

FAMILIAL OCCURRENCE OF
G-GROUP CHROMOSOME SHORT ARM DELETION

G 群 染 色 体 短 腕 欠 失 の 家 族 的 発 生

MICHIHIRO C. YOSHIDA, Sc.D. 吉田迪弘

TAKEO HONDA, Sc.D. 本田武夫



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 24 April 1969
Research Project 研究課題 6-65

FAMILIAL OCCURRENCE OF G-GROUP CHROMOSOME SHORT ARM DELETION

G 群染色体短腕欠失の家族的発生

MICHIHIRO C. YOSHIDA, Sc.D. 吉田迪弘
TAKEO HONDA, Sc.D. 本田武夫

Department of Clinical Laboratories
臨床検査部



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

ACKNOWLEDGMENT

感謝のことば

The authors are grateful to Dr. Howard B. Hamilton, Dr. Arthur D. Bloom, Dr. Shotaro Neriishi, and Dr. Akio A. Awa for advice in preparing this paper, to Mr. Takashi Matsui for his statistical analysis of these data and to Mr. Kazumi Tanabe and Mrs. Yoko Urakawa for technical assistance.

本論文の作成にあたり助言を下された Dr. Howard B. Hamilton, Dr. Arthur D. Bloom, 鍊石昇太郎博士および阿波章夫博士, データの統計的解析をして下さった松井 敬氏, ならびに技術的援助をして下さった田辺和美および浦川陽子の各氏に対し感謝の意を表する.

A paper based on this report was published in the following journal:

本報告に基づく論文は下記の雑誌に発表した.

Jinrui Idengaku Zasshi - Jap Jour Hum Genet 14:140-44, 1969

CONTENTS

目次

Introduction	緒言	1
Cytogenetical Findings	細胞遺伝学的所見	1
Discussion	考察	2
Summary	要約	4
References	参考文献	4

Figure 1. Pedigrees of two families with short arm deletion of G-group chromosome

図	G群染色体短腕欠失を有する2家族の家系	3
2.	G-group and Y-chromosomes of probands, sibs, and parents 発端者, 兄妹および親のGならびにY染色体	3

FAMILIAL OCCURRENCE OF G-GROUP CHROMOSOME SHORT ARM DELETION

G 群染色体短腕欠失の家族的発生

INTRODUCTION

Recently, the number of reports describing humans in whom phenotypic abnormalities are associated with chromosomal anomalies has been increasing. There is, however, a paucity of observations of such anomalies in apparently normal human beings. With respect to population cytogenetics, it is important to study individuals more or less at random from a population to obtain information about normal structural variation in human chromosomes.

During the course of our studies of atomic bomb survivors two unrelated families with an aberrant autosome have been detected. One has been described briefly elsewhere.¹ In neither family are there any obvious phenotypic abnormalities in the carriers.

CYTOGENETICAL FINDINGS

Chromosome preparations were obtained in each instance from peripheral blood using a short term leukocyte culture method.²

The proband in the first family is a 26-year-old Nagasaki woman who is a control subject in the JNIIH-ABCC Life Span Study of Children Born to Atomic Bomb Survivors (F_1 Study). She was one of seven family members studied cytogenetically (Figure 1A). In each of the 30 leukocyte metaphases examined from this girl, an aberrant G-group chromosome with an apparent deletion of the short arm (Figure 2A, II-1) was observed. No other abnormality was noted in the karyotype. The same aberrant G-group chromosome was also detected in the leukocytes from one of the proband's sisters and from her mother (Figure 2A, I-2, II-4). The three members of this family with the aberrant G-group chromosome are all clinically normal.

