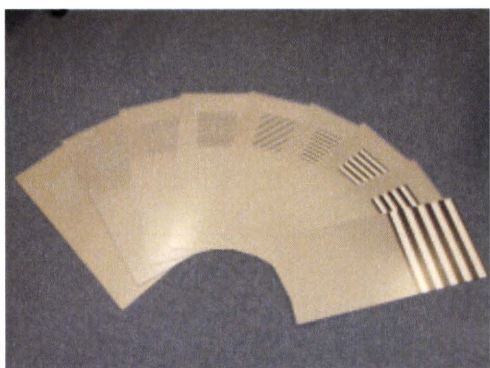
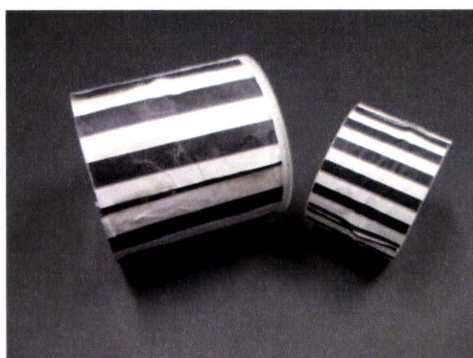


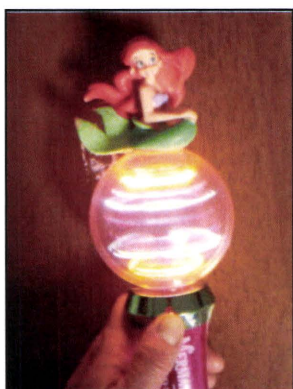
(資料1)



1. TELLER ACUITY CARDS



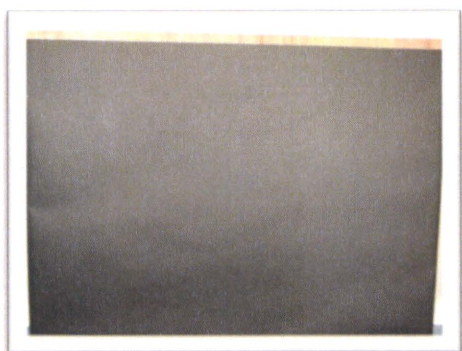
2. 黒白縞の缶



3. 視標となる光玩具



4. 視標となる玩具



5. 黒いボード(79cm×91cm)



6. 音への反応の評価に用いた楽器

(資料 2)

1 ETにおけるTACによる視機能評価の結果

2006年11月7日, 12月5日

| 視標<cycles/cm> | 視力値(視距離 38cm) | ± |
|---------------|---------------|---|
| 0.32 | 0.007 | + |
| 0.43 | 0.01 | + |
| 0.64 | 0.014 | + |
| 0.86 | 0.02 | + |
| 1.3 | 0.03 | + |
| 1.6 | 0.04 | + |
| 2.4 | 0.05 | + |
| 3.2 | 0.07 | + |
| 4.8 | 0.11 | + |
| 6.5 | 0.15 | - |
| 9.8 | 0.22 | - |

2007年5月16日

| 視標<cycles/cm> | 視力値(視距離 38cm) | ± |
|---------------|---------------|---|
| 0.32 | 0.007 | + |
| 0.43 | 0.01 | + |
| 0.64 | 0.014 | + |
| 0.86 | 0.02 | + |
| 1.3 | 0.03 | + |
| 1.6 | 0.04 | + |
| 2.4 | 0.05 | + |
| 3.2 | 0.07 | + |
| 4.8 | 0.11 | + |
| 6.5 | 0.15 | + |
| 9.8 | 0.22 | - |

2008年5月29日

| 視標<cycles/cm> | 視力值(視距離 38cm) | ± |
|---------------|---------------|---|
| 0.32 | 0.007 | + |
| 0.43 | 0.01 | + |
| 0.64 | 0.014 | + |
| 0.86 | 0.02 | + |
| 1.3 | 0.03 | + |
| 1.6 | 0.04 | + |
| 2.4 | 0.05 | + |
| 3.2 | 0.07 | + |
| 4.8 | 0.11 | + |
| 6.5 | 0.15 | - |
| 9.8 | 0.22 | - |

(資料3)

1. 楽器に対する反応

| 楽器の種類 音の大きさ | 音源の位置 | 補聴器装用の有無 | 音へのETの主な反応・様子 |
|----------------|-------|----------|------------------------------------|
| ラッパ 約90dB | 右側後方 | なし | 音に対する反応は特に見られない。 |
| | 左側後方 | なし | 音に対する反応は特に見られない。 |
| | 右側後方 | あり | 音を出すと動き出し、「んー」と声を出す。 |
| | 左側後方 | あり | 右側後方同様「んー」と声を出し、微笑む。 |
| 笛 約86dB | 右側後方 | なし | 音に対する反応は特に見られない。 |
| | 左側後方 | なし | 音に対する反応は特に見られない。 |
| | 右側後方 | あり | 「んー」と声を出し、右側に身体を傾ける。 |
| | 左側後方 | あり | 音を出すと動き出し、左側後方にいるSを見る。 |
| 太鼓 約96dB | 右側後方 | なし | 音に対する反応は特に見られない。 |
| | 左側後方 | なし | 音に対する反応は特に見られない。 |
| | 右側後方 | あり | 身体を激しく動かしながら、左に傾ける。 |
| | 左側後方 | あり | 太鼓を叩くと身体を左に傾けるが、もう一度叩いてみると顔が右側を向く。 |

2. ネオメーターに対する反応

| dB 値 | 音源の位置 | kHz 値 | 音へのETの主な反応・様子 |
|------|-------|-------|---|
| 50dB | 右側後方 | 3kHz | 断裂音を何度か鳴らしたあとに連続音を鳴らすと、それまで前に垂れていた頭をふっと持ち上げた。 |
| | 右側後方 | 2kHz | 「んー」という声を出さずに、一瞬であったが音に集中したかのように動きが止まった。 |
| | 右側後方 | 1kHz | 身体を動かす様子はみられたが、2秒ほど、じっと前を見つめ、音を感じているような様子であった。 |
| 70dB | 右側後方 | 3kHz | 身体を動かしていたが、音が鳴ると一瞬動きが止まり、また動き始める。同じ体勢でいることに疲れたよう様子だったので、評価をやめる。 |

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

エマヌエル症候群の疾患頻度とその自然歴の実態調査
（遺伝カウンセリング的検討）

研究分担者 大橋 博文

埼玉県立小児医療センター・遺伝科・科長兼部長

研究要旨

エマヌエル症候群では多くの場合患児の母親が転座保因者であるため保因者診断に関する遺伝カウンセリングは殊更重要である。保因者診断を受けた者がどのような心理社会的影響を受けるかを知るために（何らかの）染色体構造異常保因者と診断された者 11 名を対象に半構造化面接を行った。保因者診断は診断された者に様々な心理社会的な影響を及ぼしていた。保因者検査を受けたこと自体への後悔は表出されなかったが、患児の未成年の同胞に保因者の可能性についていつどのように告知するかなどについて悩む姿があった。配偶者や両親など周囲の者の理解と支援が保因者の心理的安定に鍵となっていた。また遺伝性疾患（特に稀少疾患）では診断された患者・家族は深刻な不安と孤独を抱えるが、様々な疾患で患者・家族会が設立され心理支援を含む重要な役割を担っている。本疾患では残念ながらまだ本邦での患者・家族会の活動はない。本研究班の活動の一環としてエマヌエル症候群患者家族会を開催して患者・家族が疾患の情報を得るとともに互いの交流を推進することができれば有意義であると考え

A. 研究目的

エマヌエル症候群は染色体異常を原因とする先天性の遺伝性疾患である。本症の一つの特徴は多くの場合患者の母親が均衡型染色体転座保因者であることである。したがって本症患者の診断は、すなわち母親の保因者診断、そして家族内の保因者診断につながり得るものとなる。自身が染色体構造異常を有する保因者であることを知るということは、不安、罪の意識、自責の念、次の妊娠に対する不安、ストレスなど、様々な深刻な心理社会的影響を生じ得る。本症では染色体構造異常の保因者診断に関する遺伝カウンセリングが重要なポイントとなる。そこで、本研究では、染色体構造異常の保因者診断がもたらす本人への心理社会的影響、その後の家族計画への影響、本人と家族との関わりへの影響などについて調査することにより、染色体構造異常の保因

