

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・経済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11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

(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、年間分娩数の多い東京都下の一産院と協力して、新生児の口腔粘膜の標本を作成し、性染色質とY小体のスクリーニングを施行した。これにより、女兒2,054例中Turner症1例を、男児3,311例中XYY个体3例とXXY个体2例を見出した。一方、常染色体異常に関しては、10,270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検査し、13トリソミー2例、18トリソミー3例、ダウン症10例、46,XY,-G,+t(Bp-:Gp+)1例を見出した(日暮 真)。また、神奈川県

では一般産院の協力を得て、新生児臍帯血による核型分析が行われた。これまでに991例の検査が完了し、7例(0.71%)の異常を発見した。このうち1例はダウン症児であったが、残りの6例はモザイクまたは染色体の構造異常を持ち、表現型はすべて正常であった。したがって臨床所見に基づいて第1次スクリーニングを行うと、かなりの核型異常を見逃すおそれ大きい(黒木良和)。

- (2) 人工流産胎芽または胎膜1,332例を検査し、3例(0.23%)に性染色体異常を認めた。XおよびYクロマチン検査による性比は94.7(男640:女676)で、胎令が若いほど性比の低い傾向が認められた(佐々木本道)。
- (3) 新しい分染法を利用して、トリソミーにおける不分離が、父母いずれの側でおこりやすいかを知る目的で、ダウン症107家系を検査した。そのうちで何らかの情報を得ることができたのは21家系で、17例は母側の、4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確定できた(佐々木本道)。
- (4) ダウン症や代謝異常症など原因の明らかな症例を除外して、先天性精神薄弱児の核型を分析したところ、脳性麻痺を伴うグループでは核型異常者の出現率が低い($1/41 = 2.4\%$)のに対して、運動障害の軽いグループではきわめて高く($10/87 = 11.5\%$)、とくに常染色体の部分欠失の見出される率が高かった。また鳥取県下における最近3年間の出生当りのダウン症の発生率を調査した結果、平均1,500回に1度の割合であった(有馬正高)。
- (5) 非行少年男子1,330名、女子211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者の頻度を調査した。男子の中からは47, XYY 4例(0.3%)、47, XXY 4例(0.3%)を見出したが、これらの頻度は新生児の男児における頻度の約3倍である。XYYの4例は、いずれも非行少年集団の平均より身長が高く、2例のIQは平均より高く、4例とも対人犯罪の前歴があった。一方、XXYの4例には対人犯罪はみとめられず、3例は身長が平均より高く、2例のIQは平均よりも高かった。これまでの報告例と合わせて分析すると、非行少年中のXYY男子は対人犯罪の存在と身長の高いことが、XXY男子は対人犯罪のないことが特長としてあげられる。なお今回調べた非行女子中には、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) 広島と長崎の原爆被爆者から生まれた子ども (F_1) 5,751例と、その親の世代に相当する成人被爆者1,855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14例 (0.24%, 男で0.34%, 女で0.16%) の性染色体異常者が見出されたが、成人集団では1例 (XXY) しか発見されなかった。常染色体交換異常の頻度は F_1 集団で0.19%, 成人集団で0.22%で、両群の間に差がなかった。不均衡型転座や常染色体トリソミーは両群ともに1例も観察されなかった。これらの結果を欧米における新生児集団調査の結果と比較すると、 F_1 男子の性染色体異常の頻度がやや高く、成人集団の性染色体異常が低い点を除けば、染色体異常全般の種類と頻度には有意差がなかった（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。これらの多型のパターンは、13組の一卵性双生児ではすべて一致したが、二卵性の1組では不一致が認められた。また、62組の親子間で多型の特徴が矛盾なく伝えられていることが確認された。さらに、正常核型を有する63名の染色体をC染色し、二次狭窄の認められる1,9および16番染色体を3型に分類してそれぞれの頻度を求めた。Q多型についても、正常核型の136名を検査し、3,4,13,14,15,21および22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を同一家系内の個体間で比較する場合には問題はないが、家系の異なる個体間および集団間の比較には問題が残っており、さらに判定規準の客観化が必要である（松永 英）。なおQ多型の出現頻度については、広島と長崎の被爆成人と F_1 集団についても調べられた（阿波章夫）。
- (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子に21トリソミー型ダウン症児をもった母で、第2子を妊娠中に羊水検査した139例では、胎児の核型が全て正常であった。しかし第1子、第2子ともに21トリソミーの児を産んだ3例の母では、第3子も同じトリソミーであったものが2例で、残り1例の核型は正常であった。一方、ダウン症の第1子を産んだ転座保因者が次子を妊娠した8例の羊水検査の結果は、正常核型の胎児1例、転座保因者5例、ダウン症胎児2例であった（外村 晶）

細分課題 8. 染色体突然異原に関する研究

染色体異常は、(1)異数体、(2)多倍体、(3)構造異常の3つに大別され、細胞遺伝学的にそれぞれ生成機序が異なっている。(1)は染色体不分離によって生じ、(2)は極体放出障害・多精子受精などにより、(3)は染色体の切断の結果生ずる。これらの変化をきたす要因として、現在最も注目され、その特性の解明が望まれるものとして、放射線、各種化学物質、ビールス、卵子のエイジング等があげられる。本研究班はこれらを取り上げ、次のような成果をあげてきた。

