

高年令妊娠による心身障害発生に関する研究

高年令卵巣の卵の異常

和歌山医大産科婦人科学教室

一 戸 喜兵衛 馬 淵 義 也
辻 清 岡 田 雄 一

研究目的

先天異常児の出生頻度が母親の高令化にともなって急増することが多く疫学調査により指摘されてきている。この傾向はDown症候群では周知のとおりであるが、ほかにE-, D-trisomyやKlinefelter症候群, Triplo-X症候群, Triplo-X症候群など、母親の年齢が35才, 40才を越えて急激に出生頻度が増加してくることがわかっている。

一方、また染色体異常をとまなわない異常についても、たとえば唇、口蓋裂、水頭症および心中隔欠損などの疾患児は母親が40才以上になるとやはり出生頻度が急上昇してくる事実や、胎児に致死的重篤異常のある胎状奇胎に関する調査でも40才以後の母親に驚異的な数値で急増してくることを、既に50年度本報告書(87~90頁, 96~97頁)で報告した。

このように母親の高令化とある種の先天異常の出生頻度上昇とはきわめて密接な関係をもっており、原因として卵巣の老化、とくに加齢による卵母細胞の異常化が最もよく考えられている。われわれはこの原因および予防を求めする立場から基礎的事実の検討のため昨年度に続き以下の調査と実験を重ねてきた。

(I) 高令妊娠の人工中絶胎児資料における染色体学的研究

研究方法

卵巣機能上からみて老化期とおもわれる40才以後の高令妊婦の早期人工妊娠中絶胎児資料について染色体異常の発生頻度を調査した。

研究資料は35才以上の高令妊婦が母性保護の立場から妊娠12週までに人工中絶術を施行され

た際えられた胎児組織で、中絶婦人は流産徴候を認めぬもののみを対象とした。採取組織は培養ガラス器具内に培養液(ハムF-10+20%牛胎仔血清)を入れ、5%炭酸ガス恒温器内(37℃)で3~4日間培養、分裂期の細胞が増加した時点でコルセミッド処理し、低張処理を加えた。続いてカルノワ固定を経て空気乾燥法により染色体を揚げつつ、ギムザ染色で標本を作成した。また核型分析は各個体で20個以上施行できたもののみを調査個体としてあつかった。異常染色体を認めた場合は、さらに分染法(G-バンド)により異常染色体の構成位置を再確認した。

研究結果

早期妊娠資料126例のうち116例(92%)に染色体核型分析が可能であった。またこれらの妊娠週数は平均 8.5 ± 1.6 (SD)週であった。

(1) 染色体異常胎児の種類

40才以上の高令妊婦に4例のtrisomyがみられた。うちわけはいずれも妊娠8週の40才と42才の妊婦から、21-trisomy胎児の2症例を、また45才と48才からは妊娠8週と7週の胎児にそれぞれ18-trisomyの異常を認めた。

(2) 染色体異常胎児の発生頻度

高令妊婦のうち35~39才の年齢層ではいまままでに42例を観察して、なお異常胎児は未発見である。40~44才の年齢層では65例中2例(3.1%)、また閉経間近い45~49才の年齢層では採取数はきわめて少いが9例中2例(22.2%)にそれぞれ染色体異常児を認めた。

(3) 性比

染色体上のXYとXXの比は35~39才で22:20, 40~44才で32:33, 45~

49才で5:4と全体を通じ母親の高令化と児の性の傾りに関して注目すべき傾向は認め難かった。

考 察

一般人工流産児のE-およびG-trisomyの発生頻度はいくつかの報告より0.23%値が算定されるが、これと単純な計算で比較すると高令妊婦40~44才の年令層では13倍、45才以上の年令層では約100倍と驚くほどの高頻度で異常が惹起していることが想像される。とくに生殖能が急減衰するとおもわれる閉経前の、比較的短かい期間においての異常多発は、卵巣機能の老化現象とは密接に関係すると考えざるをえない。しかもtrisomyの多い点から卵母細胞に染色体不分離のおこりやすい条件が生じていると考えられ、老化卵の特徴について向後さらに一層追求する必要がある。一方、また45才以上の高令母親では出生児の性比は高いといわれているが、高令妊娠についての今回の調査では性の傾りはみられなかった。