者診断を行う場合の遺伝カウンセリングの質の向上に寄することを一つの目的とした。

また、様々な遺伝性疾患では患者・家族会が設立されて医療ではなしえない患者家族の心理社会的支援となっているが、残念ながら本邦では本疾患独自の患者・家族会はない。今後の本疾患の家族会設立の可能性を考える基礎情報として、他の稀少遺伝性疾患家族会の活動様態についての情報を収集し検討を行った。

B. 研究方法

1) 染色体構造異常保因者診断の実態および本人と家族へ及ぼす心理社会的影響

（お茶の水女子大学大学院ライフサイエンス専攻遺伝カウンセリングコース 金子実基子氏との共同研究）

埼玉県立小児医療センター遺伝科で染色体

構造異常の保因者診断を受けた者で研究協力の同意が得られた 11 名を対象として半構造化面接調査を行った。面接調査した事項は合計で 19 に及ぶが、本研究では以下の 7 項目を重点解析項目とした。(1) 保因者検査 (以下、検査) を受けたきっかけ、(2) 検査を受けた理由、(3) 家族への情報開示、(4) 結果についての配偶者との話し合い、(5) 子どもを持つ可能性のある家族への情報開示、(6) 次子の希望の有無と出生前診断、(7) 検査を受けてよかったか。また、保因者であることの思い、子どもへの思い、周囲に対する思いも、インタビューの中で可能な限り聴取した。

(倫理面への配慮)

本研究の倫理的配慮の妥当性については埼玉県立小児医療センター倫理委員会にて審議され承認をうけた。

2) 稀少遺伝性疾患患者家族会の活動調査

遺伝性疾患についての日本を代表する学術団体である日本人類遺伝学会の第 55 回学術集会 (平成 22 年 10 月、開催地: 大宮) で企画された遺伝性疾患患者・家族会展示ブースに参加した 26 団体のうち、全国希望で活動している 22 団体を対象としてその活動状況の情報を収集検討した。団体名を列記する。エンジェル商会 (アンジェルマン症候群; 参加家族数 200 余; 1998 年設立)、カモミールの会 (5p-症候群; 62 家族; 1995 年)、13 トリソミーを支援する親の会 (65 家族、1998 年)、18 トリソミーの会 (350 家族; 2001 年)、全国尿素サイクル異常症患者と家族の会 (2010 年)、染色体起因しょうがいじの親の会 (200 家族; 1996 年)、多発性嚢胞腎財団日本支部 (300 家族; 1997 年)、たんぽぽの会 (アミロイド・ポリニューロパチー; 37 家族; 2002 年)、低フォスファターゼ症の会 (13 家族; 2008 年)、22q11.2 欠失症候群の親の会 (160 家族; 1998 年)、日本エーラスダンロス症候群協会 (40 家族; 2007 年)、日本ダウン症協会 (5700 家族; 1968 年)、日本二分

脊椎症協会 (1800 家族; 1974 年)、日本ハンチントン病ネットワーク (80 名; 2000 年)、日本マルファン協会 (110 名; 2007 年)、ハーモニー・ライフ/ハーモニー・ライン (家族性大腸線維腫症; 188 名; 1998)、ハラマン・ストライフ症候群の会 (9 名; 2009 年)、竹の子の会 (プラダー・ウィリー症候群; 563 家族; 1991 年)、Beckwith-Wiedemann 症候群親の会 (45 家族; 1993 年)、マルファンネットワークジャパン (346 名; 2000 年)、むくろじの会 (多発性内分泌腫症; 36 家族; 2009 年)、こすもす (ルビンシュタイン・タイビ症候群; 107 名; 1996 年)。会の組織、運営、活動内容などについて情報を収集検討し、エマヌエル症候群での患者・家族会設立の可能性を考えた。

C. 研究結果

1) 染色体構造異常保因者診断の実態および本人と家族へ及ぼす心理社会的影響 (複数回答項目あり)

(1) 保因者検査を受けたきっかけ: 11 名全員が子どもの染色体異常の診断がきっかけであった。(2) 検査を受けた理由: 医師の勧め 4 名, 自分の希望 5 名, 配偶者の希望 3 名, 次子を考えて 2 名, 子どもの確定診断のため 1 名、(3) 家族への情報開示: 本人の両親に結果を報告 7 名, 同胞 8 名, 配偶者の両親 5 名, 配偶者の同胞 1 名, 患児の同胞 1 名だった。両親へ情報開示をしなかった者の理由としては心配させたくないと思ったがその前に患児が亡くなったから両親にはあえて伝えなかったという意見があった。本人の同胞がいる者で同胞に情報開示していない者はいなかった。同胞への情報開示は決して医師に強く進められたからではなく本人自身の判断だった。(4) 結果についての配偶者との話し合い: 当時も現在も話をしていない 3 名, 当時も現在も話をしている 2 名, 当時は話をした 6 名だった。(5) 子どもを持つ可能

性のある家族への情報開示：情報開示した 9 名（うち 1 名は患児の同胞への開示）、該当する親族がなく誰にも開示していない 2 名。また、これから情報開示を考えているものが 3 名あった。患児の同胞への情報が未開示の者は、開示しようと思う時期として、同胞が染色体や遺伝について理解できる年齢、結婚を考える年齢、二十歳頃、といった意見があった。また、恋愛に臆病になってほしくない、できるだけ告知は先延ばしにしたい等の考えも挙げられた。(6) 次子の希望の有無と出生前診断を受けたかどうか：現在希望がある／希望があった 8 名、希望なし 3 名だった。希望なしの 3 名の理由としては、年齢的な問題やすでに健常児の同胞がいるためという理由であり、自分が保因者かどうかは関係ないと語られた。また、妊娠を希望しその後妊娠したかどうかについては、希望はあるがまだ妊娠していないが 2 名、希望があり妊娠したが 8 名（重複あり）だった。妊娠後の出生前診断について、検査を受けずに産んだ 2 名、検査を受け異常があり中絶した 2 名、その他 4 名（検査前の流産、検査後の流産、検査を受けたが羊水が採れなかったなど）。(7) 検査を受けてよかったか：受けてよかった 9 名、どちらともいえない 2 名だった。少なくとも検査を受けて後悔したとの明確な意見を表出した者はなかった。

インタビューでは様々な思いが自発的な気持ちとしても語られた。それを以下に列記的に記述したい。

① 保因者であることの思い

保因者かどうか知る前は、自分もしくは配偶者のどちらが保因者なのか、また同胞が保因者かどうか分からずモヤモヤしたままでいたくない、保因者かどうかははっきりさせたいという思い。一方、どちらが保因者か知ることにより、自分と配偶者の間で、またお互いの両親やきょうだいの中で、子どもが病気を持って生まれてきたことや保因者であること

に対し、保因者であることを責め合いたくない、責任の押し付け合いをしたくないという思い。

夫婦のどちらが保因者かを知ること及び自分が保因者であると知ることによる様々な思い。夫婦のどちらが保因者かを知ったことでは夫婦間に影響は及ぼさなかった、保因者でも健康だから問題はない、保因者だからといって気にすることではないし、悩んだり落ち込んだりすることでもない、子どもが病気を持って生まれてきたことに大きなショックはない、他人に隠すことではない等、保因者であることは大きな問題ではないという思い。一方、どちらが保因者であるかを知ったことにより、夫婦間で衝突する、次の妊娠など家族計画に影響する、他人に言えない等、保因者であることは大きな問題であるという思い。

