

3、高年齢妊娠による心身障害発生に関する研究

② 高年齢卵巣の卵の異常

和歌山医大産科婦人科学教室

一 戸 喜兵衛	馬 淵 義 也
赤 山 紀 昭	辻 清
佐々木 謙 司	岡 田 雄 一
中 山 崇	矢 本 希 夫

研究目的

母親の高齢化にともなって、先天異常児の出生頻度が急激に増加してくることはいまや周知の事実であり、染色体異常を伴うものでも既にG-, E-, D-trisomy, Klinefelter 症候群, triplo-x症候群などがある。これらは何れも母親の年齢が35才以上、あるいは40才を越えると、父親の年齢とは無関係に出生頻度が急に上昇してくるもので、原因は専ら卵巣の老化、とくに卵母細胞の異常化と考えられており、klinefelter 症候群のように第1減数分裂の不分離でおこることが伴性遺伝の立場から証明されているものもある。

本研究は、生殖能減衰の急な40才以後の比較的短い数年間、またとくに閉経を前にした45才以後の数年間に、卵巣、卵子になぜこのような異常化が急激に増加するかという原因の求明を目的としているが、同時にその予防上の的をどこに絞るべきかを知らうとするものである。しかし、高年齢母親の卵子に起因すると考えられる染色体異常受精卵の研究資料については、上記の異常を除くと明かなものは極めて少く、現段階では幅広い調査蒐集が切に望まれている。

従って今回は高年齢婦人の卵巣の chronological aging がもとでおこるとおもわれる卵子異常の事実について、まず高年齢妊婦の人工妊娠中絶資料から胎内淘汰をうける前の染色体異常胎児の頻度を求めるとともに、母親の高齢化とともに頻発する胞状奇胎妊娠の統計的に厳密な調査を行なった。また実験動物における高齢化と異常仔発生

の傾向について、この現象は果して卵巣の老化が原因になって異常仔発生頻度が上昇し、個体の老化とは無関係に起るものなのかを検討するため若いhostマウスに卵巣老化の開始する50日令程前の卵巣を交換移植して、ケツ歯類にみられる cannibalism, すなわち死産または異常仔の出産に当って示す母親の喰現象、を指標として卵巣独自の老化と異常仔の出生増加の直接的結びつきの可能性を間接に窺おうとした。

続いてマウスにおける自然分娩中での奇形仔の発生頻度を加齢とともに検討し老化と異常仔出生の関係を明かにしようとした。

〔I〕高年齢婦人の人工妊娠中絶資料における染色体分析

研究方法

流産徴候を認めぬ40才以上の高年齢妊婦で、母性保護の立場からの人工流産時に際しえられた胎児、絨毛を調査資料とし、20% f.c.s + ハムF-10の培養液、5%炭酸ガス、37℃恒温器で3~4日培養、細胞増殖を確認の時点でコルセミッド(0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)処理を行ないギムザ染色をして標本作成した。各個体で20個以上の細胞の核型析をなしえたもののみを検討資料とし、染色体異常を認めた際はトリブシン処置をしつつG-バンドを作成し、異常染色体の構成位置を再確認した。

研究結果

この11ヶ月間に和歌山市周辺および一部大阪府下において人工妊娠中絶をおこなった40才以上

の高令妊婦 40 例中標本分析が前述規準を充したものは 27 例 (68%) であった。

このうち染色体異常の認められたのは 2 例 (7.4%) という高頻度であった。母親の年齢別にみると 40 才から 44 才までの群では、妊娠週数 7~17 のもの 22 例中 1 例 (8 週) に 21-trisomy がみられた。また 45 才から 49 才までの群で妊娠週数 6~9 のもの 5 例中 1 例 (8 週) に 18-trisomy が発見された。

したがって染色体異常の発生頻度は一応 40 才から 44 才までの妊娠では 4.5%, 45 才から 49 才までの妊娠では 20% という母親の高令化にもなり甚だ高い頻度が認められた。

なお性の傾りに関しては XX:XY=12:15 で、注目される傾向はみられなかった。

考 察

一般婦人の人工流産での染色体異常の頻度は 1.2%~1.8% といわれるが、今回の高令妊婦における調査結果はこれに比して驚異的に高いことが指摘された。Boue' らが自然流産の染色体分析において常染色体の trisomy は高令婦人に多いと報告 (1975) しているが、われわれの事実と一脈通じるものがある。この原因に卵巣の老化の影響が最も考えられ、とくに美甘らが指摘している遅延排卵の卵子にみられる紡錘糸の老化変性などが、さしずめ不分離をひきおこす有力な因子として考えられ、老化卵の特徴について向後充分追求する必要がある。

