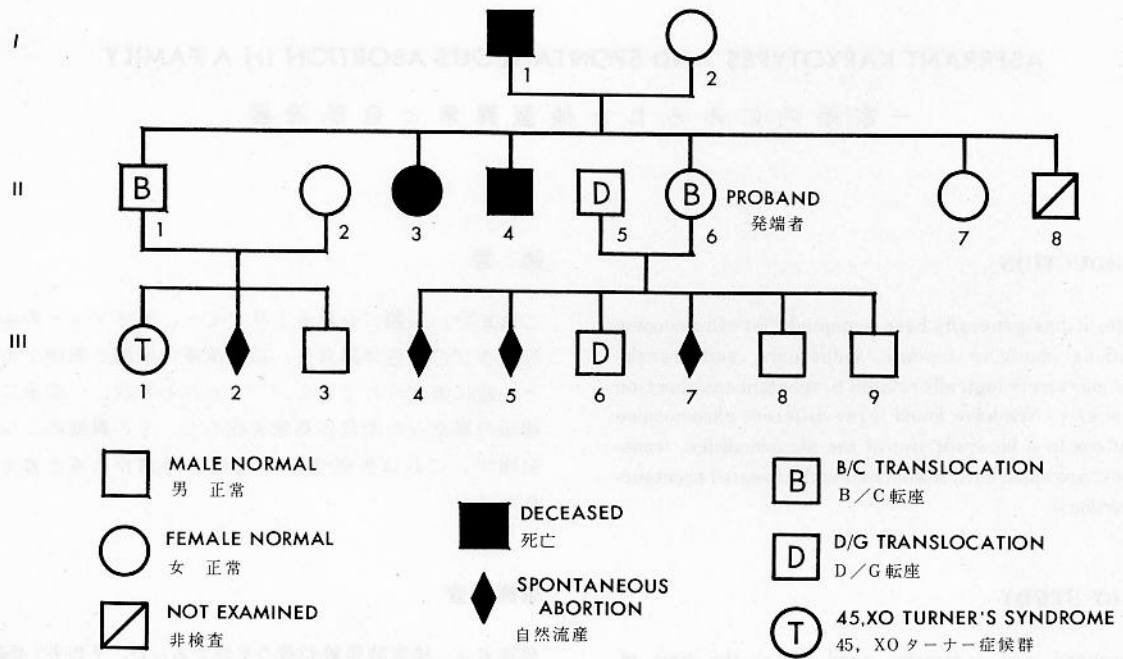


Figure 1 Pedigree of kindred with B/C and D/G translocations, XO (Turner's syndrome) and multiple spontaneous abortions

図1 B/CおよびD/G転座, XO(ターナー-症候群)および多発自然流産の認められる家系の家系図

distal part of the long arm of a C chromosome had been translocated to a distal portion of the short arm of a B chromosome. The abnormal chromosomes are tentatively regarded as heteromorphic partners of the B5 and C11 chromosomes in Figure 2.

The husband of the proband (Figure 1, II-5) and one son (Figure 1, III-6) consistently had 45 chromosomes. Karyotype analyses showed that two chromosomes were absent, one from group D and the other from group G, and in their place was one medium-sized submetacentric. The long arm of the submetacentric was nearly the same length as that of the D chromosomes, whereas its short arm corresponded to the long arm of the G chromosomes. It is thus probable that this abnormal autosome was formed as a result of a translocation between a D and a G chromosome.

A niece of the proband (Figure 1, III-1) was diagnosed as Turner's syndrome on physical examination. Her karyotype had 45 chromosomes with one element missing from group C, which was consistent with the diagnosis of X monosomy.