The second family, in which seven members were studied, was ascertained through a 71-year-old female (Figure 1B) who was a participant in the ABCC-JNIIH Adult Health Study in Hiroshima. Chromosome preparations from this

緒言

近年、染色体異常を伴う表現型の異常を有する者に関する報告が増加している。しかし、外観上正常と思える者については、この種の異常の有無の調査はあまり行なわれていない。集団細胞遺伝学の面からみた場合、ヒト染色体の正常範囲内の構造的変異に関する知見を求めるためには、ある程度無作為的に抽出された者を検査することが必要である。

われわれは、原爆被爆者の検査において血縁関係のない2家族に常染色体異常を検出した。その1家族については別に簡単に報告した。¹ いずれの家族においても保因者に表現型の異常は認められなかった。

細胞遺伝学的所見

各例について末梢白血球の短期培養法²を使用して染色体標本を作成した。

第1の家族における発端者は長崎の予研—ABCCが共同で実施する原爆被爆者子供の寿命調査(第1世代調査)の対照者である26歳の女性である。その家族員7名の細胞遺伝学的検査を行なった(図1A)。この症例の分裂中期白血球30個を検査した結果、いずれにも短腕欠失を伴うG染色体異常(図2A, II-1)が認められた。核型分析では、その他の異常は認められなかった。妹のひとりおよび母親にもこれと同じG染色体異常が検出された(図2A, I-2, II-4)。G染色体異常を有するこれら3名は、いずれも臨床的には正常であった。

もう一方の家族については、7名を検査したが、広島 ABCC—予研成人健康調査の対象者である71歳の女性(図1B)が発端者であった。この症例の染色体標本には

individual consistently showed a deletion of the short arm of the G-group (Figure 2B, I-2). In subsequent studies the same aberrant G-group chromosome was found in every examined cell from one of the proband's daughters, and from a granddaughter and grandson (Figure 2B, II-4, III-1, III-2). All members of this family are also clinically normal.

DISCUSSION

Other examples of morphologically similar G-group short arm deletions have been reported,^{3,4} and these have been shown to be familial in some instances.⁵⁻¹¹ The association between chronic lymphatic leukemia and the so-called Ch¹ chromosome, a short arm G-group deletion, originally postulated by Gunz et al¹² has not been supported by other studies.^{13,14} Evidently deletions of the short arm of the G chromosome in most instances are not associated with any particular disease. It seems more likely that this chromosome anomaly is part of the spectrum of minor structural chromosomal variations found in the general population, the so-called structural heterozygosity phenomenon described by Court Brown et al.¹³ Patau¹⁵ suggested that variation in size of the short arm and of the satellite region of G-group chromosomes may be so common as to constitute a chromosomal polymorphism.

Nance and Engel¹⁶ pointed out that the study of chromosome deletions in man may be useful for the determination of gene loci, and suggested that in hemizygous deletion carriers, dosage effects may be sought for in the products (proteins, blood groups, or other more remote effects) of the deleted genes. In their study of deletion mapping in two families with similar deletions of a G-group chromosome, several blood groups (ABO, MNS, Rh, Kidd, Lutheran), haptoglobin, hemoglobin, and lactate dehydrogenase loci were apparently not associated with the deleted regions. They observed, however, that specific genetic information relating to morphogenesis of the skull may be located in this G-group chromosome. In our study, only ABO blood groups were studied in the two families, and no correlation was detected. In any event, the ease of identification of these variant chromosomes in every dividing cell makes them excellent cytogenetic markers.

The frequency of the partially deleted G chromosome in a normal population has not been determined with certainty. In two other studies not a single example of a short arm deletion in the G chromosome was found in 488 randomly chosen men and women.^{17,18} In our studies, two individuals with a short arm deletion of a G chromosome were found among 666 Hiroshima and Nagasaki residents, giving an observed frequency of 0.003 and a 95% confidence interval, assuming Poisson distribution, between

一定してG群の短腕欠失が認められた(図2B, I-2). その後の調査においてこれと同じG染色体異常が娘, 孫娘および孫息子の細胞に検出された(図2B, II-4, III-1, III-2). 家族員はいずれも臨床的に正常であった.

考 察

形態学的に同様なG染色体短腕欠失を有する例がいくつか報告されているが,^{3,4} その中には家族的発生を示すものもあった.⁵⁻¹¹ 慢性リンパ性白血病とG染色体短腕欠失, いわゆる Ch¹染色体との関係を Gunz ら¹² が仮定したが, これはその後の調査で確認されていない.^{13,14} G染色体短腕欠失は, 特定の疾患と関係がないことが多いようである.むしろ, この染色体異常は, 正常集団にみられる軽微な染色体構造変異, すなわち, Court Brown らの報告したいわゆる構造異型接合現象の一種である可能性が強いと思われる.¹³ Patau は,¹⁵ 短腕およびG染色体付属部の大きさが異なることが非常に多いので, 染色体多型現象であることも考えられると示唆している.