要 約

35才以上の一般高令妊婦の人工妊娠中絶胎児資料で染色体異常頻度の調査を続けているが、35~39才の42例中未だ異常例を認めない。しかし40~44才では3.1%(2/65例)、45~49才では22.2%(2/9例)と一般人工流産にみられるtrisomyの発生頻度に比して驚異的高頻度でtrisomyが観察され、妊婦の高令化にともなう卵染色体不分離傾向の強化が推測された。

〔Ⅱ〕 マウス卵巣の老化と異常仔出生頻度

(1) C57BL/6J系マウス母親の加令と奇形仔出生頻度

研 究 方 法

母親が100日令から500日令までのC57BL/6J系マウス98頭、その仔537頭について奇形仔の発生を表在奇形と骨奇形に限りて観察し、母親の高令化と奇形仔の発生頻度の関係について求めた。

ここで用いられたC57BL/6J系マウスは、教室での恒温、恒湿、12時間照明、12時間遮

オリエンタル酵母KK製固型飼料MFの自由摂取と自由給水で飼育管理されているが、加令と妊孕寿命(502頭)の関係についての特徴的な点は、成熟令雄を配して妊孕機能を調査すると301~400日令期に66%(46/70)、401~450日令期では19%(15/85)、451~500日令期ではさらに激減し僅か6%(5/84)となり、500日令を越えるともはや妊娠、分娩は確認されない(図-2)。

かかる加令と妊孕能の関係上で、出生奇形仔の頻度が最も顕著となったのは、まさに妊孕能の急減する400日令を越えてからの加令期であって図-2に矢印で示してあるが、高令妊婦にみられた異常多発の加令的現象ときわめてよく一致した(図-3)。

表在奇形は無眼球症、水頭症、皮下水腫、骨奇形には脊椎変形、小顎症等が仔537頭中14頭(2.6%)に認められた。これらの新生仔の母親(98頭)を日令層別にわけると表-2に示すように、奇形仔を生んだ母親の割合は400日令以上では38.9%(7/18)とほぼ40%に近い母親に奇形仔の生まれることがうかがわれたし、奇形仔数からの発生頻度としては、母親が400日令を越えるとそれ以前の約2%の平均頻度に比べ突如として数倍の14.3%(7/49)と多発することがわかった(図-3)。

考 察

このC57BL/6J系雌マウスは350日令ごろより生殖活動が低下しはじめ、卵巣にも退行変性がみられだす。しかもこの変性は400日令を越えるとさらに強まり、妊孕能の面からも急激な低下がおこり、恰も40才代婦人の生殖状態をおもわせる。

C57BL/6J系マウスのこの400から500日令間のわずかな期間に、突如として奇形仔発生率が急上昇する事実は、母体の高令化はともかく、卵巣機能の低下という老化現象と強く結びつく可能性を示唆している。

要 約

C57BL/6J系マウスの生殖能は400日令

以後急減して500日令までに喪失するが、まさにこの期間において、配偶雄の日令とは無関係に、奇形仔の異常な多発が惹起することを確かめた。

(2) マウス移植卵巢固有の加令と奇形仔分娩頻度

研究 方法

移植する卵巢令よりも常に宿主令が遙かに若いという組合せをつくって、卵巢自身のintrinsic agingと奇形仔発生の関係を一層明かにしようとした。しかし宿主の去勢にあたり、遺残卵巢がある場合を完全に除去する必要があるため移植は以下の組合せで卵巢交換がなされた。

遺伝的に優勢毛色(黒色)C57BL/6J系の100日令前後の成熟令去勢マウスの卵巢内に、劣勢の毛色(灰白色)をもつ同系mutant strain(C57BL/6J-pm)の300日令以上の種々の日令卵巢を正位移植(orthotopic graft)しつつ、劣勢灰白色雄を交配して、出生仔の毛色から確実に移植卵巢由来か否かを立証しつつ、宿主が若令という背景下で移植卵巢自身の加令と奇形仔出生の関係を検討した。