配偶者が、自分のパートナーが保因者であることをどのように感じ、受け止めているのかはわからないが、保因者本人が受けた配偶者の反応は大きく 2 つに分けられた。1 つは「誰のせいではない」「自分を責めるな」という反応で、責められなかったことや配偶者が保因者であることを理解してくれたことで、配偶者に対しての感謝がある。自分が保因者でよかったといった思いもあった。反対に「相手のせいで子どもが病気」「結婚前に分かっていたら結婚したかどうかわからない」という反応。この反応に対し保因者本人は、自分が保因者であることの配偶者による責められ感があった。この配偶者からの責められ感は、保因者であることの苦悩や次の妊娠をめぐる心の葛藤に深く関係すると思われた。

自分が保因者であることは、心理的な負担は予想以上に大きい。自分が保因者だと知りとてもショックを受けた。どうしよう、信じられないといった思い。感情のコントロールが上手く出来ず浮き沈みがあり、落ち込んだ時に「自分は保因者だから」といった思い。また、感情のコントロールの問題、感情

の起伏、辛く落ち込む気持ちは、時間とともに徐々に落ち着いてくるとする一方、自分が保因者であることが知った当初から今も変わらずショックや信じられないといった気持ちを常に持っているという意見。

さらに、保因者であることや遺伝の問題は、人がどうにかできる問題ではない。保因者は病気ではないけど、異常なのか、保因者とはいったい何だろう、遺伝や病気についての情報が少なすぎる、もっと世の中に遺伝や病気のことを広めてほしい、障害を持って生まれてくる子がいるということを世の中にもっと伝えてほしいという思い。

② 子どもに対する思い

次の妊娠に関しては、妊娠を望むのか望まないのか、羊水検査は、妊娠を継続するか否か、といった葛藤がある。また、疾患を有する児に保因者の可能性がある同胞がいる場合、同報にいつどのように告知すればよいのかの悩みがある。告知についての相談の場や、告知を受けた同胞が相談できる場が欲しい。また、告知は先延ばしにしたい、告知はできればしたくないという思い。同胞が保因者かどうかを早く知っておきたい気持ち、逆に知ることの戸惑い、同胞の将来の心配。

疾患を有する児に対し、患児がいるから頑張れる、患児のために前向きに頑張ろうなど子育てに対する前向きな思い。自分が保因者であることは、患児のケアで余裕がない日々で考えている暇がなかった、自分が先に亡くなった場合に残された患児の将来への不安。

③ 周囲に対する思い

疾患、遺伝、保因者に関する医療者の知識不足や説明不足への不満。検査提供のタイミングへの不満。反対に、保因者検査を受けるにあたって、心理的な負担のことなど詳しく説明してくれた。先生に出会えたことを嬉しく思う等、医師への感謝の気持ち。

親や知人からの妊娠に対するプレッシャーや、無責任な言葉、近所の人や同胞の友人の

患児に対するネガティブな反応等、周囲の反応に対する苦痛。反対に、患児に対する親や周りの人々からの温かいかわりが嬉しいという思い。

自分が保因者と知ることによって生じる様々な思いを、同じ立場の人に相談したい、自分や配偶者の両親にも理解して欲しい、告知についての相談の場が欲しい、自分だけでなく家族のメンタルケアもして欲しい等、サポートを求める思い。

本研究の調査対象者である 11/22 混合トリソミー（エマヌエル症候群）を有する子どもを持つ親が保因者としての思いを語った。染色体保因者検査を受け、保因者であることが知ったことで最初は大変ショックを受け、辛く 1人で泣いた日々があった。しかし、保因者であることを理解し受け入れてくれた配偶者や疾患を有する児を温かく見守り、子育てに協力してくれた配偶者の両親の存在があり、自分が保因者であるという辛い思いは徐々に薄れた。そして、自分が保因者だからこそ、患児がとても愛おしく思えたという思いがある。また、障害を有する児を持つ親として、障害を有する子がいることが当たり前の世界であって欲しいと願う、障害や遺伝に関する情報をもっと世に広めてほしい、障害を有する子どもを持つ親は、その子のことを隠さずもっと外に連れ出して欲しい。

2) 稀少遺伝性疾患患者家族会の活動調査

- (1) 会の運営組織：一部財団法人（例：日本ダウン症協会）、NPO 法人（例：日本マルファン協会）という法人格をもつ会もあるが、多くは任意団体としての活動を展開していた。
- (2) 会の経済的基盤：基本的に会員による会費制で年会費数千円のところが多い。
- (3) 会員構成：患者・家族が主体であるが、通常は賛助会員、医療アドバイザーなどの関係者の参加が認められていて、医療などの専門家が何らかの形で連携をとっていることが多いと考えられた。ただし、患者・家族（正

会員)と賛助会員は会費が異なったり、賛助会員には議決権は与えないなど、会への参加形態には一定の区別も存在した。患者・家族のみに会員資格を限定している会もあった(例:13 トリソミーを支援する親の会)。最大の会員数は日本ダウン症協会で5700名であった。設立40年以上の歴史と、疾患頻度が約800人に1人と高いことが関係していると考えられる。一方、疾患頻度が2万人に1人程度とされるプラダーウィリー症候群の竹の子の会をみると、20年の会の歴史をもち、会員数は563家族となっている。最も少ないのはハラマンストライフ症候群の会でまだ設立2年であるが、会員は9名となっていた。また、同疾患について複数の家族会が存在する例もある(例:マルファンネットワークジャパンと日本マルファン協会)。

(4) 会則:過半数の会が会則(あるいはそれに類似する規約)を掲げていた。

(5) 代表者・事務局:代表者は患者・家族当事者が就いており、代表者が事務局(連絡先)をかねるところが多かった。一部、大学・医療機関に事務局をおくところがあり、これらの機関が運営に協力体制をとっている状況が伺えた(例:日本二分脊椎症協会:心身総合医療療育センター内、日本ハンチントン病ネットワーク:東京大学医科学研究所、ハーモニー・ライフ:慶應義塾大学、ハラマン・ストライフ症候群:山梨大学医学部)。

(6) 会の活動内容:例会・勉強会開催、交流会・親睦会開催、会報の発行、ホームページ運営、回覧ノート・MLによる交流、資料・書籍の貸し出し、冊子の販売、ピアカウンセリング、グリーフカウンセリング、会員を対象とした相談事業、調査研究、研究支援、公開セミナー開催、国際的活動機関との連携、医療機関との連携、行政への働きかけ、などがあげられた。また、宗教活動などの禁止事項を明記している会もあった。

D. 考察

1) 染色体構造異常保因者診断の実態および本人と家族へ及ぼす心理社会的影響

染色体保因者診断を受けることはやはり様々な心理社会的な影響をきたしている。保因者検査を受けたこと自体を後悔していると明らかに気持ちを表出したものはなかった。また保因者であることは親族へは概ね情報開示されていたが、両親には心配をかけたくないなどで開示していない場合もあった。また、未成年の患児の同胞には保因者の可能性についての告知の時期や方法で悩む姿があった。重要な点としては、配偶者や両親などの周囲のものの理解(保因者であることを理解し、患児を温かく見守り、子育てに協力してくれることなど)が、保因者の心理的負担を大きく軽減する鍵となっていることである。また、保因者として相談できる場、家族に対するメンタルケアの場、遺伝や遺伝性疾患についての正しい情報の社会での普及も求められていた。

2) 稀少遺伝性疾患患者家族会の実態調査

医療サイドからは提供しえない患者・家族会がもつ大切な機能として、患者・家族間の交流が第一と考えられる。特に疾患の根本治療が困難な場合、その疾患とともに人生を送る同じ立場の当事者が互いの気持ちをわかりあい(ピアカウンセリング)、お互いの生活上の知恵や経験を共有することは、疾患の告知を受けた患者・家族にとって大きな支えとなる。さらには、疾患情報を蓄積・共有するとともに、医療者そして一般社会にも情報を発信すること、研究の支援をすること、行政に働きかけることなど、より幅広い役割を果たしている家族会も決して少なくない。ただ、これらの家族会の設立はもとより、運営、維持には、特にコアメンバーの患者家族が、多大な経済的・時間的・精神的な負担を支払って会を牽引する必要があると推測される。そのような患者・家族が存在しなければ患者・