Nance および Engel は,¹⁶ ヒト染色体欠失の研究が, 遺伝子座の決定に役だつかもしれないことを指摘し, 異型接合性欠失保有者では, その量的効果は欠失遺伝子の産物(蛋白質, 血液型またはその他のより軽度の影響)にみられるかもしれないと示唆した. かれらは, 本症と同様なG染色体欠失を有する2家系について欠失の分析を行なったが, 数種の血液型(ABO, MNS, Rh, Kidd, Lutheran), ハプトグロビン, ヘモグロビンおよび乳酸脱水素酵素遺伝子座と欠失との関係は認められなかった. しかし, かれらの観察では頭骨の形成に関する遺伝的情報がこのG染色体に含まれているかもしれない. われわれの調査では, これら2家系のABO血液型についてのみ検査を行なったが, 関連は認められなかった. いずれにせよ, すべての分裂細胞にこの染色体異常が容易に検出できたので, すぐれた細胞遺伝学的標識になる.

正常集団におけるG染色体の部分的欠失の頻度は明確には決定されていない. 無作為的に抽出された488名の男女を対象に行なわれた他の二つの調査では, G染色体短腕欠失は1例も認められなかった.^{17,18} 広島および長崎に居住する666名に関するわれわれの調査では, G染色体短腕欠失が2名に認められた. すなわち, これは観察頻度0.003となり, ポアソン分布を仮定すると95%信頼区

FIGURE 1 PEDIGREES OF TWO FAMILIES WITH SHORT ARM DELETION OF G-GROUP CHROMOSOME

図1 G群染色体短腕欠失を有する2家族の家系

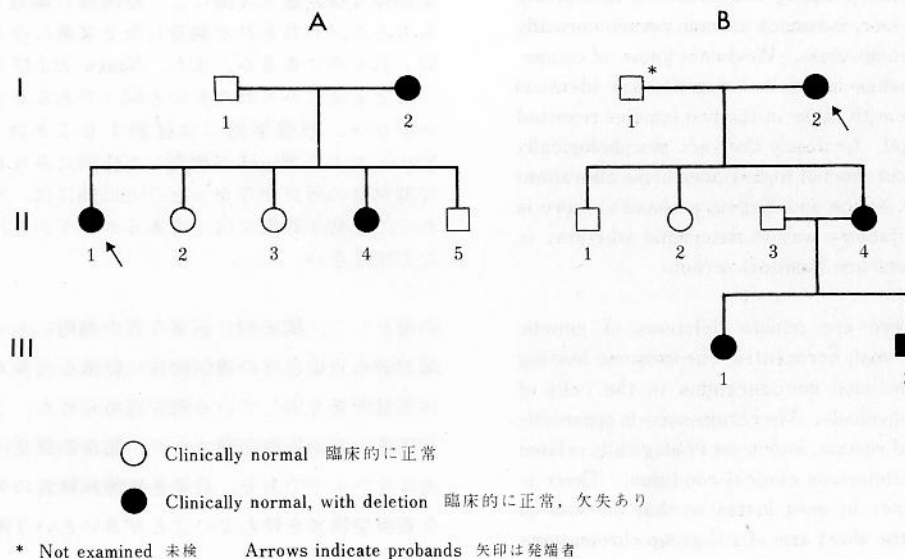
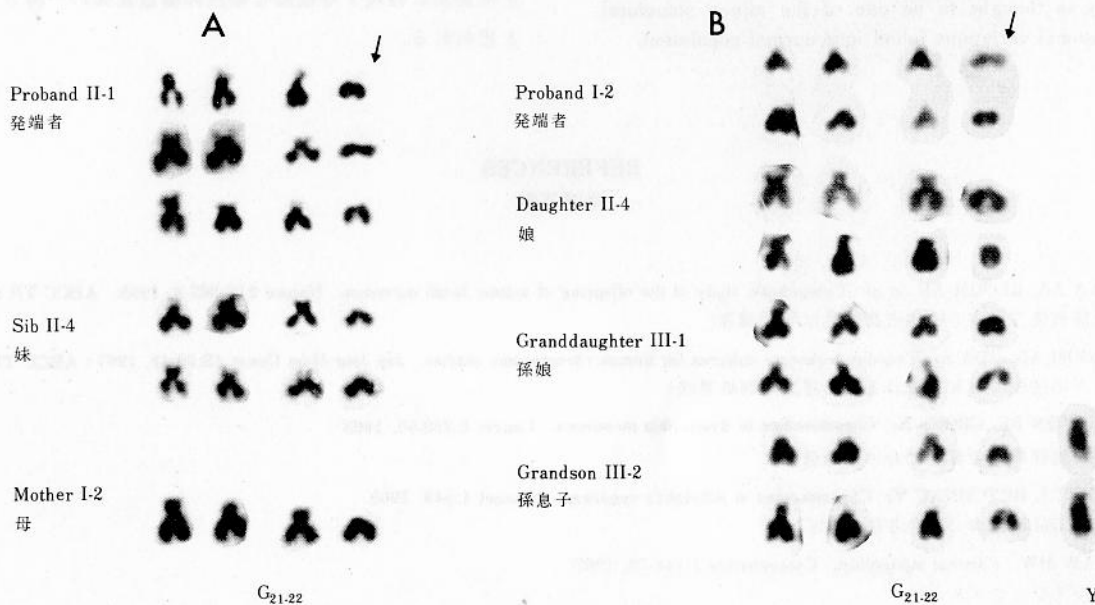