すなわち、卵巢独自の老化と奇形仔発生頻度との相関性について追求した。

研究 結果

観察には2方法を案じ、ひとつに出生仔に対する齧齒類特有の母親cannibalismの性質をもとに、その有無を求めて、異常仔の出生頻度におおよその推測を行い50年度の本研究報告書(87~90頁)にのせた。

今回はこのcannibalismをのがれて調査対

象となりえた新生仔につき直接に表在奇形と骨奇形を観察しつつある。観察例は未だ少いが、移植卵巢自身の日令が400日令以上のマウス(7頭)から観察しえた分娩仔(14仔)のうち奇形仔をみとめたものは14.3%(2/14)であり、母親の割合からすると28.5%(2/7)が奇形仔を生んでいる。

考 察

50年度報告のcannibalismの頻度から推測した如く、母親の年令環境とかけはなれて、移植卵巢の独自の加令だけが異常仔の出生頻度の上昇と結びつくだらうことを間接的に推測した。しかし今回はcannibalismからもれた新生仔の奇形発生を直接追求して、卵巢自身の加令と奇形仔出生頻度の関係をもとめた。目下例数は未だ少く成績全体への考察はなしえないが、ただ400日令以上の卵巢令に関しては、宿主は300日令を多少越えた程度の若さにも拘らず、自然のままの400日令を越えた無処置マウス同様に高い奇形仔発生率をみることが指摘され、きわめて興味深い。いずれ日を追って本成績は充実されるものと考えている。

要 約

C57BL/6J系マウスの母親が400日令を越えると妊学率の急激な低下とともに奇形仔出生頻度が昂るが、これは卵管、子宮を含めた母体の老化環境というよりも卵巢自身の老化にもとづくらしいことを、若い宿主にこれよりも高令の卵巢を交換移植することによって証明しつつある。

母親の年齢	染色体異常	異常頻度	
(35~39才)			
35才	7例	} 0/42…… 0%	
36才	8例		
37才	6例		
38才	10例		
39才	11例		
(40~44才)			
40才	19例……(47,XY,+21)	} 2/65…… 3.1%	
41才	17例		
42才	15例……(47,XY,+21)		
43才	9例		
44才	5例		
(45~49才)			
45才	4例……(47,XY,+18)	} 2/9…… 22.2%	
46才	3例		
48才	2例……(47,XY,+18)		
(計)	116例	4例	4/116…… 3.45%