であった(図2)。おそらく、C染色体の長腕の末端部がB染色体短腕の末端部へ転座したものと思われる。これらの異常染色体は、図2におけるB5およびC11染色体と異型性の対をなすものと一応考えられる。

発端者の夫(図1, II-5)およびむすこひとり(図1, III-6)の染色体数は常に45であった。核型分析の結果、D群およびG群から各1個ずつ、計2個の染色体が欠如しており、その代わりに中型のsubmetacentric染色体1個が認められた。このsubmetacentric染色体の長腕はD染色体の長腕とほぼ同じ長さであり、また、短腕はG染色体の長腕に相当していた。したがって、この常染色体異常はおそらくDおよびG染色体の間に起こった転座によるものと考えられる。

発端者のめい(図1, III-1)は診察の結果、ターナー-症候群と診断された。その核型分析では、染色体数が45でC群染色体1個が欠如しており、これはXモノソミーの診断と一致していた。

## AUTORADIOGRAPHIC STUDY

The pattern of chromosome replication was investigated autoradiographically in cultured leukocytes from the proband with the B/C translocation (for procedure, see Sofuni and Sandberg<sup>5</sup>). In 38 out of 50 metaphase cells, one chromosome of group C was especially heavily labeled. Karyotype analyses of 12 labeled cells indicated that the late-replicating X chromosome was probably not involved in the translocated chromosomes (Figure 2).

In group B where one chromosome was missing, two out of the remaining three chromosomes were relatively late-replicating, and were identified as B4 chromosomes. The remaining chromosome in this group showed the expected labeling pattern of the normal B5 chromosome: generally early-replicating with a late-replicating short arm. One of the translocated chromosomes showed a labeling pattern similar to that of the B5 chromosome, except for the translocated segment which was early-replicating (Figure 2). The identification of the missing element in group C was difficult, since individual elements of the C chromosomes are not readily identifiable on the basis of the labeling pattern. The autoradiographic findings support the interpretation derived from karyotype analysis that the translocation probably occurred between a B5 and a C chromosome.

## REMARKS

Recent cytogenetic studies have shown that translocations such as those represented by G/G, D/G, D/D, C/E, C/D, and B/C can be transmitted through several generations and also are often seen in women who have repeated abortions.<sup>6-11</sup>

Evidence presented in this report shows that several members of a kindred have chromosome abnormalities of different types. The female proband has a B/C translocation and her husband a D/G translocation. Among their offspring are one son with the same D/G translocation as the father; two other sons have normal chromosome complements. The proband has had three spontaneous abortions all occurring at 3 months gestation. A brother of the proband has the same B/C translocation. He has an XO daughter with Turner's syndrome, and a normal son; his wife, whose chromosome complement is normal, has had a spontaneous abortion, also at three months gestation.

Many individuals with balanced translocations apparently are phenotypically normal.<sup>6-12</sup> In gametogenesis (without nondisjunction) in these carriers, theoretically four types

## オートラジオグラフィ法による検査

B/C転座を有する発端者の培養白血球について染色体複製をオートラジオグラフィ法で調査した(方法については祖父尼および Sandberg<sup>5</sup>を参照). 分裂中期細胞50個中38個においてC群染色体1個の標識が特に強かった. 標識細胞12個の核型分析の結果, 後期複製を示すX染色体は, おそらく染色体転座に関与していないように思われる(図2).

染色体1個が欠如していたB群では, 残っている染色体3個のうちの2個は比較的後期まで複製を行ない, B4染色体であると確認された. 残りの染色体1個は, 正常なB5染色体に期待されるような標識様式を示した. すなわち, 全般的に早期複製であり, その中で短腕は後期複製を示した. 転座染色体1個の標識様式は, 転座部分が早期複製を示した以外は, B5染色体に類似していた(図2). C群のそれぞれの染色体は, 標識様式によって識別することは容易でないで, いずれが欠如しているかの識別は困難であった. オートラジオグラフィ所見は, 転座がおそらくB5およびC染色体の間に起こったという核型分析の解釈を支持する.