家族会の運営はなかなか成り立たないのが現状であろう。

エマヌエル症候群は稀少疾患ではあるが、上記のように決して頻度が高くない疾患でも患者・家族会の活動が行われている事実からみて、本疾患の患者・家族会の設立は十分に可能と考える。残念ながら患者・家族会を設立する動きは明らかではないが、会が存在すれば多くの患者・家族にとって有益なものとなると思われる。このような状況下では、大学・医療機関が患者・家族会の支援をすることも一案であろう。患者・家族会の中心的活動に、医療勉強会があるが、これは医療機関で提供しやすいものでもある。医療機関が場所と時間と専門職の知識を提供することで、患者・家族が集まり、情報を収集し、同じ患者・家族同士で情報を交換・共有し、交流をもつことができることは大きな意味があると思われる。

この観点で、本研究者の所属する施設（埼玉県立小児医療センター）では、医療機関で行う疾患集団外来に取り組んできた。遺伝外来に通院中の家族を対象として、疾患の概説（原因、遺伝性、自然歴、トピック）を講演の形で情報提供し、質疑応答と家族や関係者間での自由な意見交換を行うもので、今までに30近くの疾患をとりあげている（繰り返し継続的に開催している疾患も多い）。家族へのアンケートでは9割以上が参加してよかったと回答し、その理由として情報が得られたこと、心理的サポートになったというものが多かった。我々は、診断告知された家族のその後の不安と孤独が医療者の想像以上に深刻であり、集団外来は貴重なピアカウンセリングの効果ももたらしていることを経験として学んでいる。参加家族は数家族から数十家族と疾患によって幅広い。平成22年度は2家族の参加という最小人数の外来も経験した。疾患の診断告知を受け、その後も医療ケアを継続して受けていく医療機関でこのような集団

外来の場が設定されれば、患者・家族は安心して参加しやすいと考えられる。ちなみに、平成22年度に埼玉県立小児医療センターで開催した疾患集団外来実績は、第1回スミスマゲニス症候群外来（参加家族2家族）、第1回7qモノソミー外来（5家族；2家族は石川県から参加）、第2回コストロ症候群外来（7家族）、第1回9pトリソミー外来（4家族）、第1回12pトリソミー外来（4家族）、第5回ソトス症候群外来（11家族）、第6回カブキ症候群外来（22家族；愛知県2家族、宮城県1家族）、第6回ウィリアムス症候群外来（19家族）である。自立的な患者・家族会が設立され軌道に乗るまでは、医療機関が支援を行って集団外来を進めることは意義があると考えられる。エマヌエル症候群でも、本症の患者・家族会がない日本の現状においては、本研究の一環として、研究班が患者・家族会の開催をサポートする意義は高いと思われる。

E. 結論

染色体構造異常の保因者診断は診断された者に様々な心理社会的な影響を及ぼしていた。配偶者や両親など周囲の者の理解と支援が保因者の心理的安定に鍵となっていた。また遺伝性疾患（特に稀少疾患）と診断された患者・家族の支援には患者・家族会の役割が重要である。本研究班の活動の一環としてエマヌエル症候群患者家族会を開催して患者・家族が疾患の情報を得るとともに互いの交流を推進することができれば大変有意義であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
未発表
2. 学会発表

未発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし.

文献

大橋博文、清水健司、小島美佐子（2008）遺
伝相談事業・ダウン症候群総合支援（DK）外
来. 埼小医セ誌 24 : 22

雑誌 (研究代表者)

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|----------------------------|--------|----------|------|
| Ohye T, Inagaki H, Kogo H, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Macville M, Medne L, Zackai EH, Emanuel BS, Kurahashi H. | Paternal origin of the <i>de novo</i> constitutional t(11;22)(q23;q11). | Eur J Hum Genet | 18(7) | 783-7 | 2010 |
| Tong M, Kato T, Yamada K, Inagaki H, Kogo H, Ohye T, Tsutsumi M, Wang J, Emanuel BS, Kurahashi H. | Polymorphisms of the 22q11.2 breakpoint region influence the frequency of <i>de novo</i> constitutional t(11;22)s in sperm. | Hum Mol Genet | 19(13) | 2630-7 | 2010 |
| Sheridan MB, Kato T, Haldeman-Englert C, Jalali GR, Milunsky JM, Zou Y, Klaes R, Gimelli S, Gemmill RM, Drabkin HA, Hacker AM, Brown J, Tomkins D, Shaikh TH, Kurahashi H, Zackai EH, Emanuel BS. | A new palindrome-mediated recurrent translocation with 3:1 meiotic non-disjunction: the t(8;22)(q24.13; q11.21). | Am J Hum Genet | 87(2) | 209-18 | 2010 |
| Kurahashi H, Inagaki H, Kogo H, Ohye T, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Emanuel BS. | The constitutional t(11;22): implications for a novel mechanism responsible for gross chromosomal rearrangement. | Clin Genet | 78(4) | 299-309 | 2010 |
| Kogo H, Kowa-Sugiyama H, Yamada K, Bolor H, Tsutsumi M, Ohye T, Inagaki H, Taniguchi M, Toda T, Kurahashi H. | Screening of genes involved in chromosome segregation during meiosis I: towards the identification of genes responsible for infertility in humans. | J Hum Genet | 55(5) | 293-9 | 2010 |
| Nishiyama S, Kishi T, Kato T, Suzuki M, Nishizawa H, Pryor-Koishi K, Sawada T, Nishiyama Y, Iwata N, Udagawa Y, Kurahashi H. | CD9 gene variations are not associated with female infertility in humans. | Gynecol Obstet Invest | 69(2) | 116-21 | 2010 |
| Nishizawa H, Kato T, Ohta S, Nishiyama S, Pryor-Koishi K, Suzuki M, Tsutsumi M, Inagaki H, Kurahashi H, Udagawa Y. | Genetic variation in the indoleamine 2,3-dioxygenase gene in pre-eclampsia. | Am J Reprod Immunol | 64(1) | 68-76 | 2010 |
| Nishizawa H, Kurahashi H. | Genetic variation in the indoleamine 2,3-dioxygenase gene in pre-eclampsia (Reply). | Am J Reprod Immunol | 64(5) | 317 | 2010 |
| Nagao S, Morita M, Kugita M, Yoshihara D, Yamaguchi T, Kurahashi H, Calvert JP, Wallace DP. | Polycystic kidney disease in Han:SPRD Cy rats is associated with elevated expression and mislocalization of SamCystin. | Am J Physiol Renal Physiol | 299(5) | F1078-86 | 2010 |
| Ichino M, Kusaka M, Kuroyanagi Y, Mori T, Morooka M, Sasaki H, Shiroki R, Shishido S, Kurahashi H, Hoshinaga K | Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a potential non-invasive marker for renal scarring in patients with vesicoureteral reflux | J Urol | 183(5) | 2001-7 | 2010 |

