

12・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

ダウン症の約90%はNo.21染色体のトリソミーであり、余分な染色体は母または父の配偶子形成過程における染色体不分離によりもたらされる。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No.21染色体の短腕部の異形性を比較することにより、不分離が父または母のいずれの側の成熟分裂のどの時期に起こったかを推定することができるようになった。従来、ダウン症は高年出産に多く発生し、その出現率は母親の年齢増加と強い相関を示すことから、卵子の老化または過熟など母体側の生理的機能低下がその主要因をなすものと考えられていた。しかしながら、染色体分析の結果から、精子形成過程の不分離によってダウン症が生まれることもあることがわかってきた。このことはダウン症の成因解明と予防対策上重要な問題であり、とくに、不分離の由来（父または母）と発生時期（成熟第1または第2分裂、以下M1またはM2と略す）がわかっている例について、それらの出現率と両親の年齢との相関を再検討することが必要になった。

この問題を解決するためには、まず、なるべく多数の例について染色体分析を行ない、信頼し得る情報を集めなければならない。そのためには染色体研究法の改良により異形性を示すマーカーの検出率を高め、両親のNo.21染色体のすべてを確実に識別できるようにすることが理想的である。我々は過去数年間このような問題の解決に努力し、ようやくある程度の資料を集めることができたので、それに基づいて両親の年齢と不分離の由来、発生時期との関係を検討した。

研 究 目 的

染色体分析により、21トリソミー型ダウン症における余分な染色体が、両親いずれの側の配偶子形成のどの時期（M1またはM2）の不分離によるかを多数例について調査し、染色体不分離の由来別に両親の年齢との相関を考察し、

ダウン症の成因解明と予防対策に資することを目的とする。

研 究 方 法

ダウン症患者 170 例とその両親の染色体を末梢血リンパ球培養法により検査し、トリソミー型 154 例（男 80，女 74），転座型 10 例（孤発性 6，遺伝性 4），モザイク型 6 例を得た。これらの中，トリソミー型 154 例について，キナクリン（Q）染色法または Q-R 連続染色法により，No. 21 染色体短腕部の異形性を患児と両親との間で比較分析した。Q-R 法は昨年度から用いた方法であり，Q 法単独よりも優れた結果が得られる。方法の詳細については昨年度の報告書に述べた通りである。

研 究 成 果

No. 21 染色体の短腕部は，基部（p11），二次くびれ部（p12），付随体（p13）の 3 つのバンドに分けられる。これらの部分は Q または Q-R 染色法により種々の個体変異を示す。これらの変異バンドの比較分析により互に識別することができる両親の No. 21 染色体を異なった記号，a，b，c，d で示すと，両親の間で表 1 に示したような 5 通りの交配型が認められた場合には患児における余分な No. 21 染色体の由来を知ることができる可能性があるが， $aa \times aa$ ， $ab \times ab$ の場合には何らの情報も得られない。 $ab \times cd$ は理想的な交配型であり，100% の例で情報が得られる。表 1 は実際に観察された交配型の数と，それから得られた情報を示す。154 例中の 63 例（40.9%）は何らの情報も期待できない交配型であり，その中 62 例は Q 法，1 例のみが Q-R 法によったものであった。残りの 91 例中 49 例（53.8%）について不分離の由来を推定することができた。したがって，全例についての不分離検出率は 31.8%（ $49/154$ ）であった。この中，Q バンド法のみで分析したものでは 19%（ $22/115$ ），Q-R 連続法では 69%（ $27/39$ ）の検出率が得られており，後者の方法の優れていることがわかる。後者では $ab \times cd$ という理想的な交配型が 20 例（51%）見出されたが，前者では 7 例（6%）であることも注目すべきことである。

表 2 は不分離の起源を推定することのできた 49 例について，それらを母由来群

と父由来群に分け、不分離の生成時期別(M₁, M₂, M₁+M₂)に、両親の平均年齢(ダウン症児出生時における)を比較したものである。対照群としては、北海道大学病院産婦人科において昭和51年から53年の3年間に出生した全新生児2,033例の両親の平均年齢(父親:30.0±0.09 S.E., 母親:27.8±0.07 S.E.)を用いた。49例中の38例(77.6%)は母親由来, 11例(22.4%)は父親由来であり、平均母年齢は母由来29.1才, 父由来29.4才, 平均父年齢はどちらも31.1才であり、いずれも対照群よりも高かった。不分離の発生時期は母親のM₁(27例, 55.1%)がもっとも多く、次いで母M₂(9例, 18.4%), 父M₁, M₂(各5例, 10.2%), M₁かM₂かは不明であるが母由来のもの2例, 同じく父由来1例であった。平均父母年齢は, 母M₂および父M₁由来の父年齢は対照群よりもわずかに低く, 父M₁由来の母年齢は対照群と同じであったが, 他はすべて対照よりも高かった。母由来全例(M₁+M₂)の平均母年齢と母M₁由来の平均父年齢は対照群に比べて統計的に有意に高いことが認められたが, 他の数値はすべて対照と比べて統計的には有意差が認められなかった。また, M₁とM₂の間にも有意差がなかった。

