

## 8・3 ダウン症における両親の年齢と染色体不分離との関係

北海道大学理学部

佐々木 本 道

高年出産においてダウン症の発生率がいちじるしく増加することはよく知られた事実である。ダウン症の約90%を占める21トリソミー型の異常については、その出現率が母親の年齢と強い相関を示すことから、卵子の老化又は過熟と配偶子形成過程における染色体不分離との関係が重要な要因であると考えられている。最近、染色体研究技術の進歩により、ダウン症患者およびその両親の染色体を比較分析することにより不分離の起源を推定することができるようになった。その結果、卵子のみならず、精子形成過程における不分離が要因となってダウン症が生まれる場合もあることがわかってきた。このことは母年齢のみならず父年齢との相関も再検討する必要性を示すものであり、ダウン症の成因解明と予防対策に関し重要な問題を提起するものである。

我々は過去数年間この問題を追究し、すでにかんがりの成果を得ているが、昨年度まで用いていたQ染色法による分析では染色体マーカーの数が不十分であるため、まだ問題解決に十分な資料が得られていない。本年度はより多くの情報を得るために研究法の改良とその実用化に主力を注ぎ、Q-R連続染色法により研究を進めた。

### 研 究 目 的

No.21染色体短腕部の異形性を指標として、ダウン症における余剰染色体の起源を明らかにし、両親の年齢と染色体不分離との相関を追究する。

### 研 究 方 法

トリソミー型ダウン症133例およびその両親の染色体を末梢血リンパ球培養法により比較分析した。133例中の114例は昨年度までにキナクリン(Q)バンド法により、残りの19例はQ-R連続染色法(後述)により本年度検査したものである。Q-R法はNiikawa and Kajii(1975)の方法を多少改

良したもので、通常のQ染色法により検鏡、写真撮影したスライドを70%アルコール中に浸して脱色した後、pH 5.1のHanks液中にて85°Cで13分間処理し、アクリジンオレンジ液(0.005% in Sørensen's buffer, pH 6.8)で約5分間染色し、水洗、同じbufferにて封入し、紫外線顕微鏡で観察し、Q染色法により撮ったものと同じ中期核板を再び写真撮影した。使用したフィルムは、QバンドにはSO-410又はSO-115(Kodak)、Q-RバンドにはNeopan F(Fuji)を用い、ダウン症児および両親のそれぞれについて、12個の良好な分染像をQおよびQ-R法により撮影し、両者を同一倍率にプリントして比較分析した。

### 研 究 成 果

No.21染色体の短腕は、着糸点に近い方から、基部(p11)、二次くびれ(p12)、付随体(p13)の3つのバンドに分けられているが、これらの部分は大きさ又は染色性が個体により種々の変異を示す。これらは異形バンドと呼ばれているが、その特徴は親から子に受け継がれる遺伝的なマーカーであり、これを利用して余剰染色体が両親のいずれの側から由来したかを推定することができるのである。Q染色法は一般にp11とp13の異形バンドをよく染め分けることができるが、p12は染まらないのでその染色性に個体差が見られない。一方、R染色法ではp11はほとんど染色性を示さないが、p12の染色性にはいちじるしい変異が認められ、p13も多少変異を示す。従って、Q-R連続法によると両者の変異の組合せにより、染色体の由来の識別がQ又はR法を単独に用いた場合よりもはるかに確実で、しかもその効率が高くなる。昨年度までにQ染色法のみで検査した114例中余剰染色体の起源を判定することができたのは僅かに22例(19.3%)であったが、Q-R連続法によってしらべた最近の19例ではその中の15例(78.9%)について判定が可能であった。すなわち、Q-R法はQ法の4倍以上の効率を示した。

上述の変異バンドの比較分析によって互に識別することのできる両親のNo.21染色体をa, b, c, dなどの異なった記号で示すと、両親の間で $aa \times bb$ ,  $aa \times ab$ ,  $aa \times bc$ ,  $ab \times ac$ ,  $ab \times cd$ の5通りの組合せがあった場合にのみダウン症児における余剰染色体の由来を知ることができ、 $aa \times bb$ ,

$ab \times ab$ の場合には何らの情報も得られない。これらの中で  $ab \times cd$  のみが理想的な組合せであり、この場合には 100% の例において情報が得られ、不分離の起こった時期も推定できる。 $aa \times bb$  の場合には 100% の例で余剰染色体が父母のどちらに由来したかを知ることができるが、不分離の時期は分らない。 $aa \times ab$  では成熟第二分裂 (M II) に起こった不分離のみについて、その父母由来を知ることができるが、その検出率は 16.7% に過ぎない。 $ab \times ac$  も同様に M II の不分離しか検出されず、検出率は 33.3% である。 $aa \times bc$  では 100% の情報が得られるが、その中の 50% では不分離の時期を知ることができない。表 1 は実際に観察された交配型を Q 法のみによった場合と Q-R 法によった場合とで比較したものであり、後者では両親の No. 21 染色体のすべてを互に識別しうる  $ab \times cd$  交配型がいちじるしく増大していることがわかる。