| | | | | | |
|--|---|-------------------------------|----------|---------|------|
| Kusaka M, Kuroyanagi Y, Ichino M, Sasaki H, Maruyama T, Hayakawa K, Shiroki R, Sugitani A, Kurahashi H, Hoshinaga K. | Serum tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) predicts organ recovery from delayed graft function after kidney transplantation from donors after cardiac death. | Cell Transplant | 19 | 723-9 | 2010 |
| Inoue Y, Mori T, Sakurai A, Mitani Y, Toyoda Y, Ishikawa T, Hayashizaki Y, Yoshimura Y, Kurahashi H, Sakai Y. | Correlation of axillary osmidrosis to a SNP in the ABCC11 gene determined by the smart-amplification process (SMAP). | J Plast Reconstr Aesthet Surg | 63 | 1369-74 | 2010 |
| Ohtsuki M, Morimoto S, Izawa H, Ismail TF, Ishibashi-Ueda H, Kato Y, Horii T, Isomura T, Suma H, Nomura M, Hishida H, Kurahashi H, Ozaki Y. | Angiotensin converting enzyme 2 gene expression increased compensatory for left ventricular remodeling in patients with end-stage heart failure. | Int J Cardiol | 145 | 333-4 | 2010 |
| Miyamura H, Nishizawa H, Ota S, Suzuki M, Inagaki A, Egusa H, Nishiyama S, Kato T, Pryor-Koishi K, Nakanishi I, Fujita T, Imayoshi Y, Markoff A, Yanagihara I, Udagawa Y, Kurahashi H. | Polymorphism in annexin A5 gene promoter in Japanese women with recurrent pregnancy loss. | Mol Hum Reprod | In press | | 2011 |
| Nishiyama S, Kishi T, Kato T, Suzuki M, Bolor H, Udagawa Y, Kurahashi H. | A rare <i>synaptonemal complex protein 3</i> gene variant is associated with unexplained female infertility. | Mol Hum Reprod | In press | | 2011 |
| Kugita M, Nishii K, Morita M, Yoshihara D, Kowa-Sugiyama H, Yamada K, Yamaguchi T, Wallace DP, Calvet JP, Kurahashi H, Nagao S. | Global gene expression profiling in early-stage polycystic kidney disease in the Han:SPRD Cyst rat identifies a role for RXR signaling. | Am J Physiol Renal Physiol | In press | | 2011 |
| Yoshihara D, Kurahashi H, Morita M, Kugita M, Hikiuchi Y, Aukema HM, Yamaguchi T, Calvet JP, Wallace DP, Nagao S. | PPAR- γ agonist ameliorates kidney and liver disease in an orthologous rat model of human autosomal recessive polycystic kidney disease. | Am J Physiol Renal Physiol | In press | | 2011 |
| 大江瑞恵、倉橋浩樹 | エマヌエル症候群の臨床像と遺伝 | 小児科 | 54 | 443-450 | 2010 |
| 大江瑞恵、Livija Medne, Beverly S. Emanuel、倉橋浩樹 | 絨毛検査で偶然見つかかり切断点の解析を必要とした胎児t(11;22)新生転座 | 日本遺伝カウンセリング学会誌 | 33 | 169-173 | 2010 |
| 大江瑞恵、倉橋浩樹 | 生殖細胞系列の細胞分裂-体細胞分裂と減数分裂の違い | 遺伝カウンセリングハンドブック | 印刷中 | | 2011 |

雑誌 (研究分担者)

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|----------------------------|----------|----------|------|
| Yanagihara I, Nakahira K, Yamane T, Kaieda S, Mayanagi K, Hamada D, Fukui T, Ohnishi K, Kajiyama S, Shimizu T, Sato M, Ikegami T, Ikeguchi M, Honda T, Hashimoto H | Structure and functional characterization of <i>Vibrio parahaemolyticus</i> thermostable direct hemolysin (TDH) | J Biol Chem | 285(21) | 16267-74 | 2010 |
| Hamada D, Hamaguchi M, Suzuki-N K, Sakata I, Yanagihara I | Intrinsically Less-ordered effectors from Pathogenic Gram-negative Bacteria: A case for EspB from Enterohaemorrhagic and Enteropathogenic <i>Escherichia coli</i> | FEBS J | 277(11) | 2409-15 | 2010 |
| Nishihara M, Sonoda M, Matsunami K, Yanagihara K, Yonemoto N, Ida S, Namba F, Shimomura I, Yanagihara I, Waguri M. | Birth length is a predictor of adiponectin levels in Japanese young children | J Pediatr Endocrinol Metab | 23 | 913-20 | 2010 |
| Namba F, Hasegawa T, Nakayama M, Hamanaka T, Yamashita T, Nakahira K, Kimoto A, Nozaki M, Nishihara M, Mimura K, Yamada M, Kitajima H, Suehara N, Yanagihara I. | Placental features of chorioamnionitis colonized with <i>Ureaplasma</i> species in preterm delivery. | Pediatr Res | 67(2) | 166-72 | 2010 |
| Nishihara M, Yamada M, Nozaki M, Nakahira K, Yanagihara I. | Transcriptional regulation of the human establishment of cohesion 1 homolog 2 gene. | Biochem Biophys Res Commun | 393 (1) | 111-7 | 2010 |
| Ohnishi K, Nakahira K, Unzai S, Mayanagi K, Hashimoto H, Honda T, Yanagihara I. | Relationship between heat-induced fibrillogenicity and hemolytic activity of thermostable direct hemolysin and a related hemolysin of <i>Vibrio parahaemolyticus</i> | FEMS Microbiology letters | In press | - | 2011 |
| Nozaki M, Wakae K, Tamaki N, Sakamoto S, Ohnishi K, Uejima T, Minato N, Yanagihara I, Agata Y | Regulation of T Cell Receptor Vg2 Gene Rearrangement by the Helix-Loop-Helix Protein, E2A. | Int Immunol | In press | - | 2011 |
| 橋本博、山根努、池口満徳、中平久美子、柳原格 | 腸炎ビブリオが産生する耐熱性溶血毒TDHの構造と機能 | 日本結晶学会誌 | In press | - | 2011 |
| 菅井裕行、金森光紀 | エマヌエル症候群児に対するコミュニケーション支援の試み | 宮城教育大学特別支援教育総合研究センター研究紀要 | 5 | 40-54 | 2010 |

| | | | | | |
|---|---|----------------------|-------------|---------------|------|
| Kosho T, Miyake N, Hata mochi A, Takahashi J, Kat o H, Miyahara T, Igawa Y, Yasui H, Ishida T, Ono K, Kosuda T, Inoue A, K ohyama M, Hattori T, Oha shi H, Nishimura G, Kawa mura R, Wakui K, Fukushi ma Y, Matsumoto N. | A new Ehlers-Danlos syndrome with craniofacial characteristics, multiple congenital contractures, progressive joint and skin laxity, and multisystem fragility-related manifestations. | Am J Med G enet A | 152A (6) | 1333-1 346 | 2010 |
| Kobayashi T, Aoki Y, Niih ori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohat a T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillessen- Kaesbach G, Wieczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, M atsubara Y. | Molecular and clinical analysis o f RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphoryl ation of serine 259 as the essent ial mechanism for mutant activat ion. | Hum Mutat | 31 (3) | 284-29 4 | 2010 |
| Miyake N, Kosho T, Mizu moto S, Furuichi T, Hatam ochi A, Nagashima Y, Arai E, Takahashi K, Kawamur a R, Wakui K, Takahashi J, Kato H, Yasui H, Ishida T, Ohashi H, Nishimura G, Shiina M, Saito H, Ts urusaki Y, Doi H, Fukushi ma Y, Ikegawa S, Yamada S, Sugahara K, Matsumot o N. | Loss-of-function mutations of C HST14 in a new type of Ehlers- Danlos syndrome. | Hum Mutat | 31 (8) | 966-97 4 | 2010 |
| Dai J, Kim OH, Cho TJ, Schmidt-Rimpler M, Tonok i H, Takikawa K, Haga N, Miyoshi K, Kitoh H, Yoo WJ, Choi IH, Song HR, J in DK, Kim HT, Kamasaki H, Bianchi P, Grigelionien e G, Nampoothiri S, Minag awa M, Miyagawa SI, Fuk ao T, Marcelis C, Jansweij er MC, Hennekam RC, Be deschi F, Mustonen A, Jian g Q, Ohashi H, Furuichi T, Unger S, Zabel B, Laus ch E, Superti-Furga A, Nis himura G, Ikegawa S. | Novel and recurrent TRPV4 mut ations and their association with distinct phenotypes within the TRPV4 dysplasia family. | J Med Genet | 47(1 0) | 704-9 | 2010 |
| Shimizu R, Saito R, Hoshi no K, Ogawa K, Negishi T, Nishimura J, Mitsui N, Osawa M, Ohashi H. | Severe Peters Plus syndrome-like phenotype with anterior eye sta m phyloma and hypoplastic left he art syndrome: proposal of a new syndrome. | Congenit Ano m | 50 (3) | 197-19 9 | 2010 |

| | | | | | |
|--|--|-------------------|----------|-------|------|
| Komatsuzaki S, Aoki Y, Niihori T, Okamoto N, Hennekam RC, Hopman S, Ohashi H, Mizuno S, Watanabe Y, Kamasaki H, Kondo I, Moriyama N, Kurosawa K, Kawame H, Okuyama R, Imaizumi M, Rikiishi T, Tsuchiya S, Kure S, Matsubara Y. | Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies. | J Hum Genet | 55(12) | 801-9 | 2010 |
| Furuichi T, Dai J, Cho TJ, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Baynam G, Nagai T, Miyake N, Matsumoto N, Ohashi H, Unger S, Superti-Furga A, Kim OH, Nishimura G, Ikegawa S. | CANT1 mutation is also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant. | J Med Genet | 48(1) | 32-7 | 2010 |
| Matsumoto Y, Miyamoto T, Sakamoto H, Izumi H, Nakazawa Y, Ogi T, Tahara H, Oku S, Hiramoto A, Shiiki T, Fujisawa Y, Ohashi H, Sakemi Y, Matsuura S. | Two unrelated patients with MR E11A mutations and Nijmegen breakage syndrome-like severe microcephaly. | DNA Repair (Amst) | In press | - | 2011 |

