

高年令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

北海道大学医学部産科婦人科学教室

分担研究者 一 戸 喜兵衛

研究協力者 藤 原 篤・福 島 務

鈴木秋悦

1. 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原因の追求。またひとつはかかる先天異常の多発は生殖生理の老化現象の何と関連しておるか、基礎的に追求したものである。

2. 研究経過ならびに結果

(1) 高年令母体と染色体異常児

(1) 人工流産児の染色体異常

母性保護の立場から、高令妊娠で流産徴候の全くない妊娠早期(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、染色体異常の発生と母令依存性について傾向を検討したものである。

35才以上の高令母体における初期妊娠の資料は北大(397例)、広大(314例)の両教室よりの計711例および34才以下の広大(921例)の核型分析がえられている。

これらの研究では以下の点が明確とされた。

(a) 母親が35才以上の場合には、染色異常の発生増加は加令とともに著しく強化する。すなわち34才以下では、ほぼ発生頻度が3%(30/921)前後を示し、加令に対する依存はないが、35~39才群では7.5%(29/386)とすでに前者の2倍以上の頻度上昇をみとめる($P < 0.005$)。

また母令が40才を越えるとさらに16.6%(54/325)と34才以前群の5倍以上の夥しい頻度増加($P < 0.0001$)がみられる。ことに45才以上の妊婦令では、23.5%(4/17)と約8倍におよぶ一層甚だしい増加($P < 0.0001$)がうかがわれた。

(b) これらの35才以上の高令母体にみられる染色体異常の特徴は、卵子染色体の不分離によるといわれるトリソミーが主体をなしていることで、染色体異常の85.5%(71/83)を占める。

母令とトリソミーの発生率では、24才までが2.2%

(6/279)、25~29才群で2.4%(8/329)、30~34才群は2.6%(8/313)であるが、35~39才群では6.7%(26/386)、さらに40才以上群では13.9%(45/325)と、34才以前の頻度2.3%(22/921)に比べ約6倍も高まる。

ことに45才以上の群では23.5%(4/17)と10倍以上の頻度でトリソミーが発生していることが指摘される。

(2) ダウン症候群に関して

ダウン症の母児の調査資料は北大(148症例)、広大(172症例)からの計320症例である。全国(厚生省)母親の年令と分娩頻度(%)を期待値として比較すると、表の如き母体年令依存性が指摘された。すなわち、35~39才は約3倍、40~44才で10倍、また45才以上では15倍と加令とともに高頻度に多発する可能性がうかがわれた。また広大では転座、モザイク群は約9%であることを認めているが、これらは従来の報告通りに母体年令依存性がないことも指摘されている。

(3) 胞状奇胎の発生機構

われわれは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67%と、加令により甚だしい上昇がみられる点を明指してきた。しかも奇胎はきわめて特異な染色体構成をもつことが明かされ、昨年ここで報告した。すなわち培養奇胎染色体をQ-バンドで分染法を行なうと、3, 13, 14, 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、奇胎の両親ではこの6対の相同染色体のうち、少くとも1対はヘテロの多型が示されるが、奇胎では全てホモの多型で、しかも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を明らかとし、奇胎の発生は雄性発生(Andro-genesis)によるものであることを証明

した。換言すれば、受精卵の雌性前核が除去され、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、この雄性発生成立のためのひとつの要因として奇胎が高令母体に異常に多発するという事実をふまえて卵子の異常がまず考えられている。そのためには現在考えられている第2成熟分裂で不分離の2nの核をもつ異常精子の受精で、雄性前核の発生が進行するという可能性、すなわち精子側の異常が本機構の主因であるかもしれないという考えについて検討する必要がある。北大では奇胎およびその両親のHLA抗原特異性をA、B locusについて検討し、検索しえた奇胎15例はすべて、父方の特異性のみを受けついでいることより、奇胎発生は雄性発生によるものであることを再確認するとともに、奇胎のA、B特異性はいずれもホモであることが確かめられた。このことは奇胎受精に関与した精子は、少なくともdiploid精子ではなく、正常なhaploid精子であることが証明され、奇胎における染色体の2倍体化は体細胞分裂期の染色体不分離によるものであることが推測されると共に、雄性発生には卵子側の欠陥が依前として考慮され、追求されるべきものとして残されている。

(II) 高年令婦人の卵巣、卵子に関する老化の研究

母親の高令化にともな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けて考えるべきか、慶大において基礎的究明がなされている。

慶大では高年令婦人の卵巣の微細形態学的特徴を光顕、電顕上から検討し、加令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が、昭和53年度の研究は以下の2点について報告される。

(a) 高年令婦人の卵胞構成因子(卵子、顆粒膜細胞、卵胞液)に関する検討: 高年令とともに、卵巣組織には著明な萎縮性変化が現われ、卵胞数も著しく減少するが、年令にともなう卵胞動態の変化についてはほとんど報告がない。慶大では、先に、卵子の老化にとも

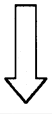
なう卵子表面の微細構造について追求してきたが、本年度においては、さらに、卵胞全体としての老化の問題を、形態学的、ならびに酵素組織化学的に電顕レベルで検討しているので報告する。

(b) 卵子の老化過程に関する研究: 昭和52年度に、慶大ではマウス卵のin vivoならびにin vitroにおける多精子受精の問題を卵子の老化との関連で報告しているが、本年度は、さらに、卵子透明層の機能を問題としながら、多精子受精を検討してきている。マウス卵においては、in vitroの受精で、透明層intactの状態でも、10%前後の多精子受精卵が認められるが、蛋白分解酵素で透明層を除去した、いわゆるZona-freeの状態では、受精卵の60%以上に多精子受精現象がみとめられた。すなわち、透明層は多精子侵入拒否の機構として重要な役割を果していることが判明している。そこで、透明層の生物物理的な状態を検討すると共に、老化にともなう多精子受精卵出現頻度の機構をこの点より追求し、成績を報告することにしている。

ダウン症候群児の出生と母令依存性

母親の年令	症例数	(%)	*期待値(%)
- 19	2	0.6	0.9
20 - 24	58	18.1	27.1
25 - 29	147	45.9	49.8
30 - 34	63	19.7	18.3
35 - 39	33	10.3	3.5
40 - 44	16	5.0	0.5
45 - 49	1	0.3	0.02
計	320	99.9	

* 厚生省、昭和49年度分娩数(%)



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



1. 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原因の追求。またひとつはかかる先天異常の多発は生殖生理の老化現象の何と関連しておこるか、基礎的に追求したものである。