表1 高令妊婦の人工流産にみられた染色体異常の種類と頻度

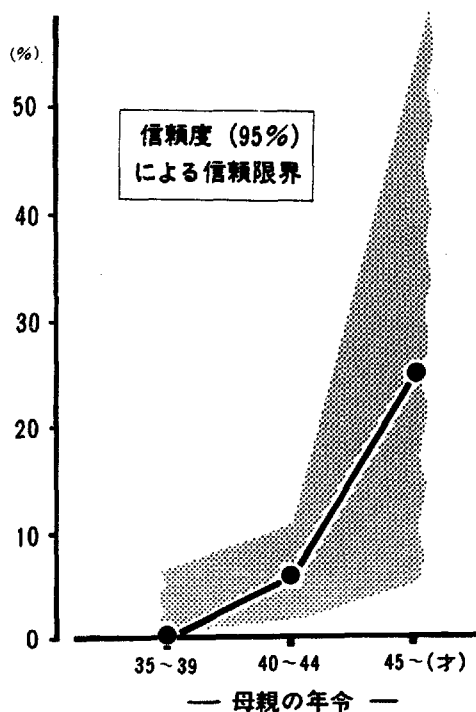


図1 高令妊婦の人工流産の染色体異常推定頻度 (信頼度95%)による信頼限界

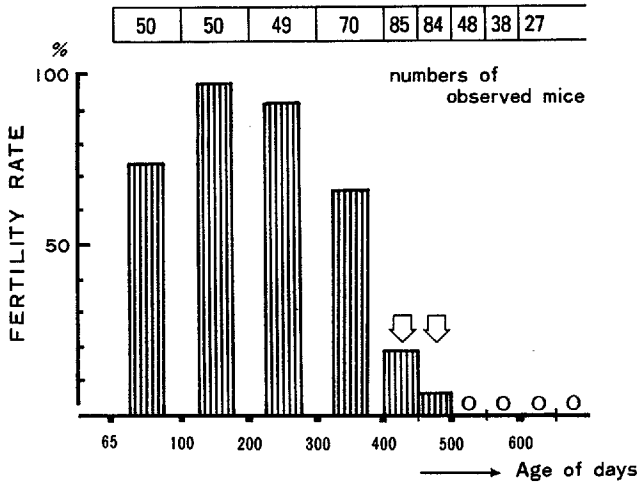


図2 C57BL/6J系マウスの加齢と妊孕能の関係
400日令を越えると妊孕能は急激に低下する

母親日令	観察動物数		〔奇形仔〕	
	母	仔	母親の数 (%)	仔の数 (%)
~100	18	116	0 0	0 0
101~200	25	176	3 12.0	3 1.7
201~300	14	93	2 14.3	2 2.2
301~400	23	103	2 8.7	2 1.9
401~	18	49	7 38.9	7 14.3
計	98	537	14 14.3	14 2.6

表2 C57BL/6J系マウスにおける母親のagingと奇形仔の発生頻度

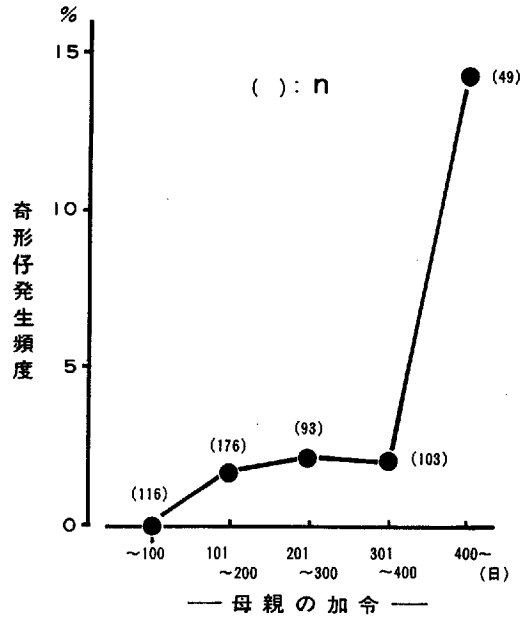
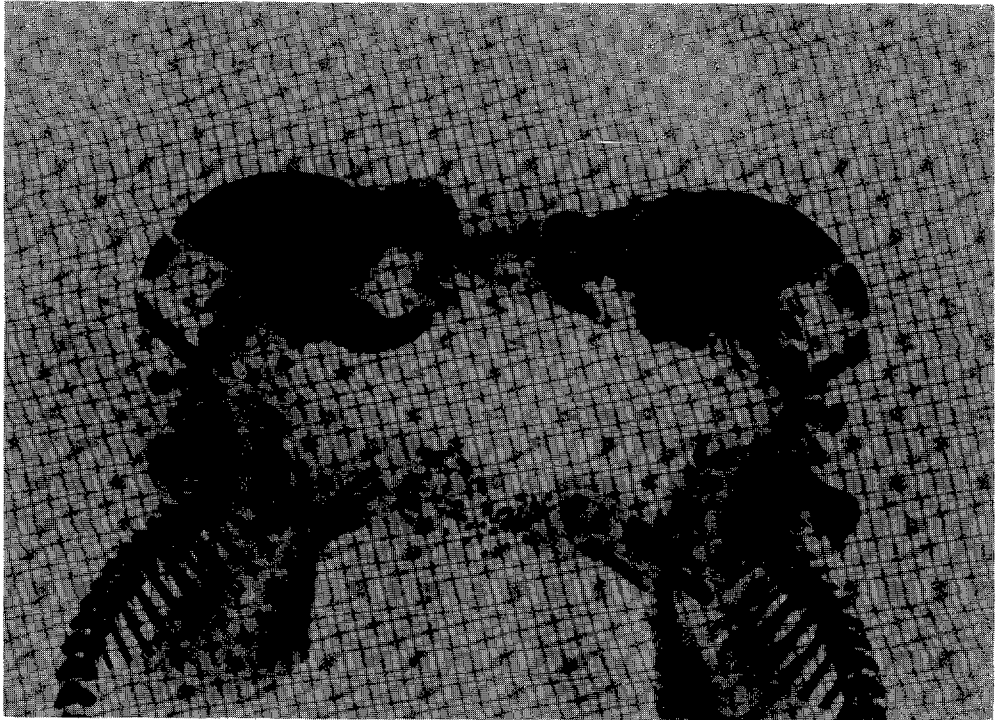


