

副課題2

心身障害の予防に関する細胞遺伝学的研究

国立遺伝学研究所

松 永 英

研 究 目 的

近年、人類の細胞遺伝学的研究が目ざましく進展し、配偶子と初期胚の染色体異常が、重いときは胎児の発生を阻害して自然流産させ、軽いときは生後にさまざまな心身障害を起こしてくることが明らかになってきた。たとえば21トリソミーによるダウン症患児は、精神薄弱関係の施設の児童の8~10%にみられるが、この事実からだけでも、心身障害の成因のなかでしめる染色体異常の比重は、きわめて大きいと言わねばならない。換言すれば、もし染色体異常の発生機転を解明してこれを防止することができれば、心身障害による個人と家庭の精神的・物質的負担はいうに及ばず、さらに社会保障の負担もかなり大幅に減少させることができる。

このような見地から、本研究班では、染色体異常の実態把握と成因の解明、並びに検査技術の改良という3つの柱(細分課題)を立て、昨年度に引き続いて、3名の分担研究者が10名の研究協力者の協力のもとに、次に記すような研究を行った。

研 究 成 果

細分課題7 染色体異常個体の有病率と発生率に関する研究

分担研究者 松 永 英

(1) 新生児における染色体異常の発生率を推定するために、年間分娩数の多い産院と協力して、新生児の口腔粘膜の標本を作成し、性染色体とY小体のスクリーニングを施行した。これにより、女児1,820人中Turner症1例、男児1,350例中XY Y個体1例を見出した。一方、常染色体異常に関しては、7,158例の新生児のなかから、奇形、

皮膚紋理の異常，精神発達の遅れのある児を選別して染色体を調査し，13トリソミー1例，18トリソミー2例，ダウン症7例，46，XY，-G，+t(Bp-;Gp+)1例を見出した(日暮 真)。

(2) 人工流産児または胎膜1,054例を検査し，4例(0.38%)に性染色体異常を認めた。これら4例と胎令不明の10例を除く1,040例における性比(性染色質検査による)は93.3(男502:女538)で，胎令が若いほど性比の低い傾向が認められた。また，自然流産21例中の13例(61.9%)，切迫流産12例中の3例(25.0%)にXモノソミー，常染色体トリソミー，倍数体などの異常を認め，その成因などを明らかにした。(佐々木本道)

(3) 新しい分染法を利用して，トリソミー法における不分離が，父母いずれの例でおこりやすいか，また配偶子形成のいかなる時期に発生しやすいかを研究した。ダウン症100家系を検査し，そのうちの20家系で何らかの情報を得ることができた。すなわち20例中の15例は母側の，5例は父側の配偶子形成過程における不分離に由来することが判明した(佐々木本道)。

(4) ダウン症を除いた精神薄弱児113例の核型を分析したところ，G群短腕欠失，14番環状染色体，D/D転座(父は保因者)の3例の染色体異常個体を発見した。しかしこの3例は，いずれも小奇形の数が2つ以下であった。一般に臨床医の間で，小奇形が3つ以上あれば染色体検査を施行すべきであるという意見が強いが，小奇形の数の少ない精薄児にも高率に染色体異常を発見したことは，注意すべきである(有馬正高)。

(5) 非行少年男子1,065名，女子157名についてXまたはYクロマチン検査を施行し，性染色体の数的異常の頻度を調査した。男子の中から47，XXY 3例，47，XYY 2例を見出したが，これらの頻度は新生児の男児におけるよりも多少高い。この5名はいずれも軽度の知的障害を伴っており，それが行動異常の一つの素因と考えられる。

2名のXYY個体の身長は同年令の平均身長より高いが、著しく高いとは言えなかった。XXYでは財産犯，XYYでは暴力犯の傾向が認められた。一方、女子ではXクロマチンの数的異常者は見出されなかった