FIGURE 2 G-GROUP AND Y-CHROMOSOMES OF PROBANDS, SIBS, AND PARENTS

図2 発端者、兄妹および親のGならびにY染色体



Numbers refer to pedigree position in Figure 1. Arrows indicate the deleted chromosomes.
 番号は図1に示した家系上の位置を示す。矢印は染色体欠失。

0.0004 and 0.011, corresponding to Nance and Engel's¹⁶ estimated frequency of 0.002 with an upper limit of 0.008. In their analysis Nance and Engel estimated the frequency of the anomaly among G-group chromosomes, here transformed to the frequency among individuals by multiplying their estimates by four, inasmuch as each person normally has 4 G-group chromosomes. We do not know, of course, whether the anomalies in our two families are identical with each other or with those in the two families reported by Nance and Engel. Certainly they are morphologically indistinguishable, but short of finding phenotypic alterations similar to those of Nance and Engels proband's, there is at present no satisfactory way to determine whether, in fact, these anomalies are identical or not.

In conclusion, there are minute deletions of genetic material from one small acrocentric chromosome leading to aberrant chromosomal configurations in the cells of clinically normal individuals. The chromosome is apparently a familial autosomal variant, and is not etiologically related to any obviously deleterious clinical condition. There is considerable evidence in most instances that the loss of the material from the short arm of a G-group chromosome is without apparent phenotypic effect.

SUMMARY

A short arm deletion of G-group chromosome was found in seven clinically normal persons from two unrelated families in Hiroshima and Nagasaki. This chromosome anomaly is thought to be one of the minor structural chromosomal variations found in a normal population.

間は0.0004から0.011の間で、Nance および Engel¹⁶が推定した上限を0.008とする頻度0.002と一致している。Nance および Engelは、G染色体の異常の頻度を推定するにあたって、人間は通常4個のG染色体を有するので、症例頻度推定値を4倍にして症例間の頻度に変形した。もちろん、われわれが調査した2家系にみられた異常が同一のものであるか、また、Nance および Engelが報告した2家系にみられたものと同一であるかどうかは明らかでない。形態学的には区別することはできないが、Nance および Engelが調査した症例にみられたような表現型異常の所見がなかったこと以外には、現在では、これらの異常が実際に同一であるかどうかを決定する満足な方法はない。