ARTICLE

Paternal origin of the *de novo* constitutional t(11;22)(q23;q11)

Tamae Ohye¹, Hidehito Inagaki¹, Hiroshi Kogo¹, Makiko Tsutsumi¹, Takema Kato¹, Maoqing Tong¹, Merrylyn VE Macville², Livija Medne³, Elaine H Zackai³, Beverly S Emanuel^{3,4} and Hiroki Kurahashi^{*,1}

The constitutional t(11;22)(q23;q11) is a well-known recurrent non-Robertsonian translocation in humans. Although translocations generally occur in a random fashion, the break points of t(11;22)s are concentrated within several hundred base pairs on 11q23 and 22q11. These regions are characterized by palindromic AT-rich repeats (PATRRs), which appear to be responsible for the genomic instability. Translocation-specific PCR detects *de novo* t(11;22)s in sperm from healthy males at a frequency of 1/10⁴–10⁵, but never in lymphoblasts, fibroblasts or other human somatic cell lines. This suggests that the generation of t(11;22) rearrangement is linked to gametogenesis, although female germ cells have not been tested. Here, we have studied eight cases of *de novo* t(11;22) to determine the parental origin of the translocation using the polymorphisms on the relevant PATRRs. All of the eight translocations were found to be of paternal origin. This result implicates a possible novel mechanism of sperm-specific generation of palindrome-mediated chromosomal translocations.

European Journal of Human Genetics (2010) 18, 783–787; doi:10.1038/ejhg.2010.20; published online 24 February 2010

Keywords: recurrent non-Robertsonian translocation; parental origin; germ cells

INTRODUCTION

The constitutional t(11;22)(q23;q11) is a well-known recurrent non-Robertsonian translocation in humans. Carriers of this balanced translocation usually have no clinical symptoms and are often identified after chromosomal malsegregation resulting in the birth of offspring with an unbalanced form of the translocation. The unbalanced individuals have a distinctive phenotype called Emanuel syndrome [MIM 609029], that consists of severe mental retardation, preauricular tag or sinus, ear anomaly, cleft or high-arched palate, micrognathia, heart defects and genital abnormalities in the male.^{1,2} Most constitutional translocations generally occur in a random fashion. However, the break points of t(11;22)s are concentrated within several hundred base pairs on 11q23 and 22q11, which are characterized by palindromic AT-rich repeats (PATRRs).^{3–7} Recently, molecular cloning of various translocation break points has shown similar palindromic sequences on other chromosomes, such as 17q11, 4q35.1, 1p21.2 and 8q24.1.^{8–11} It has been acknowledged that palindrome-mediated genomic instability contributes to a diversity of genomic rearrangements including not only translocations, but also deletions and gene amplification.^{12,13} Palindromic sequences have the potential to form stem-loop (hairpin or cruciform) structures by intrastrand base pairing in the single-stranded DNA. Thus, we proposed that such unusual DNA secondary structures give rise to genomic instability that leads to the recurrent translocation.^{14,15}

As all of the t(11;22) break points are located in a small region within both the PATRR11 (~450 bp) and the PATRR22 (~595 bp), we established a PCR detection system for translocation-derivative chromosomes.¹⁶ Using this PCR system, *de novo* t(11;22)s are detected in sperm from healthy males at a frequency of 1/10⁴–10⁵, but never in

lymphoblasts, fibroblasts or other human somatic cell lines^{17,18}, suggesting that the generation of a t(11;22) is linked to meiosis. However, female germ cells have not been tested because the number of human oocytes that can be examined is limited. To investigate whether the translocation is meiosis-specific or male germ cell-specific, we attempted to determine the parental origin of *de novo* t(11;22) cases.

MATERIALS AND METHODS

Samples

Samples were collected from cases with *de novo* constitutional t(11;22)s and their parents after obtaining written informed consent. Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples, chorionic villus or amniotic fluid samples and saliva samples. The study was approved by the Ethical Review Board for Human Genome Studies at Fujita Health University.

DNA analysis

Translocation-specific PCR was performed as previously described.¹⁶ The primer sets were designed on both sides of the PATRR on chromosomes 11 and 22 (Figure 1a). We directly sequenced the PCR products on the ABI Prism 3100 Genetic Analyzer.

Amplification of PATRR11 and PATRR22 was also performed as previously described.^{7,16} The PCR primers were as follows; 199F 5'-GAGAGTAAAGAA ATAGTTTCAGAAAGG-3' and 190R 5'-CCACAGACTCATTTCATGGAACC-3' for PATRR11, -469F 5'-CCATATGCAGTTATAAATATGTTTCATGATTAT-3' and +440R 5'-ACAAGTAAACAGGTTTTCAAAGCT-3' for PATRR22. The PCR condition was to heat at 94°C 2 min, 30 cycles of 10 s of 98°C and 10 min of 60°C. Each PCR product containing the PATRR was cloned into the plasmid vector, pT7Blue (Novagen, Madison, WI, USA), and then sequenced. We used the SURE strain (Stratagene, La Jolla, CA, USA) to maintain the highly unstable PATRR insert.

¹Division of Molecular Genetics, Institute for Comprehensive Medical Science, Fujita Health University, Toyoake, Aichi, Japan; ²Division of Clinical Genetics, University of Hospital Maastricht, Maastricht, Netherlands; ³Division of Human Genetics, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA; ⁴Department of Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA, USA

*Correspondence: Professor H Kurahashi, Division of Molecular Genetics, Institute for Comprehensive Medical Science, Fujita Health University, 1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi, 470-1192, Japan. Tel: +81 562 93 9391; Fax: +81 562 93 8831; E-mail: kura@fujita-hu.ac.jp

Received 30 September 2009; revised 7 January 2010; accepted 19 January 2010; published online 24 February 2010