表 2 は現在までに不分離の起源を推定することのできた 37 例について、両親の平均年齢 (ダウン症児出生時における) を起源別に比較したものである。まだ例数が少ない (特に父由来) ので、これらの数値を論じることは困難である。

## 考 察

現在までの調査結果から、ダウン症における余剰染色体は主として母親の成熟第一分裂 (M I) における No. 21 染色体の不分離によるものと考えられる。表 1 に示した 5 つの交配型において、M I 不分離の検出率は理論的には M II のそれよりもはるかに低いので、37 例中の 18 例 (48.6%) が母親の M I 不分離によるものであったという結果は、それが圧倒的に多く起こっていることを示すものである。しかしながら、父または母由来によって検出率が異なるということはないので、母親の M II、父親の M I または M II 不分離に起因するダウン症も少なからず存在するものと考えられる。

本年度の調査により Q-R 連続染色体法は両親における No. 21 染色体の識別精度をいちじるしく向上させるので、この種の研究を行なうに当たってもっとも重要であるデータの信頼度を十分に高めるものと考えられる。また、この方法により  $ab \times cd$  交配型を高率に識別することができるので、交配型による検出率の偏りを減少させ、検出率を大幅に高めることが可能である。

両親の年齢と不分離の相関については、とくに父親由来の例数が少いため、

まだ十分な論議ができないが、母親のMI不分離が圧倒的に多いという事実は卵子の老化、過熟と関連して興味ある問題であり、従来一部の研究者が考えていた遅延受精又は卵子の卵管内過熟が不分離の成因になるという可能性を必ずしも支持するものではない。父親側の不分離による例が少数ではあるが認められることは、今後の研究において父母の由来別に年令との相関を分析する必要を示すもので、従来余り注目されていない老化と精子形成過程との関係、とくに不分離の起こる時期との関連を追究する必要がある。

### 要 約

QおよびQ-R染色法により識別されるNo. 21染色体短腕部の異形バンドを指標として、トリソミー型ダウン症133例およびその両親の染色体を比較分析し、余剰染色体の起源を追究した。Q法では114例中22例(19.3%)、Q-R法では19例中15例(78.9%)において不分離の由来とそれが起こった時期を推定することができた(表1)。これらの成因別に両親の平均年令を比較した(表2)。

表1 QおよびQ-R染色法によるダウン症両親におけるNo. 21染色体の識別と不分離の起源推定率

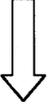
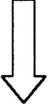
交 配 型*	例 数		不 分 離 の 時 期			検 出 率
	Q	Q-R	MI	MII	MI-MII	
aa×bb	1	0	—	—	1	100.0%
aa×ab	16	0	—	3	—	18.8%
aa×bc	5	2	6	0	1	100.0%
ab×ac	23	4	—	7	—	25.9%
ab×cd	7	12	16	3	0	100.0%
計	52	18	22	13	2	52.9%

\*これ以外に全く情報の得られない交配型(aa×aa又はab×ab)63例(中62例はQ法, 1例はQ-R法)を認めた。

表2 不分離の起源と両親の平均年齢±S.E.

不分離の時期	母由来例			父由来例		
	MI	MII	MI+MII	MI	MII	MI+MII
例数	18	8	28*	4	5	9
母年齢	29.6 ±1.12	27.1 ±1.22	28.6 ±0.84	29.3 ±2.13	30.0 ±2.05	29.7 ±1.39
父年齢	31.7 ±1.33	29.4 ±1.49	30.6 ±1.01	32.0 ±3.03	30.4 ±2.20	31.1 ±1.72

\* MI又はMII 2例を含む。

 **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**

高年出産においてダウン症の発生率がいちじるしく増加することはよく知られた事実である。ダウン症の約 90%を占める 21 トリソミー型の異常については、その出現率が母親の年令と強い相関を示すことから、卵子の老化又は過熟と配偶子形成過程における染色体不分離との関係が重要な要因であると考えられている。最近、染色体研究技術の進歩により、ダウン症患者およびその両親の染色体を比較分析することにより不分離の起源を推定することができるようになった。その結果、卵子のみならず、精子形成過程における不分離が要因となってダウン症が生まれる場合もあることがわかってきた。このことは母年令のみならず父年令との相関も再検討する必要性を示すものであり、ダウン症の成因解明と予防対策に関し重要な問題を提起するものである。