(浅香昭雄)。

(6) 広島の前爆被爆者から生れた子ども (F_1) 2,342例と；その親の世代に相当する成人被爆者1,130例について、染色体異常個体の頻度を比較した。その結果、 F_1 集団では6例 (0.5%) の性染色体異常者が見出されたが、成人集団では1例も発見されなかった。しかし被爆の遺伝的影響として予期される均衡型の転座個体は、 F_1 集団の7例 (0.30%) に対し、成人集団で4例 (0.35%) が見出され、その頻度には差がなかった (阿波章夫)。

(7) 染色体の新しい分染法 (Cバンド法およびFバンド法) による多型の判定規準を定めた。これによって正常者52名の染色体をC染色し、二次狭窄を有する1,9および1,6番染色体を3型に分類してそれぞれの頻度を求めた。またQ多型についても、正常者106名を検査し、3, 4, 13, 14, 15, 21および2,2番染色体を2型に分類してそれぞれの頻度を求めた。こうした多型性変異は、一般に規則正しく親から子に伝えられるが、Y染色体の長腕のうちで螢光を強く発する部分の欠失が、新生突然変異として生起したと考えられる1例を観察した (松永英)。

(8) 染色体異常の再発危険率を推定するために、前向きデータを集めた。第1子または第2子に2,1トリソミー型ダウン症児を1人もっている母で、次の妊娠中に羊水調査した83例では、胎児の核型が全て正常であった。ところが第1子、第2子ともに2,1トリソミーの児を産んだ2例の母では、第3回も同じ核型異常を示した

(外村晶)。

細分課題 8 染色体突然変異原に関する研究

分担研究者 美 甘 和 哉

染色体異常生成原として、現在最も注目され、その特性の詳細が明らかにされることが望まれているものとして、放射線、各種化学物質、ビールス、卵子の老化、さらに排卵と受精のタイミングの遅れに伴う卵子の変性などがあげられる。本研究班はこれらを取りあげ、次のような成果をあげた。

- (1) ビールスの研究では、さきに麻疹罹患後のダウン症患児の培養白血球細胞で、正常児に比して高率に染色体切断の起こることを報告したが、今年度は、水痘罹患後の同症患児について同様の調査を行った。ダウン症患児で水痘に罹患し、発症直後に採血し得たもの7例、正常対照6例について、それぞれ罹患前後の染色体切断率の推移を比較検討した。ダウン症児では、水痘罹患後の染色体切断率 (chromatid 及び isochromatid breaks) は罹患前のそれと比し明らかに増加していたが ($P < 0.01$)、正常児では罹患前後で統計的差異が見られなかった。以上の結果は、悪性腫瘍の合併率がきわめて高いダウン症患児の細胞が、水痘ウイルスに対して高い感受性をもつことを示すものとして興味がある (日暮 真)。
- (2) 化学物質の作用については、昨年度までに、ヒトの細胞に各種の化学物質を作用させ、染色体切断等の染色体異常誘発能及び切断部位の修復合成誘起能の点から、それらの物質の染色体及びDNAに対する作用特性を比較解析し、DNA傷害、交換型染色体異常の形成、突然変異原性、癌原性の間に密接な関連があることを指摘した。本年度はこの関連性とその機序を追求し、さらに姉妹染色分体交換 (SCE) による検定も検討した。化学物質としては、(1)突然変異・癌原物質、(2)突然変異性が強いと考えられるニトロフラン化合物、(3)抗突然変異、抗発癌性をもつ物質、(4)代謝阻害剤等である。その結果、SCEは鋭敏な反応ではあるが、染色体異常の形成とは直接的な関係がなく、また、突然変

異・癌原物質に特有な反応でもないことが明らかとなった。一方、同様に鋭敏な反応である染色分体交換 (I D C I) を指標とする化学物質の検定システムが、突然変異・癌原性をテストする上できわめて有効である可能性が示唆された。これは本年度の大きな成果の一つと言える (佐々木正夫) 。