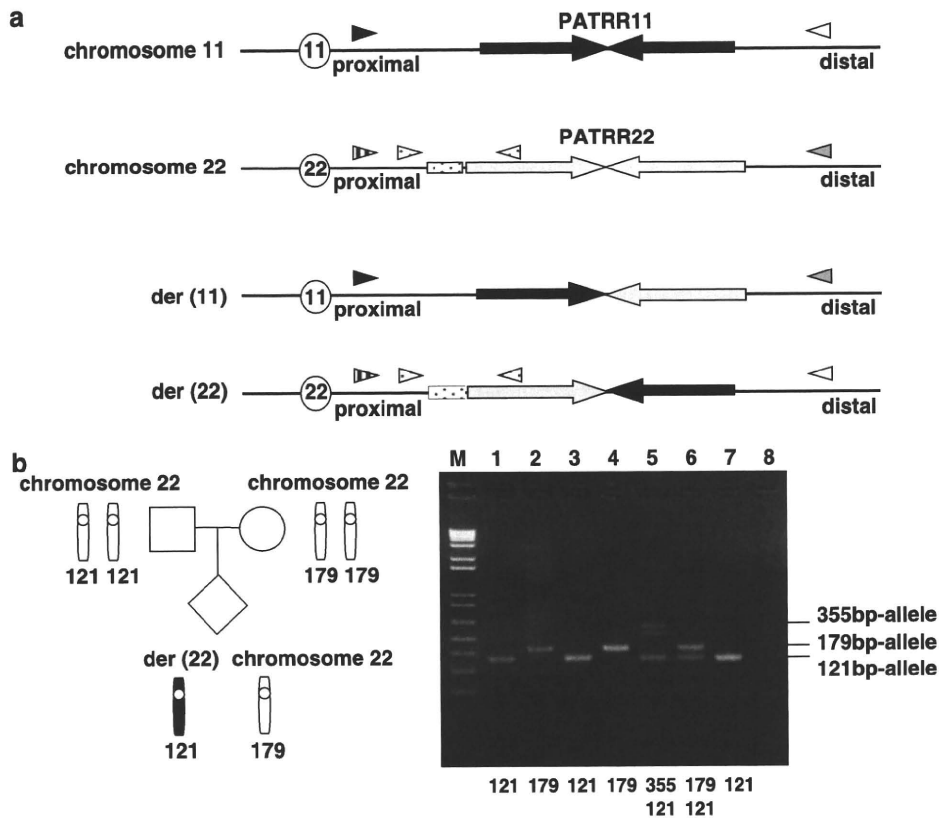


Figure 1 The PCR system to determine the allele type of the translocated or normal chromosomes. (a) Translocation-specific PCR. Black arrows indicate each proximal and distal unit of the PATRR11, whereas light gray arrows depict the PATRR22. The PCR primers are indicated as arrowheads. The PATRRs on the normal chromosomes were amplified with a PATRR11-specific primer set (black and white arrowheads) or that for PATRR22 (vertical-striped and gray arrowheads). Translocations can be detected using one primer flanking the PATRR11 (black or white arrowheads) and one primer flanking the PATRR22 (vertical-striped or gray arrowheads). Stippled boxes indicate the AT-rich regions flanking the PATRR22. To determine the size of the AT-rich region, we performed nested PCR. The first PCR amplified the PATRR22 or der(22) breakpoint region using specific-primer sets, respectively. Next, internal primers (stippled arrowheads) were used to amplify the AT-rich regions flanking the PATRR22. (b) Determination of the parental origin in family 6. PCR was performed to amplify the AT-rich region adjacent to the PATRR22. The figure shows the ideograms for the normal chromosome 22, and the der(22). M: 1 kb Plus size marker, lane 1: the der(22) of the translocation carrier, lane 2: chromosome 22 of the carrier, lane 3: father, lane 4: mother, lane 5: heterozygote for the 355 bp- and 121 bp-alleles 6: heterozygote for the 179 bp- and 121 bp-alleles, 7: homozygote for the 121 bp-alleles, 8: no DNA. The additional band observed in lane 5 originates from the heteroduplex. Allele type of the der(22) of the carrier corresponds to the paternal type, and that of the PATRR22 of the normal homolog to the maternal type.

We determined the genotype of the size polymorphism at the AT-rich region adjacent to the PATRR22 by PCR.⁷ The PCR primer sets were as follows; 22a 5'-CCCAGTGTAATTGGGATTCAG-3' and Rev-22c 5'-CAGTAGTATGGATC CGTTGGAGG-3'. Three different length PCR (355 bp-, 179 bp- and 121 bp-allele) products can be identified. We determined the allele type of the der(22) and PATRR22 separately by means of a nested PCR (Figure 1a).

RESULTS

We studied eight carriers of *de novo* t(11;22)s and their parents. All t(11;22) carriers were diagnosed by standard karyotyping followed by fluorescence *in situ* hybridization with appropriate probes. The testing of their parents provided the information that the translocation was *de novo* in origin, which was also confirmed by translocation-specific PCR.

To examine parental origin of the translocated chromosomes, the PATRRs and flanking regions on chromosome 11, 22, der(11) and der(22) were amplified by PCR and the nucleotide sequences were determined¹⁶ (Figure 1a). The highly polymorphic nature of the PATRRs allows one to distinguish between alleles of the translocated and normal chromosomes in the t(11;22) carrier and permitted us to analyze the segregation of the rearranged parental homologs.

In family 1, the allele type of both the proximal part of the PATRR11 on the der(11) and the distal part of the PATRR11 on the der(22) of the translocation carrier corresponded with either of the normal PATRR11s of the father but with neither of the mother (Figure 2 and Supplementary Table 1). On the other hand, the PATRR11 on the normal chromosome 11 of the carrier corresponded with that of the mother but not with that of the father. These results clearly indicate that the translocated chromosomes are of paternal origin. Similarly, the PATRR11 on the der(11) and the der(22) of the translocation carrier in family 2 corresponded with one of the PATRR11s of the father but with neither of the mother. The PATRR11 on the normal chromosome 11 of the carrier was entirely deleted. The mother, but not the father, was found to carry this deleted allele, indicating that the translocated chromosomes are also of paternal origin.

In family 3, the PATRR11 on the der(11) and the der(22) of the translocation carrier corresponded with one of the PATRR11s of the father but with neither of the mother. Although the PATRR11 on the normal chromosome 11 of the carrier was not determined, the results indicate that the translocated chromosomes are also of paternal