結論として、臨床的に正常な者の細胞においては小さな端部着糸点染色体の遺伝物質に軽微な欠失が生じて染色体異常所見を示している例が認められた。この染色体は、家族性の常染色体変異であり、臨床的異常の原因とは関連はないようである。G染色体短腕物質の欠失は、明白な表現型異常を伴わないことが多いという所見がかなりある。

要約

血縁関係のない広島と長崎の2家系の臨床的に正常な者7名にG染色体短腕欠失を認めた。この染色体異常は、正常集団に存在する軽微な染色体構造変異の一種であると思われる。

REFERENCES

参考文献

1. AWA AA, BLOOM AD, et al: Cytogenetic study of the offspring of atomic bomb survivors. *Nature* 218:367-8, 1968; ABCC TR 6-68 (原爆被爆生存者の子供の細胞遺伝学的調査)
2. BLOOM AD, IIDA S: Two-day leukocyte cultures for human chromosome studies. *Jap Jour Hum Genet* 12:38-42, 1967; ABCC TR 5-67 (ヒト染色体の研究における白血球2日間培養法)
3. MUTTON DE, GROSS N: Chromosomes in dystrophia myotonica. *Lancet* 2:289-90, 1965 (筋緊張性異常栄養症における染色体)
4. SUBRT I, BRYCHNAC V: Chromosomes in Albright's syndrome. *Lancet* 1:549, 1966 (Albright症候群における染色体)
5. SHAW MW: Familial mongolism. *Cytogenetics* 1:141-79, 1962 (家族性モンゴリズム)
6. MIGEON BR: Familial variant autosomes: New human cytogenetic markers. *Bull Johns Hopkins Hosp* 116:396-402, 1965 (家族性常染色体変異: 新しいヒト細胞遺伝学的標識)

7. ABBOT CR: The Christchurch chromosome. *Lancet* 1:1155-6, 1966
(Christchurch 染色体)
8. NEU R, LEO JC, GARDNER LI: Short-arm deletions in G-group chromosomes. *Lancet* 2:390-1, 1966
(G 群染色体の短腕欠失)
9. PFEIFFER RA: Chromosomes in Albright's syndrome. *Lancet* 1:771, 1966
(Albright 症候群にみられる染色体)
10. ITO N, MAKINO S: A preliminary note on a case of trisomic Down's syndrome with a short arm deletion of a G group (21-22) chromosome. *Proc Japan Acad* 42:1207-10, 1966
(G 群(21-22)染色体短腕欠失を有するトリソミー Down 症候群例に関する予報)
11. JAGIELLO G, FAIMAN C: Unilateral fixation of the ossicular chain associated with G-group chromosome deletion. *Canad Med Ass J* 96:1405-7, 1967
(G 群染色体欠失を伴う耳小骨の片側性固定)
12. GUNZ FW, FITZGERALD PH, ADAMS A: An abnormal chromosome in chronic lymphocytic leukaemia. *Brit Med J* 2:1097-9, 1962
(慢性リンパ球性白血病における異常染色体)
13. COURT BROWN WM, BUCKTON KE, et al: Chromosome Studies on Adults. New York, Cambridge Univ Press, 1966
(成人の染色体研究)
14. GUNZ FW, FITZGERALD PH: Chromosomes and leukemia. *Blood* 23:394-400, 1964
(染色体と白血病)
15. PATAU K: The study of gross chromosomal abnormalities, by Jerome Lejeune, and discussion. In *Somatic Cell Genetics, Fourth Macy Conference on Genetics*, ed by KROOTH RS. Ann Arbor, Univ of Michigan Press, 1964. p 18
(体細胞遺伝学)
16. NANCE WE, ENGEL E: Autosomal deletion mapping in man. *Science* 155:692-4, 1967
(ヒトにおける常染色体欠失の分析)
17. SUMMITT R: Personal communication to NANCE and ENGEL¹⁶
(Nance および Engel¹⁶ への私信)
18. COURT BROWN WM: Chromosomal abnormality and chronic lymphatic leukemia. *Lancet* 1:986, 1964
(染色体異常と慢性リンパ球性白血病)