## 考 察

最近の細胞遺伝学調査では, G/G, D/G, D/D, C/E, C/D, B/Cなどの転座が数世代にわたって遺伝し, 習慣性流産を経験した女性にしばしば認められている.<sup>6-11</sup>

ここに記述した所見は, 一家系の数名に種類の異なる染色体異常が認められることを示している. 女性の発端者にはB/C転座, その夫にはD/G転座があった. この夫婦の子供をみるとむすこのひとりに父親と同じD/G転座があるが, 他のふたりのむすこの染色体構成は正常である. 発端者は, 妊娠3か月の自然流産を3回経験している. 発端者の兄にも同じB/C転座がある. この兄にはXOのターナー症候群患者の娘がひとりおよび正常なむすこがひとりあり, その妻は染色体構成は正常であるが, 妊娠3か月で1回自然流産を経験している.

均衡した転座を持つ者の多くは, 表現型が正常である.<sup>6-12</sup> これらの保因者における配偶子形成(不分離のない場合)においては, 理論的には4種類の配偶子, すなわち; 正



of gametes are possible: normal, balanced, unbalanced with excess genetic material, or unbalanced with a deficient amount of genetic material. These four types of gametes from the proband with the B/C translocation and her spouse with the D/G translocation are shown in Figure 3, along with the zygotes that would be formed by fusion of the various gametic types from each parent. Fusion of gametes I and II from the B/C parent with V and VI from the D/G parent would produce zygotes with a normal karyotype (A), one balanced translocation (B,C) and two balanced translocations (D). A, B, and C are viable, but whether D would be compatible with life is open to question, since presumably the double translocation would impair the genetic apparatus of the cell, perhaps eventually producing a nonviable fetus that would be lost by spontaneous abortion. The zygotes produced by a trisomic gamete from one parent and a normal gamete from the other (I and VII or III and V) would be partially trisomic for either the G chromosome (G) or the C chromosome (E). The former, with excess G material, might be a translocation Down's syndrome. In view of the large amount of reduplicated C material, it is highly questionable whether the trisomic gamete from the B/C translocation parent is viable, and if so, able to produce a viable fetus. Finally, the remaining combinations of balanced and unbalanced gametes (if indeed the more bizarre gametic types are viable at all) would produce zygotes with varying degrees of chromosomal imbalances, including 7 with partial monosomy, none of which would seem to be compatible with life (F, H-P).

Further, nondisjunction between the translocation chromosomes and their homologous partners would theoretically result in other types of unbalanced gametes (10 in all from each parent) which could in turn, on fertilization, produce zygotes with various mono, di, or trisomic combinations, depending on the original nondisjunctional error, and most, if not all, of these would be lethal.<sup>8,13</sup>

It thus seems likely that the parental translocations are causally related to the frequent spontaneous abortions in this kindred. Moreover, the fact that all the abortions occurred in the first trimester may be interpreted as an indication that the abortuses were probably chromosomally abnormal, although we do not have karyotypes to support this view directly. From other chromosome studies of spontaneous abortuses, it has been shown that the average length of gestation for those with abnormal chromosomes is significantly shorter than the length of gestation of chromosomally normal abortuses. The former usually abort in the first trimester and the latter generally somewhat later.<sup>14-16</sup>