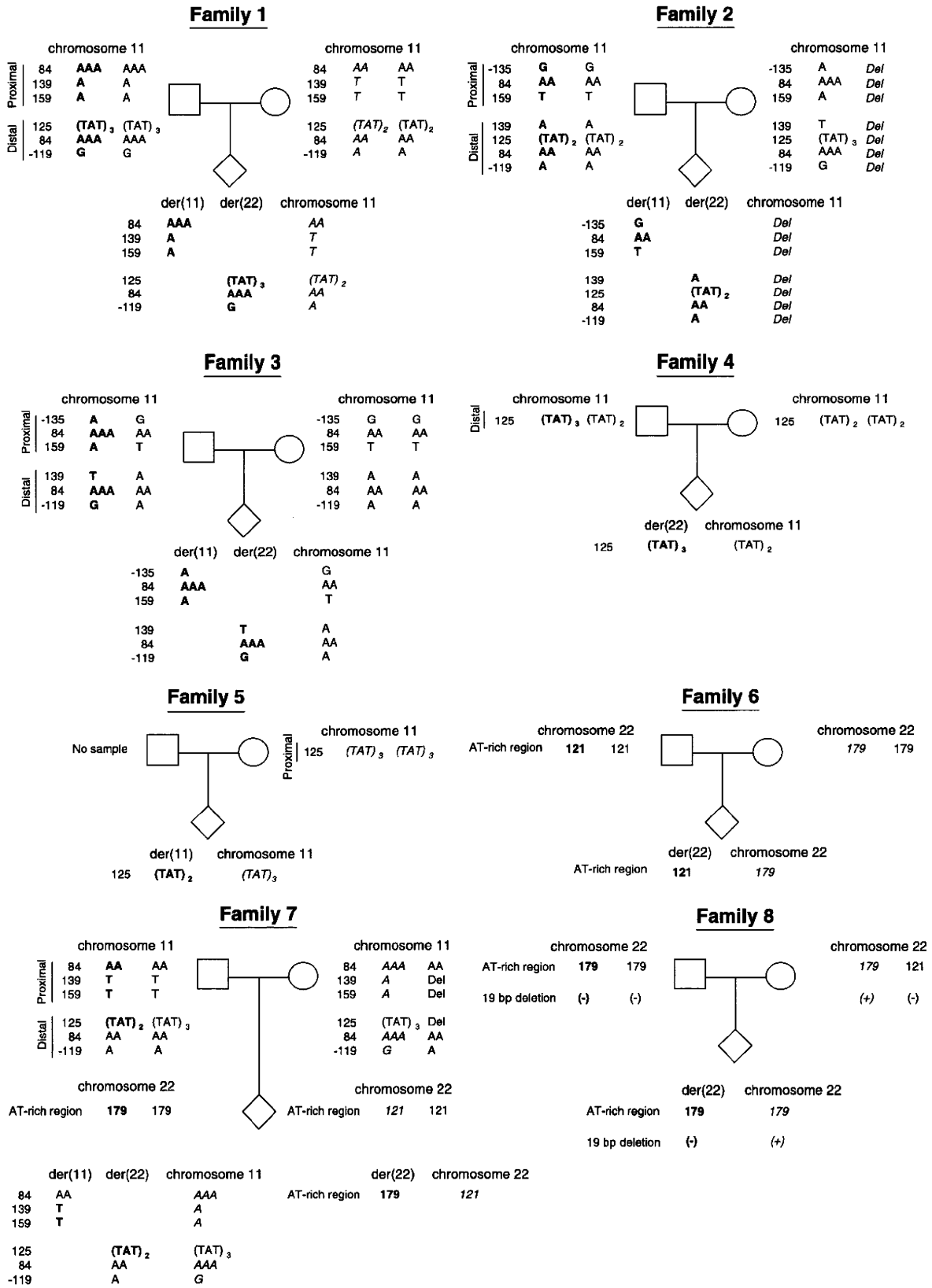


Figure 2 Summary of results for the eight families. Only informative polymorphisms to determine the parental origins were shown. Bold and italic indicate the definitive polymorphisms of paternal and maternal origin, respectively. Numbers at the left indicate the nucleotide positions from the starting point of the PATRR11. In Families 3, 6 and 7, samples from translocation carriers were obtained prenatally from chorionic villi or amniotic fluid. Family 1 was reported previously in Macville *et al.*²⁸, whereas families 4 and 8 were reported previously in Kurahashi *et al.*¹⁶

origin. In family 4, although the allele type of the proximal part of the PATRR11 was not informative among the family members, the distal part of the PATRR11 on the der(22) of the carrier corresponded with the one in the father, not with the mother. In family 5, we did not obtain a genomic DNA sample from the father. However, the proximal sequence of the PATRR11 on the der(11) corresponded with neither of the maternal PATRR11s, one of which corresponded with the carrier's normal PATRR11 on chromosome 11, suggesting that the translocation was also of paternal origin.

Two cases (family 6 and 8), whose allele types of the PATRR11 were not informative, were analyzed for the segregation of the PATRR22, instead. Because of the difficulties in sequencing the PATRR22, we used the size polymorphism of the AT-rich region adjacent to the proximal side of the PATRR22⁷ (Figure 1a). In family 6, the proband carried the 121 bp-allele on the der(22) and the 179 bp-allele on the normal chromosome 22, respectively. The father was found to be a homozygote for the 121 bp-allele, whereas the mother was homozygous for the 179 bp-allele, indicating that the translocated chromosome of the carrier was derived from the father (Figure 1b, 2 and Supplementary Table 2). Similarly, the proband in family 7 was found to carry the 179 bp-allele on the der(22) that was derived from the father. In addition, the information of the PATRR11 also supported the paternal origin in this case (Supplementary Table 1).

In family 8, because even the genotyping of the flanking polymorphism was not informative, we finally performed sequence analysis of the PATRR22. The PATRR22 on the der(11) of the translocation carrier corresponded with one of the PATRR22s on the father but with neither of the mother. The PATRR22 on the normal chromosome 22 of the carrier harbored a small deletion at the center of the PATRR22. The mother, but not father, was also found to carry the deleted PATRR22, indicating that the translocated chromosomes are also of paternal origin (Figure 2 and Supplementary Table 3).

All eight of the translocations were found to be of paternal origin. The difference in paternal origin was significant (Fisher's exact test, $P=0.00016$). The break points of the eight families were within both the PATRRs but not identical to each other. Thus, we concluded that the paternal origin of *de novo* t(11;22) in these families can be applicable to other cases of t(11;22).

DISCUSSION

It is well documented that *de novo* numerical chromosomal abnormalities are preferentially of maternal origin, whereas structural abnormalities arise predominately in paternal germ cells.^{19,20} One exception to this generalization is the Robertsonian translocation. Although it is one of the best known non-random constitutional translocations, ~95% of *de novo* Robertsonian translocation cases originate in maternal germ cells.²¹ An oogenesis-specific mechanism has been assumed for Robertsonian translocations. The centromeres of acrocentric chromosomes are brought in close proximity during formation of the nucleolar organizer regions during the prolonged prophase of female meiosis I. Thus, homologous recombination between centromeric repetitive regions may be involved in the generation of Robertsonian translocations. The t(11;22)(q23;q11) is another example of a recurrent constitutional translocation in humans. Despite the similarity between the two PATRRs with regard to AT-richness, no substantial homology is observed between the PATRR11 and the PATRR22.⁷ Thus, homologous recombination does not appear to be responsible for the t(11;22). In this study, all eight of the *de novo* t(11;22)s were found to be exclusively of paternal origin. Our result implicates a novel mechanism for sperm-specific generation of the t(11;22).

One way to account for this observation is the difference in the number of cell divisions between spermatogenesis and oogenesis. The number of cell divisions in oogenesis is relatively constant with approximately 22 divisions throughout the female lifetime. In contrast, spermatogenesis reaches roughly 150 divisions by the age of 20 years, with a linear increase of about 23 cell divisions per year. There is a positive relationship between paternal age and *de novo* gene mutations by replication errors.²² The genomic instability of palindromic DNA appears to be primarily mediated by stalling of the DNA replication fork at a region that forms a hairpin DNA structure.²³ The secondary structure-mediated replication errors during the numerous cell divisions in pre-meiotic spermatogenic cells might contribute to male-specific formation of *de novo* t(11;22)s. Indeed, a positive relationship between paternal age and *de novo* occurrence of non-recurrent translocation has been reported,²⁴ although such a relationship has not been observed for t(11;22).²⁵

On the other hand, experimental data suggest that a replication-independent DNA cruciform can potentially be a target for a structure-specific nuclease and contribute to palindrome-mediated translocations in humans.²⁶ Cruciform extrusion is energetically prohibited in genomic DNA under standard conditions, because sufficient negative supercoiling is a prerequisite for the formation of a cruciform DNA structure.²⁷ However, successive transitions of chromatin components from histones to protamines might cause dynamic changes in DNA superhelicity. DNA dissociation from histones may involve accumulation of free negative supercoiling that potentially induces cruciform extrusion at the PATRR leading to male-specific formation of *de novo* t(11;22)s. Thus, conformational changes of the DNA during chromatin remodeling in post-meiotic stages of spermatogenesis might also account for the general fact that structural chromosomal aberrations predominantly originate in paternal gametogenesis. This work implicates a possible novel mechanism of sperm-specific generation of palindrome-mediated chromosomal translocations in humans.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by grant-in-aids for Scientific Research, from the Ministry of Health, Labour and Welfare and the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (19590322 and 21590346 to TO, 21390101 to HK), and CA39926 from the National Institutes of Health, USA as well as funds from the Charles EH Upham chair of Pediatrics (BSE).

WEB RESOURCES

The URLs for data presented herein are as follows:

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>

- 1 Fraccaro M, Lindsten J, Ford CE *et al*: The 11q;22q translocation: a European collaborative analysis of 43 cases. *Hum Genet* 1980; **56**: 21–51.
- 2 Zackai EH, Emanuel BS: Site-specific reciprocal translocation, t(11;22)(q23;q11), in several unrelated families with 3:1 meiotic disjunction. *Am J Med Genet* 1980; **7**: 507–521.
- 3 Kurahashi H, Shaikh TH, Hu P *et al*: Regions of genomic instability on 22q11 and 11q23 as the etiology for the recurrent constitutional t(11;22). *Hum Mol Genet* 2000; **9**: 1665–1670.
- 4 Kurahashi H, Emanuel BS: Long AT-rich palindromes and the constitutional t(11;22) breakpoint. *Hum Mol Genet* 2001; **10**: 2605–2617.
- 5 Edelmann L, Spiteri E, Koren K *et al*: AT-rich palindromes mediate the constitutional t(11;22) translocation. *Am J Hum Genet* 2001; **68**: 1–13.
- 6 Tapia-Paez I, Kost-Alimova M, Hu P *et al*: The position of t(11;22)(q23;q11) constitutional translocation breakpoint is conserved among its carriers. *Hum Genet* 2001; **109**: 167–177.