要 約

年齢 40 才以上の一般高令妊婦の人工妊娠中絶資料 (胎児、絨毛) での染色体異常頻度は 40 才~44 才で 4.5%, また 45 才~49 才で 20% の驚異の高頻度で 21-, 18-trisomy が出現し、加齢による卵染色体不分離の可能性が強く示唆された。

(II) 母親の年齢と胞状奇胎妊娠の発生頻度

研究 方 法

人口の変動が少ない和歌山県では母親の年齢と妊娠頻度は過去 5 年の調査できわめて一定に保た

れている。一方われわれは和歌山県下の胞状奇胎 (以下奇胎と略す) の完全登録をここ 5 年続けているので、その 298 症例を母親の年齢別に一般と比較して奇胎の発生頻度を算定した。

研 究 結 果

母親の年齢別に奇胎/妊娠 (%) を算定すると母親の年齢が 19 才まででは (0.3), 20 才~24 才では (2.6), 25 才~29 才では (2.1), 30 才~34 才では (1.6), 35 才~39 才では (2.3), 40 才~44 才では (5.1), 45 才~49 才では (5.26), 50 才~54 才では (5.26), 50 才~54 才では (66.67) と加齢とともに 35 才以後頻度上昇をみ、ことに 45~49 才では 5% へ、また 50 才~54 才では 67% へと甚しい上昇がみられ、これを図示したものが図-1 である。

考 察

すでに G-trisomy, E-trisomy, klinefelter は母親が 35 才を越すと、また D-trisomy, triplo-X 症候群は 40 才以後に夫々急上昇が著明化することがわかっているが、これらの傾向でとくに後者の parrern が奇胎発生 pattern とよく一致している。しかし本疾患での頻度は 45 才以後では上記異常とは比較にならない程甚しい頻度にまで上昇し、染色体異常の調査でも正常 46xx が 20% 近くもあり、かつ異常性は一定せずして marker がなく、この発生は真に配偶子病か、老化内性器の環境因子による胎芽病によるかはにわかに断じえない。したがって本症は卵子異常による可能性はあるが、向後の検討にまたねばならない。

要 約

奇胎発生は母親の年齢が 40 才以後になると急激に上昇してくる。染色体分析上異常の頻度はきわめて高いが marker となる一定異常がなく、原因として老化卵巣における異常卵子が考えられる可能性はあっても向後の検討によらねばならない。

— 第 17 回日本老年医学会 (1975) : 母親の加齢と胞状奇胎の発生および悪性化について —

(Ⅲ) マウス卵巣の老化と異状仔出生の頻度

(1) マウス移植卵巣の加齢と host にみる

cannibalism

研究方法

移植卵巣は老化に向いつつあるがその host は若い、という関係をつくるため、また host 自身の遺残卵巣がある例を観察対象から除去するため、以下の関係で卵巣の交換移植が行なわれた。すなわち100日令前後の若い C57BL/6J-dy (毛色：黒色) マウスの卵巣を摘除し、その bursa 内に300日令前後の卵巣老化が開始される50日令程前の C57BL/6J-Pm-dy (毛色：灰白色) マウスの卵巣を交換移植する。この host に C57B/6J-pm-dy のオスを配し、出生仔が灰白色仔のみの host を観察の対象とした。移植卵巣令が280日令から生殖限界令に当る500日令までの76分娩について観察し、卵巣だけの老化と cannibalism の相関性の有無について検討を加えた。

研究結果

host 令が350日を越えぬが、卵巣令が280日令より500日令におよぶ76分娩中の移植卵巣令と cannibalism の頻度との関係は280~300日令：28.6%(2/7例)、301~350日令：38.9%(7/18例)、351~400日令：52.4%(11/21)、401~450日令：56.2%(9/16例)、そして451~500日令：87.5%(12/14例)であり、卵巣加齢と共に cannibalism の頻度は著しく上昇する(図-2)

考察

高年令母親にみられる異常仔出生の増加という現象は、果して母体の内性器令化の環境因子を除いて考えてよいかという疑問がある。これまで高令母親における異常仔の増加の原因は、即卵巣老化に基く卵子異常によると短絡しがちであったが、本実験を通じて、一応母親の高令化にともなう異常仔出生増加の傾向はその卵巣老化によって起りうることを間接に示唆したものとおもう。

要 約

母体の年令環境にとらわれず、卵巣の加齢、老化によって一直線に cannibalism が増加し支配される可能性が明かされた。—第53回近畿産科婦人科学会(1975)：マウス卵巣の老化と cannibalism—