常, 均衡, 遺伝物質が過剰である不均衡, または遺伝物質が不足している不均衡の場合が考えられる. B/C 転座を持つ発端者と D/G 転座を持つ夫に起こりうる 4 種類の配偶子およびこれらの各種配偶子の組み合わせによって生じうる接合子を図 3 に示した. B/C 転座を持つ親の配偶子 I および II と D/G 転座を持つ親の配偶子 V および VI の組み合わせからは, 正常核型の接合子 (A), 1 個の均衡転座を持つ接合子 (B, C) および 2 個の均衡転座を持つ接合子 (D) が生ずる. A, B および C は生存可能であるが, D の生存の可能性には疑問がある. すなわち, 重複転座は, 細胞の遺伝機能を阻害すると思われるので, 結局は胎児が生存不可能となり, 自然流産されるであろう. 両親の一方のトリソミー配偶子と他の親の正常配偶子 (I および VII または III および V) の組み合わせによって生ずる接合子は, G 染色体 (G) または C 染色体 (E) の部分的トリソミーである. G 群染色体の過剰を有する前者は転座型 Down 症候群となるかもしれない. 重複された C 群染色体の部位が多いことを考えると, B/C 転座を持つ親からのトリソミー配偶子が生存しうるかどうか, また, もし, 生存可能としても, 生存可能な胎児を形成することができるか否かは非常に疑問である. 最後に, その他の均衡配偶子および不均衡配偶子の組み合わせでは (もし異常配偶子の生存が可能であるとすれば), いろいろな程度の染色体不均衡を有する接合子 (F, H-P) が形成され, その中には部分的モノソミーを有するものが 7 個含まれるが, いずれも生存は不可能と思われる.

さらに, 転座染色体とその相同染色体との間の不分離からは, 理論的には, その他の種類の不均衡配偶子 (両親からそれぞれ計 10 個) が形成される. これらの配偶子は, 受精すると, 最初の不分離異常により, モノソミー, ジソミーまたはトリソミーの種々の組み合わせを有する接合子を形成し, そのほとんどは生存不可能である.<sup>8,13</sup>

したがって, この家系では, 親の転座と習慣性自然流産に因果関係があると思われる. さらに, いずれの流産も妊娠 3 か月で起こっていることから, おそらく流産胎児の染色体は異常であったと思われるが, この見解を直接支持する核型分析は行われていない. 自然流産胎児に関する種々の染色体調査によれば, 染色体異常を有する胎児の平均在胎期間は, 染色体が正常な胎児よりかなり短いことが認められている. 前者では通常妊娠 3 か月以内に流産するが, 後者では通常もっとおそい.<sup>14-16</sup>