(1) ビールスの染色体構造異常誘発作用を検討する目的で、まず麻疹罹患後のダウン症児について、次いで水痘罹患後の同症患者のリンパ球の染色体分析を行った。正常児の感染の場合と比べダウン症児ではいずれのビールス感染でも有意に高い染色体切断率が認められた。これらの結果は、悪性腫瘍の合併率が一般に極めて高いダウン症患者の細胞が、これらのビールスに対して細胞遺伝学的に高い感受性をもつことを示すもので、悪性腫瘍生成の機序の解明に重要な示唆を与えるものである。

この問題との密接な関連から、今年度は弱毒性はしかビールスワクチンに対するダウン症患者の染色体レベルの感受性の検討を行った結果、自然感染の場合と異なり、弱毒性ワクチンによる人工感染では染色体切断増加の危険がある程度低いことが示唆された。このことはダウン症患者のワクチン接種の安全性検定に関し極めて有意義な研究と考えられる(日暮 真)。

(2) ヒトの培養細胞に各種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について調べ、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て、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が指摘された。これは環境変異原、とくに食品添加物などの染色体異常誘発原を検定して評価するための基礎資料として極めて重要な知見である。ついで姉妹染色分体交換(SCE)による化学物質の検定も行った。SCEは鋭敏な反応ではあるが、染色体異常形成とは直接的な関係がなく、SCEを用いた場合の検定結果には多くの問題が残る可能性を示唆したものである。

今年度は、環境化学物質の染色体組み換え誘起能の検討を行い、methylmethanesulfonate(MMS)および4-nitroquinoline 1-oxide(4N

QO)に $2n \rightarrow 4n \rightarrow 2n$ の倍数体形成・再分離誘発能を認めた。このことは細胞レベルで、劣性形質がヘテロからホモとなって顕現される可能性を意味する。また細胞の癌化の危険率を高めることにもなり、環境化学物質の無視出来ない有害作用の一つであることが指摘されている(佐々木正夫)。

(3) 卵子のエイジングについては、ラットを用い、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た。さらに、異数体、モザイクの誘発も有意に起こることが認められた。しかも、これらの異常の一部が、胎生後期まで生存する可能性が認められた結果、分娩直前の胎仔での染色体調査の重要性が示唆された。

卵子の退行変性による染色体異常誘発には、遅延排卵のみでなく、遅延受精、母体の加齢に伴う卵子の退化等が考えられて来ているが、他にも妊娠授乳による性周期の長期中断がもたらす濾胞内長期滞留卵、また、性的未成熟個体の卵等その発生能及び染色体構成の検討を必要とするものがある。チャイニーズハムスターの種々の特殊な性周期、即ち、離乳後第1周期、若齢個体初発周期、16ヶ月以上の生殖老衰期の周期等について卵管卵の染色体が検討されたが、何れも生殖最適期の周期の卵と比較して異常の出現頻度が高い可能性が認められた(美甘和哉)。

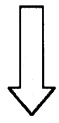
細分課題9 染色体検査技術の水準向上とその応用に関する研究

染色体の検査は各種先天異常およびその保因者の診断と予防、癌、白血病などの悪性腫瘍の診断と治療、環境変異原性物質の検索などに不可欠のものであるが、我が国における検査体制は不十分であり、その普及と水準向上が強く要望されている。近年、染色体分染法といわれる新しい技術が導入され、染色体分析の精度はいちじるしく向上し、その利用度は益々高まっている。本研究班は、これら新技術の導入、改良、普及化を図り、染色体異常の診断、治療、予防に役立たせることを目的とし、次のような成果を挙げた。

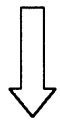
(1) 分染法の開発と改良、エチジウムブロマイド前処理とトリプシン・ギムザ染色との併用により、前期～前中期染色体に精細な分染パターンを得る方法を確立した(佐々木本道)。二重同調培養系において、BrdUまたはBrdUとTdRとの併用による蛍光法を用いて、S期の前期あるいは後期のDNA複製パターンを分析可能とし、多型バンドの定量化にも有効な方法を開発した(中

込弥男)。Stains-all染色により、Rバンドを分染する簡便法を考案し、ポラロイドフィルムの使用により、分析の迅速化を試みた(山田清美)。銅アンモニア錯イオン・亜硫酸ソーダ試薬を用いることにより、通常の染色体損傷の認められないギザム染色像を再染色し、姉妹染色分体交換を検出する方法を作った(宇多小路正)。

(2) 分染法の応用。種々の分染法を利用して、染色体異常症候群の診断と分類を明確にした。その主なるものは、7/15転座による7pモノソミー、10q-, 9q, 4pなどの部分トリソミー、No.2染色体長腕近位部の重複によるテトラソミーなどである(中込)。Q染色法による多型バンドの判定基準を設定し、正常人100例における常染色体多型の出現頻度を調査し、欧米人における調査結果と比較した(山田)。BrdU-AO 蛍光法とX染色体の多型を利用して、雌ラットの卵黄膜において、父親由来のXが選択的に不活性化されることを認め、さらに、H³-TdRとBrdUとの二重ラベル法により、不活性化したXの不可逆性を確認した。後者の実験にはXと常染色体との転座を有するマウスを用いた(佐々木)。姉妹染色体分染法を用いて、ダウン症患者の培養リンパ球においては正常人の場合よりも姉妹染色分体の交換率が多少低い傾向にあることを認めた(柳沢 慧)。また、培養チャイニーズハムスター細胞株において、チミジン投与による姉妹染色分体交換率の変化を調査し、チミジン抵抗性の変異株を見出した。このことは、核酸合成経路中の酵素の突然変異によるものと推定され、他の系でも同様の観察から核酸代謝の異常を検出し得る可能性を示唆する(宇多小路)。



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・経済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。