(2) C57BL/6J系マウス母親の aging と奇形仔分娩頻度

研究方法

母親が100日令~500日令までの C57BL/6J 系マウス70頭、またその仔363頭について奇形仔の発生を表存奇形と骨奇形に限って観察し、母親の加齢と奇形仔の発生頻度を求めた。

研究結果

変異をのぞき表存奇形は無眼症、水頭症、皮下水腫、骨奇形は頸椎癒合、その他の背椎異常、小顎症等が仔363頭中10頭(2.8%)に認められた。70頭の母親を日令によりわけ、奇形仔を生んだ母親の割合を算定すると

~100日令	0/9(0%)
100日令代	1/14(7.1%)
200日令代	2/11(18.2%)
300日令代	1/21(4.8%)
400日令代	6/15(40.0%)

となる。また仔における奇形仔の発生頻度では、母親の日令が、

~100日令	0/60(0%)
100日令代	1/105(1.0%)
200日令代	2/66(3.0%)
300日令代	1/89(1.1%)
400日令代	6/43(14.0%)

と400日令を越えた母親では夥だしい頻度で奇形仔が生れることがわかる。

このマウスは約350日令で卵巣に退行変性がはじまり同時に350日令以後は生殖活動も低下しはじめ400~500日令では30%、また450日令以上では15%以下のマウスにしか妊孕能がみられなくなる。したがって400日令以上が丁度生殖機能の急低下する時期に当り、同時に奇形仔が甚しく発生増加をみることとなる。

要 約

C57BL/6J系マウスにおいて、生殖機能の急激に衰退する400日令以後甚しい奇形仔の出生増がみられる。

図 1 和歌山県における過去5年間の胞状奇胎数と一般妊娠数とを母親の年齢別に比較し奇胎発生頻度と母親の年齢の関係を示した

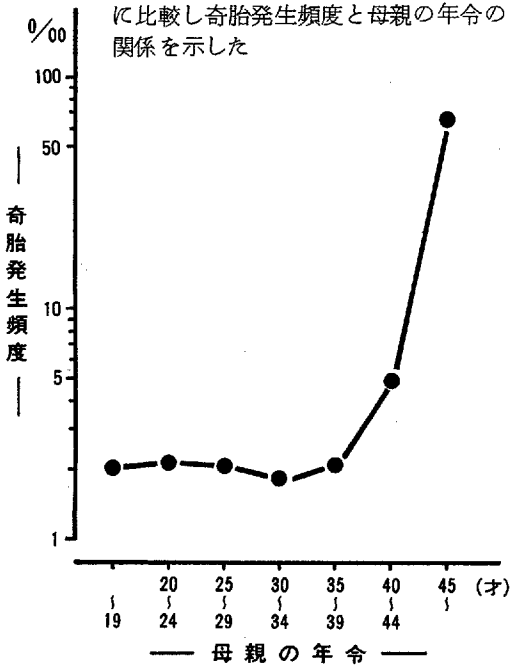
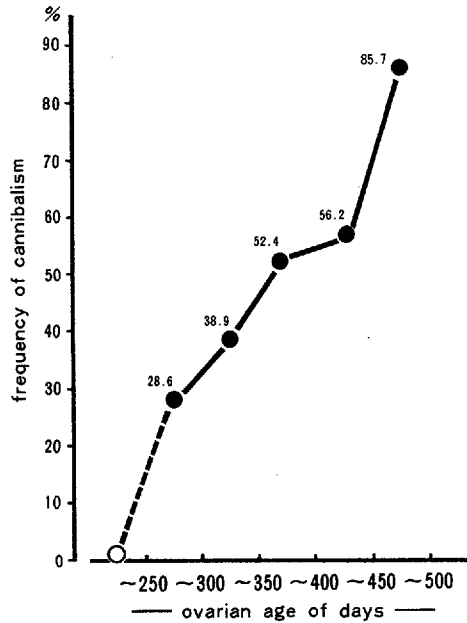
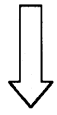


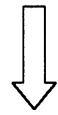
図 2 老化しつつある移植卵巣をもった成熟令 host の cannibalism の頻度





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

母親の高令化にともなって、先天異常児の出生頻度が急激に増加してくることはいまや周知の事実であり、染色体異常を伴うものでも既に G-, E-, D-trisomy, Klinefelter 症候群, triplo-x 症候群などがある。これらは何れも母親の年齢が 35 才以上、あるいは 40 才を越えると、父親の年齢とは無関係に出生頻度が急に上昇してくるもので、原因は専ら卵果の老化、とくに卵母細胞の異常化と考えられており、Klinefelter 症候群のように第 1 減数分裂の不分離でおこることが伴性遺伝の立場から証明されているものもある。