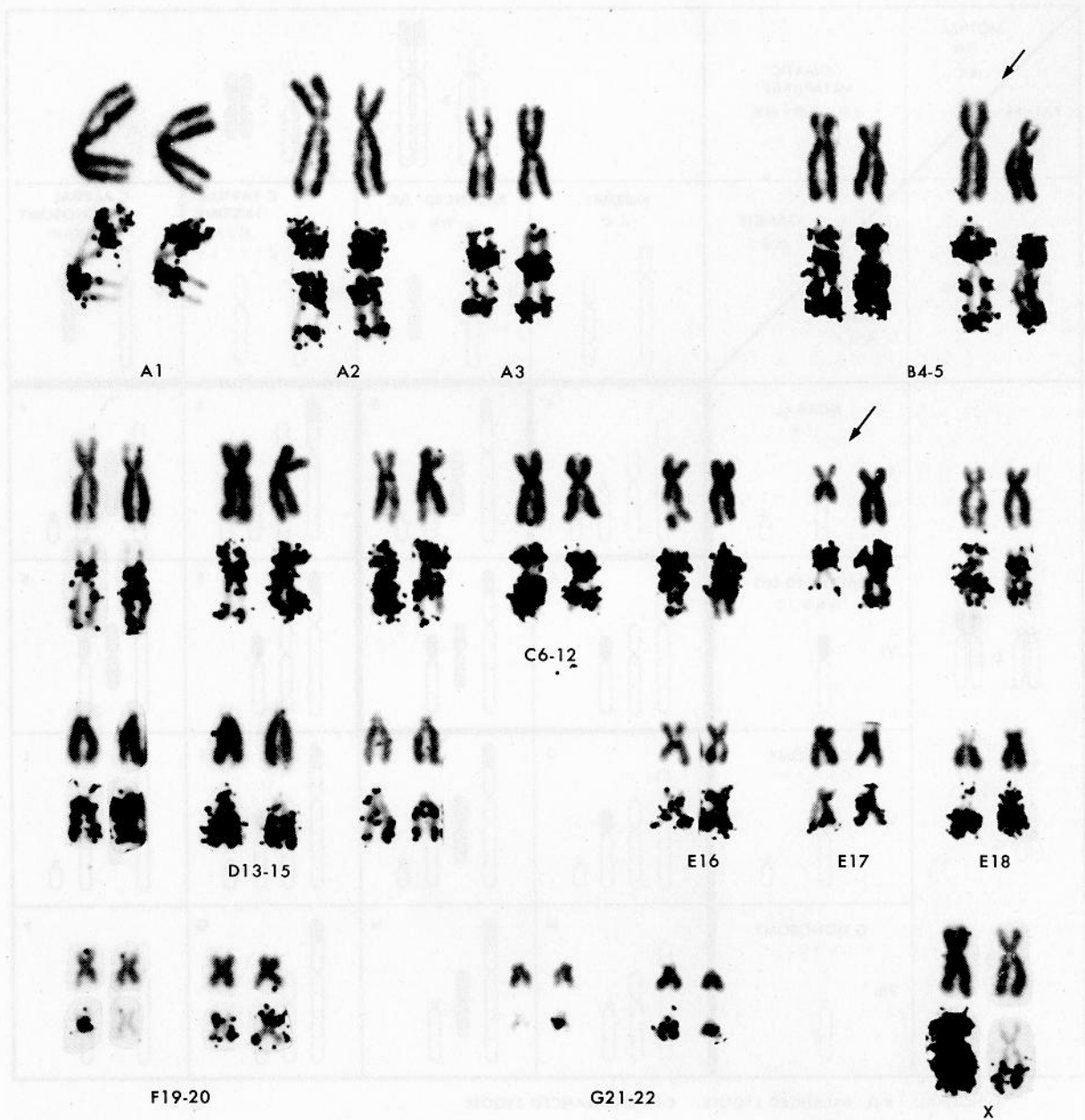
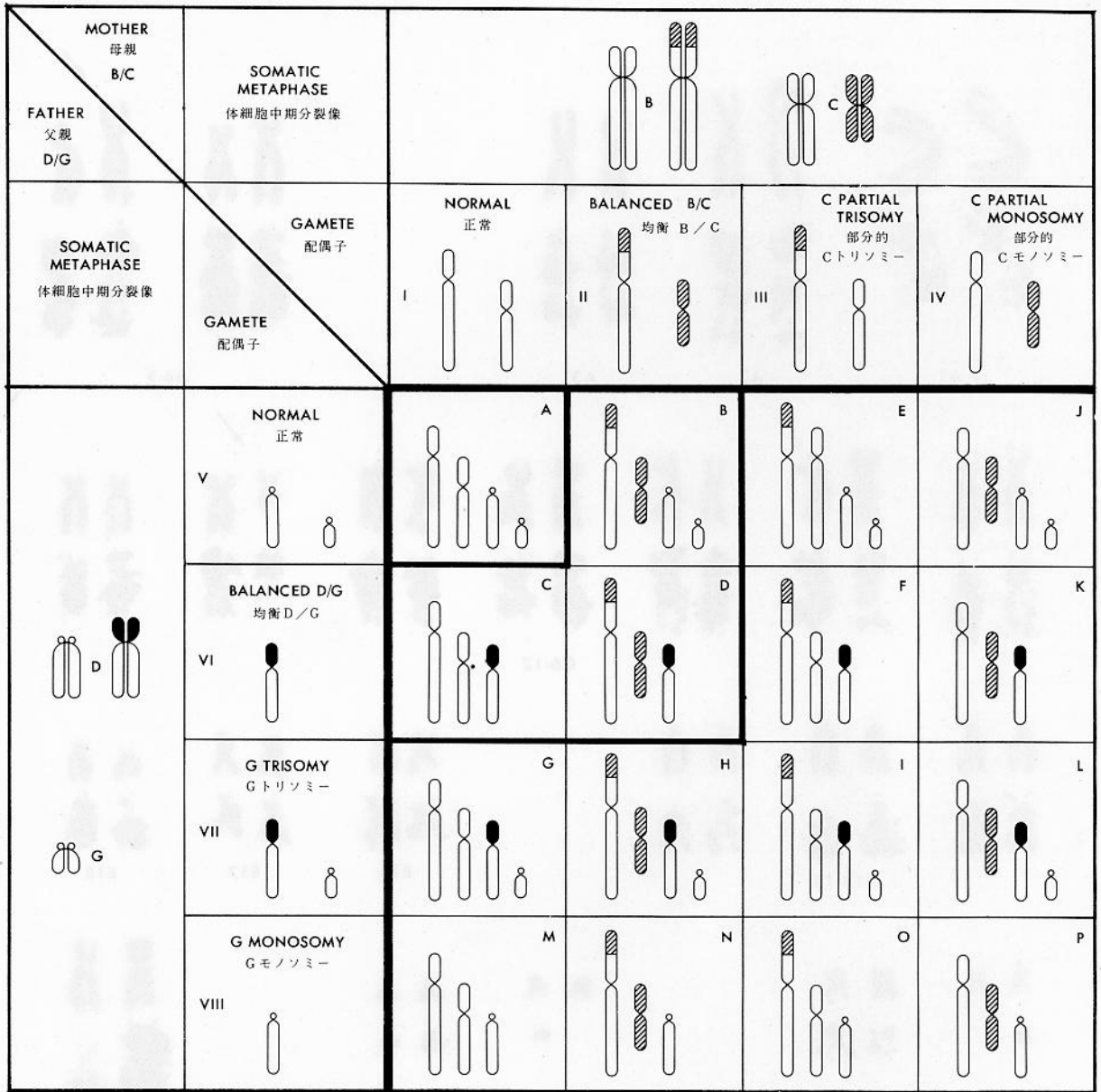


