

高年齢婦人の妊娠による心身障害 発生の防止対策に関する研究 (分担研究報告書)

北海道大学医学部産科婦人科学教室

一 戸 喜兵衛

研究目的

今年度報告の業績を大別すると、ひとつは高令妊婦における染色体異常妊娠の増加と、そのうちにも異常に一定の傾向をみるという知見。またひとつはかかる先天異常の多発は加齢上の生殖生理の何と関連しておこるか、基礎的に追求したものである。

研究経過ならびに結果

(1) 母親の高令化と染色体異常児

高令妊娠で流産徴候を全くみとめずに、母性保護の立場から、妊娠早期(妊娠12週以前)において人工妊娠中絶をうけた胎児資料を基に、染色体異常の発生傾向を検討したものである。35才以上の初期妊娠の資料は北大(314例)、広島大(242例)、福島医大(10例)の計556例が核型分析に成功したものである。

これらの研究で、一般的に強く指摘できたことは、母親が35才以上では加齢につれ、染色体異常の発生増加は、甚だしいものになっていくことである。すなわち、35～39才群では21/318(6.6%)とすでに上昇の徴しをみとめ40才を越えると24/248(9.7%)と、さらに著しい増加($P < 0.02$)がみられた。また、45才以上の妊婦では北大の成績から4/15(26.7%)と甚だしい増加傾向がうかがわれた。

また、これらの35才以上の高令母体にみられる染色体異常児の特徴は、卵子染色体の不分離に基づくであろう trisomy がきわめて多い点である。北大での高令母体からの全異常の約85%が trisomy であった。

なお、高令母体にみられる胎児の性染色体から

みた北大での性比については、40～44才では65:75、45才以上が6:5と、とりあげるべき傾向はなかった。

北大(146例)、広島大(155例)から Down 症児と母令についての301症例の調査がある。母親が35才を越えると全国(厚生省)の母親の年令と分娩頻度値(%)に比較して、35～39才で3倍以上、40～44才で1.1倍以上、45才以上で1.5倍と加齢とともに高頻度で多発する可能性がうかがわれた。なお、広島大では転座、モザイク群は9.7%であるが、母親が35才以上では、これを認めず、すべてG-trisomyであるという。

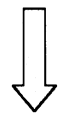
一昨年末、本班において一般妊娠に対する奇胎発生頻度(%)は、34才以前では約0.2%前後であるのに対し、40～44才では0.5%、45～49才では5.3%、さらに50才以上では約6.7%と、加齢により甚だしい上昇がみられるという事実とともに、染色体上から奇胎の正常2倍体染色体で、全例性染色体がXXを示すという2大特徴が報告されてきた。しかし、最近になり培養奇胎染色体をQ-バンドで分染法を行ない、3, 13～15, 21, 22番目の6対がもつ個体特有の変異(多形現象)をマーカーとし、奇胎妊娠の由来を追求した結果、これらの異常な特徴を統一し止揚する事実が明らかとされた。すなわち、6症例においてマーカー染色体の多型をしらべたが、奇胎の両親では6対の相同染色体のうち、少なくとも1対はヘテロの多型が示されるが奇胎では凡てホモの多型である。しかも奇胎のマーカー染色体の変異と同型のは、母親の対応する相同染色体中には全くなく、父親の相同染色体の一方のみ

に同型をみとめる事実が明らかになった。したがって奇胎の発生は雄性発生 (Androgenesis) によるもので、受精卵の雌性前核が除去されるか不活性化して雄性前核のみで発生が進行する現象であることが明らかとされた。この雄性発生では性染色体構成は XX と Y Y が半々になるはずであるが、生命の維持に重要な遺伝子をもつ X 染色体を全く持たぬ個体は、受精後早々に死滅するので、これによって奇胎の性染色体が XX である事実もよく説明され得た。また、この雄性発生成立のための要因としては当然、卵子の異常が考えられ、雄性発生が加齢とともに、甚だしく多くなる事実とともに、加齢による異常妊娠のもつ障害に新見を加えた。

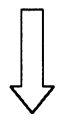
(2) 高年齢婦人の卵巣に関する研究

母親の高齢化に伴って先天異常児の出生が急激に増加する現象が最近注目をあびてきたが、本班ではその原因が個体の老化の如何なる因子と結びついて考えるべきか、基礎的究明がなされた。慶大では高年齢婦人の卵巣の微細形態学的特徴を顕微鏡、電顕上から検討し、加齢とともに起こる著明な線維化傾向、卵子にみられる種々の形態変化を指摘している。また、卵子老化過程を追求し、ヒト卵子を培養、第 2 成熟分裂をすすめ、さらに培養しつつ卵子の老化過程を走査電顕で追跡観察している。その結果、老化により卵膜表面の微細構造に顕著な変化の生ずるのを指摘している。一方動物実験で排卵後の卵子につき老化過程を電顕観察し、老化卵の受精能や多精子侵入卵の出現頻度について追求し、興味ある基礎的知見を加えている。

一方、北大では長年の観察から生殖生理を熟知した C57BL/6J 系マウスを使用し、生殖能の急に低下する日令帯 (400 日令 - 500 日令) に当たって、先天異常仔の出現頻度 (約 12.0%) が急上昇することを指摘してきた。同時にこの現象は、ほぼ卵巣独自の老化によるものであることを若令から初老期までの種々の日令層の卵巣を 100 日令前後の若令去勢雌マウスに正位移植し、かつこの host から出生する仔はすべて移植卵巣の卵子に由ることを確認できる遺伝的組み合わせで立証してきた。すなわち、遺伝的優勢な毛色 (黒色) の C57BL/6J 系の雌マウスを host とし、donor は劣勢毛色 (灰白色) をもつ同系 mutant strain (C57BL/6J - Pm) とし移植後は donor と同じ劣勢灰白色雄を交配させる。したがって実験に用いた卵巣に由来した出生仔は灰白色毛である筈で、確実に出生仔が移植卵巣由来か否かを仔の毛色で証明しつつ、host が若令という一定の背景下で移植卵巣自身の加齢と奇形仔出生の関係を追求した。その結果、表在奇形と骨奇形をもつ新生仔の発生頻度は、host の若令とは無関係で移植「卵巣自身の加齢」が 400 日令 - 500 日令帯にあった場合に多発 (12.5%) してくることが立証された。このことから母親の加齢による生殖能衰退期に当たってみられる奇形仔発生頻度の急上昇は、卵巣以外の老化環境がもとになっているというよりは、卵巣自身の加齢に密接に関係していることが推測された。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

今年度報告の業績を大別すると、ひとつは高令妊婦における染色体異常妊娠の増加と、そのうちにも異常に一定の傾向をみるという知見。またひとつはかかる先天異常の多発は加齢上の生殖生理の何と関連しておこるか、基礎的に追求したものである。