図3 C57BL/6J系マウスにおける母親の aging と奇形仔の発生

写真1 右は409日令の高令マウスより生れた小顎症の新生マウスである



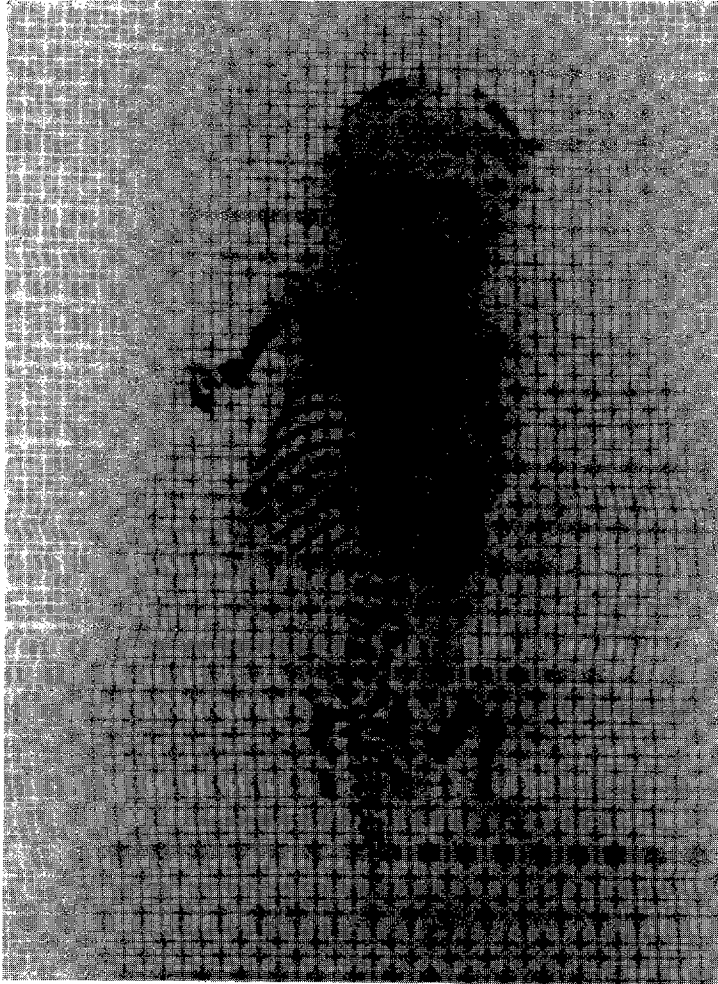


写真2 458日令のマウスより生まれた第2～3腰椎椎体ゆ合，第6腰椎椎体欠損，第6腰椎椎弓及び仙椎々体ゆ合の奇形仔である

↓ 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

先天異常児の出生頻度が母親の高令化にともなって急増することが多く疫学調査により指摘されてきている。この傾向は Down 症候群では周知のとおりであるが、ほかにも E-,D-trisomy や Klinefelter 症候群, Triplo-X 症候群, Triplo-X 症候群など, 母親の年齢が 35 才, 40 才を越えて急激に出生頻度が増加してくることがわかっている。