Figure 2 Karyotype from the proband with B/C translocation. The chromosomes were photographed before and after radioautography. Arrows indicate translocation chromosomes. Note the usual pattern of heavy labeling of one X chromosome, interpreted as showing that it is not involved in the translocation. One of the translocated chromosomes shows a labeling pattern similar to that of the normal B5 chromosome, except for the translocated segment (see text).

図2 B/C転座を持つ発端者の核型。ラジオオートグラフィーの前後に染色体を写真撮影した。矢印は転座染色体を示す。X染色体1個に通常の強い標識パターンがあり、このことは、それが転座に関与していないことを示すと考えられる。転座染色体の1個の標識パターンは、転座部分を除けば正常なB5染色体と同じである(本文参照)。



A: NORMAL, B-D: BALANCED ZYGOTE, E-P: UNBALANCED ZYGOTE  
 正常 均衡接合子 不均衡接合子

Figure 3 Diagrammatic illustration of possible zygote formation from parents with B/C and D/G translocations. I-IV, maternal gametes; V-VIII, paternal gametes; A, normal zygote; B, balanced zygote identical with maternal configuration; C, balanced zygote identical with paternal configuration; D, balanced zygote with both parental translocations; E-P, unbalanced zygotes. Note G, with partial trisomy of a G chromosome, could be a "Down's-like" syndrome (see text).

図3 B/CおよびD/G転座を有する両親から形成される接合子についての図表。I-IV, 母親の配偶子; V-VIII, 父親の配偶子; A, 正常接合子; B, 母親の構成と同じ均衡接合子; C, 父親の構成と同じ均衡接合子; D, 両親の転座のある均衡接合子; E-P, 不均衡接合子。Gでは、G染色体の部分的トリソミーは「Down様」症候群かもしれない(本文参照)。

It has recently been reported that the frequency of spontaneous abortions in 63 families with Robertsonian translocations (D/D, D/G, G/G) did not differ significantly from that in a general population.<sup>17</sup> Further, it is reported that some translocation carriers give birth to normal children and never experience abortion, and that even abortuses in families with translocations may be karyotypically normal.<sup>18</sup> Therefore, it is possible that abortions in families with translocations may be due to some factor other than this chromosome aberration. In all reports to date, only one parent had the translocation. In the family reported here, however, both parents have different translocations, and it seems likely that the abortions were due to these translocations.