- (3) 卵子のエイジングについては、昨年度までにラットにおける人為的な48時間の遅延排卵がきわめて高頻度の発生異常を誘発し、多精子受精による多倍体の増加をもたらすことを確認してきた。今年度は、異数体、モザイクの生成との関連を明らかにする目的で、第2卵割期の染色体を多数卵について分析した。その結果、正常4日周期のラットの卵では215ケ中8 (3.7%) の異常に対し、排卵遅延群の卵では117ケ中17 (14.5%) の異常を認め、統計的にも有意 ($P < 0.001$) な増加が起っていることを確めた。異数体生成とモザイク生成の頻度を区別してみても共に有意な増加が示されたことから、成熟分裂期、第1卵割期において染色体不分離及び分裂後期染色体移動遅延による染色体の核外喪失が増加することが認められた。他に、濾胞卵における加齢と内分泌的環境の差が染色体に及ぼす作用について調べる目的で、チャイニーズハムスターの種々性周期、すなわち離乳後第5周期 (対照群)、離乳後第1周期、若令個体初発周期、老令個体 (16月令以上) の周期等について、卵管卵の第二成熟分裂期染色体分析が開始された (美甘和哉) 。

細分課題9 染色体検査技術の水準向上とその応用に関する研究

分担研究者 佐々木 本 道

この数年間に発達した染色体分染法といわれる新しい技術を導入することにより、染色体分析の精度はいちじるしく向上し、その臨床診断への利用度は従来に増して高まりつつある。分染法には多くの方法があり、

その工夫改良と普及化は染色体異常症候群の分類や新しい症候群の発見に必要不可欠のものとなり、染色体異常の発生機構の解明、予防対策に新しいアプローチを提供するものである。本研究班は、第一線の研究室レベルの開発研究から、検査室レベルでの検査技術の水準向上とシステム化までを目指し、研究計画を立案し、次のような成果を挙げた。

(1) より分析精度が高く、再現性に富み、普及化し易く、でき得れば分染機構の本態がはつきりした、新しい分染法の開発を目標として、次のような成果を得た。従来のトリブシンによるGバンド法の標本作製過程における種々の条件を検討し、それを簡易化した(黒木良和)。S期の最初の5分間に複製されるDNAの合成パターンに基づく新しい分染法を開発し、X染色体の構造異常、不活性化などの問題を解析する一方法を提供した(中込弥男)。BrdU-アクリジンオレンジ蛍光法により前中期染色体の微小な構造変化を検出する方法を確立した(黒木良和)。姉妹染色体の分染に有効な2,3の簡易染色法を開発した(宇多小路正, 佐々木本道)。

(2) 染色体標本に化学修飾を与え、ギムザ染色, 核酸染色, 蛋白の染色などにより, 染色体分染機構の化学的基礎を検討し, Gバンドの形成には酸不溶性蛋白の不均等流出が関与することを明らかにした(宇多小路正)。

(3) 分染法を利用して, $4p-$, $r(9)$, $+4p$, $+9p$, $?+21$, $Xq-$, $r(X)$ など多くの染色体異常症候群の診断と分類を明確にした(黒木, 中込, 佐々木)。また, 山口県の一重症心身障害施設の収容者全員(109名)の染色体検査を分染法により行ない, クラインフェルター症1例, 猫泣き症2例を発見した(小西俊造)。

(4) BrdU-アクリジンオレンジ蛍光分染法により, ターナー症におけ

る構造異常 X 染色体の不活性化と表現型との関係をしらべた。同様の方法により、雌マウス胚体外膜においては父親由来の X 染色体が撰択的に不活性化されるという新しい事実を認めた（佐々木本道）。

↓
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

近年、人類の細胞遺伝学的研究が目ざましく進展し、配偶子と初期胚の染色体異常が、重いときは胎児の発生を阻害して自然流産させ、軽いときは生後にさまざまな心身障害を起こしてくることが明らかになってきた。たとえば 21 トリソミーによるダウン症患者は、精神薄弱関係の施設の児童の 8~10%にみられるが、この事実からだけでも、心身障害の成因のなかでしめる染色体異常の比重は、きわめて大きいと言わねばならない。換言すれば、もし染色体異常の発生機転を解明してこれを防止することができれば、心身障害による個人と家庭の精神的・物質的負担はいうに及ばず、さらに社会保障の負担もかなり大幅に減少させることができる。