考 察

上記の結果に文献例を含めると, 現在までに255例について不分離の由来が推定され, その中196例(76.9%)は母由来, 59例(23.1%)は父由来であった。また, 母由来のもの大部分(144/188, 78%)はM₁不分離である。これらの結果は我々の結果とよく一致する。この結果からトリソミー型ダウン症には父親の成熟分裂の染色体不分離によるものがかなりあると考えられるが, M₁とM₂不分離の検出率によって異なり, 前者はaa×bcまたはab×cdの2つの交配型でしか検出されないのので, 実際には母親のM₁不分離によるものが圧倒的に多く起こっているものと考えられる。我々の調査結果を上記の2交配型のみについて見ると母M₁:父M₁:母M₂:父M₂=27:5:2:1で, 母M₁が77%, 父M₁が14%を占める。以上の結果にはNo.21染色体の短腕部には交叉が起らないことと, M₂不分離と推定されたものには受精後の不分離例が含まれていないという前提条件がある。

実際に No. 21 の短腕部はきわめて微小で、成熟分裂過程でキアズマを形成する確実な証拠もないので、交叉が起こったとしてもきわめて稀でしかないと考えられる。受精後の不分離については確証はないが、M2 不分離と推定された患児の染色体を皮膚由来の培養細胞などについても詳しくしらべ、モザイク性の存否をしらべる必要がある。

両親の年令と不分離との相関については対照群のとり方についてもまだ問題があるので、患児の出生地、同胞の出生時の両親年令などについてもくわしい調査を進めている。今回の結果からは、母由来例の平均母年令は対照より統計的にも有意に高いことが認められたが、父由来例の平均父年令は対照群よりは高かったが有意差は認められず、母由来例の平均父年令とも差がなかった。父母の年令差の平均値±S.E.は、対照群 2.1 ± 0.07 ，母由来群 2.1 ± 0.54 ，父由来群 1.7 ± 0.79 才であり、3者の中に有意差は認められなかった（表3）。

要 約

No. 21 染色体短腕部の異形性を指標として、トリソミー型ダウン症 154 例とその両親の染色体を比較分析し、その中の 49 例について不分離の由来と起源を推定することができた（表1, 2）。これらの成因別に両親の平均年令（表2），と年令差の平均値（表3）を対照群のそれらと比較した。

表1 QおよびQ-R法による交配型と不分離の起源別推定率

交配型*	例数		不分離の時期			検出率
	Q	Q-R	M1	M2	M1-M2	
aa × bb	1	0	—	—	1	100.0%
aa × ab	16	1	—	3	—	17.6%
aa × bc	5	5	8	0	2	100.0%
ab × ac	24	12	—	8	—	22.2%
ab × cd	7	20	24	3	—	100.0%
計	53	38	32	14	3	53.8%

* 全く情報の得られない交配型 (aa × aa または ab × ab) 63 例 (Q法 62 例, Q-R法 1 例) は除外した。

表2 不分離の起源と両親の平均年令±S.E.

不分離の時期	母由来例			父由来例		
	M 1	M 2	M1+M2*	M 1	M 2	M1+M2*
例 数	27	9***	38**	5	5	11
母 年 令	29.7 ±0.91	28.0 ±1.28	29.1*** ±2.62	27.8 ±2.01	30.0 ±2.05	29.4 ±1.35
父 年 令	31.9*** ±1.15	29.6 ±1.31	31.1 ±0.92	29.4 ±2.62	30.6 ±2.32	31.1 ±1.86

* M 1かM 2か不明のもの(母由来2例, 父由来1例)を含む。

** M 2の9例中1例は父年令不明のため除外。

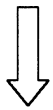
*** 対照群(母27.8±0.07, 父30.0±0.09)と比べて有意差(5%レベル)を認めた。

表3 父母の年令差と不分離の起激

		例 数	平均±S.E.
対 照 群		2,033	2.1±0.07
母由来例	M 1	27	2.2±0.65
	M 2	8	2.3±1.11
	M 1 + M 2	37	2.1±0.54
父由来例	M 1	5	1.6±0.81
	M 2	5	0.6±0.68
	M 1 + M 2	11	1.7±0.79



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



要約

N0.21 染色体短腕部の異形性を指標として,トリソミー型ダウン症 154 例とその両親の染色体を比較分析し,その中の 49 例について不分離の由来と起源を推定することができた(表 1,2)。これらの成因別に両親の平均年齢(表 2),と年齢差の平均値(表 3)を対照群のそれらと比較した。