It is also possible that the B/C translocation in the brother of the proband may be related to the occurrence of X monosomy (Turner's syndrome) in one of his daughters. In this case, the presence of the translocation might somehow predispose to nondisjunction of other normal chromosomes, in this case the sex-determinants, resulting in either trisomy or monosomy. Such an effect has been suggested by others where a D/D translocation was associated with G-trisomy Down's syndrome.<sup>19,20</sup>

## SUMMARY

Different and interesting cytogenetic abnormalities were found in a family with repeated spontaneous abortions. The proband had a B/C translocation, while her husband carried a D/G translocation. This couple had a son with a D/G translocation, two sons with normal karyotypes and in addition there were three spontaneous abortions. A brother of the proband had the same B/C translocation. Among his offspring were a daughter with Turner's syndrome, a normal son, and his wife had one spontaneous abortion.

## REFERENCES

1. Standardization of procedures for chromosome studies in abortion. Bull WHO 34:765-82, 1966
2. CARR DH: Chromosome anomalies as a cause of spontaneous abortion. Amer J Obstet Gynec 97:283-93, 1967
3. MAKINO S, IKEUCHI T, et al: A preliminary study of the chromosomes in spontaneous abortions. Proc Japan Acad 43:552-5, 1967
4. MOORHEAD PS, NOWELL PC, et al: Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp Cell Res 20:613-6, 1960
5. SOFUNI T, SANDBERG AA: Chronology and pattern of human chromosome replication. Cytogenetics 6:357-70, 1967

最近, Robertsonian 転座 (D/D, D/G, G/G) を有する63家族における自然流産の頻度と, 一般人口のそれとの間に有意な差はないと報告された.<sup>17</sup> さらに, 転座保有者でも, 正常な子供を出産し, まったく流産を経験しない者があり, また, 転座を有する家族における流産胎児でも核型が正常でありうることが報告されている.<sup>18</sup> したがって, 転座を有する家族に起こる流産は, 染色体異常以外の要因に起因すると考えることもできる. 現在までの報告では, 転座は両親の一方のみに認められている. しかし, ここに報告した家族においては, 両親にそれぞれ異なる種類の転座があり, 流産はおそらくこれらの転座によるものと思われる.

また, 発端者の兄のB/C転座は娘のひとりにみられたXモノソミー(ターナー症候群)と関連しているとも考えることもできる. この例の場合は, 転座の存在がなんらかの方法でその他の正常な染色体, すなわち, この場合は性決定因子の不分離を容易にし, トリソミーまたはモノソミーを誘発させるかもしれない. このような影響があることについては, D/D転座を伴ったGトリソミー Down 症候群の調査からも示唆される.<sup>19,20</sup>

## 要 約

習慣性流産を伴った一家系に各種の染色体異常が認められた. 発端者にはB/C転座, その夫にはD/G転座が認められた. この夫婦は3回の自然流産の既往歴のほか, D/G転座の男児ひとりと, 正常核型の男児ふたりを持っていた. さらに, 発端者の兄にも同じB/C転座が認められた. この兄夫婦にはターナー症候群の女児ひとり, 正常核型の男児ひとり, および1回の自然流産歴があった.

## 参考文献

- (流産胎児染色体の標準的検査法)
- (自然流産の一原因としての染色体異常)
- (自然流産胎児染色体研究の予報)
- (ヒトの末梢血液から培養した白血球の染色体標本)
- (ヒト染色体複製の時間的経過と様式)



6. FORSSMAN H, LEHMANN O: Chromosome studies in eleven families with mongolism in more than one member. *Acta Paediat* 51:180-8, 1962 (家族員2名以上に蒙古症がある11家系に関する染色体調査)
7. WALKER S, HARRIS R: Familial transmission of a translocation between two chromosomes of the 13-15 group (Denver classification). *Ann Hum Genet* 26:151-62, 1962 (13-15群(Denver分類法)の2個の染色体間における転座の家族的遺伝)
8. JACOBSEN P, DUPONT A, MIKKELSEN M: Translocation in the 13-15 group as a cause of partial trisomy and spontaneous abortion in the same family. *Lancet* 2:584-5, 1963 (部分的トリソミーおよび自然流産の一原因としての13-15群転座を有する一家系)
9. MAKINO S, AYA T, SASAKI M: A preliminary note on a familial B/C chromosome translocation with regard to the spontaneous abortion. *Proc Japan Acad* 41:746-50, 1965 (家族性B/C転座と自然流産の関係に関する予報)
10. PUNNETT HH, PINSKY L, et al: Familial reciprocal C/18 translocation. *Amer J Hum Genet* 18:572-83, 1966 (家族性C/18相互転座)
11. KADOTANI T, OHAMA K: A preliminary note on a partial C/D translocation related to repeated abortions. *Proc Japan Acad* 44:397-9, 1968 (習慣性流産と関係を示した部分的C/D転座についての予報)
12. PENROSE LS, ELLIS JR, DELHANTY JDA: Chromosome translocations in mongolism and in normal relatives. *Lancet* 2:409-10, 1960 (蒙古症患者および正常な親族にみられる染色体転座)
13. HAMERTON JL, COWIE VA, et al: Differential transmission of Down's syndrome (mongolism) through male and female translocation carriers. *Lancet* 2:956-8, 1961 (男性および女性転座保有者によるDown症候群(蒙古症)遺伝の差)
14. SZULMAN AE: Chromosomal aberrations in spontaneous human abortions. *New Eng J Med* 272:811-8, 1965 (ヒト自然流産胎児における染色体異常)
15. CARR DH: Chromosome studies in spontaneous abortions. *Obstet Gynec* 26:308-26, 1965 (自然流産胎児に関する染色体調査)
16. (KADOTANI T, PERGAMENT E: Chromosome survey on fetus and fetal appendages in spontaneous abortion and hydatidiform mole. *Hiroshima Sanfujinka Ikai Kaishi - J Hiroshima Obstet Gynec Soc*) (角谷哲司, PERGAMENT E: 流産ならびに胎状奇胎の胎児および胎児付属物に関する染色体検討. *広島産婦人科医学会誌* 6: 36-50, 1967年)
17. HAMERTON JL: Robertsonian translocations in man: Evidence for prezygotic selection. *Cytogenetics* 7:260-76, 1968 (人間におけるRobertsonian転座)
18. (KOHNO S, MARUYAMA W: A cytogenetic study of D/D translocation in two families. *Jinrui Idengaku Zasshi - Jap J Hum Genet*) (河野晴一, 丸山 脩: 2家系における染色体転座の研究. *人類遺伝学雑誌* 13: 285-92, 1969年)
19. HAMERTON JL, GIANNELLI F, CARTER CO: A family showing transmission of a D/D reciprocal translocation and a case of regular 21-trisomic Down's syndrome. *Cytogenetics* 2:194-207, 1963 (一家族にみられたD/D相互転座の遺伝ならびに通常の21番目の染色体のトリソミーを示すDown症候群の1例)
20. SLAVIN RE, KAMADA N, HAMILTON HB: A cytogenetic study of Down's syndrome in Hiroshima and Nagasaki. *Jap J Hum Genet* 12:17-28, 1967 (広島および長崎におけるDown症候群の細胞遺伝学的研究)