

氏 名（本籍） 庄 漢 一

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 5 5 0 号

学位授与年月日 昭 和 5 9 年 2 月 2 2 日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

最 終 学 歴 昭和51年3月
熊本大学医学部医学科卒業

学位論文題目 反復性流産夫婦と転座染色体保因者について

（主 査）

論文審査委員 教授 鈴木雅洲 教授 折笠精一

教授 多田哲也

論文内容要旨

目 的

最近の報告では自然流産児の50%前後は染色体に異常があるといわれている。その大部分は配偶子の形成段階あるいは受精卵の卵割初期における染色体の不分離または突然変異により発生するもので、再発率はさほど高くないと考えられている。ごく一部は親の染色体異常（主に均衡型転座染色体）に由来するものであるとされている。この場合は親が不均衡型配偶子を再び形成することが多いので流産の再発率はかなり高くなると推測されている。今回は反復性流産あるいは先天異常児の発生とその夫婦の均衡型転座染色体との関係について検討した。

研 究 方 法

1. 末梢リンパ球の染色体分析

反復性流産あるいは先天異常児を持つ両親から末梢静脈血を採取する。phytohemagglutininを添加した培地（20% fetal bovine serumを含有するRPMI-1640）2 mlに血液0.1 mlを滴下し、37°C 5% CO₂で70時間静置培養する。コルセミドを最終濃度が0.2 µg/mlになるように加え、さらに2時間培養する。培養細胞を0.075 NKClで低張処理とCarnoy液で固定処理した後に標本作製する。できあがった標本を7日間室温で乾燥し、0°C、0.05% Trypsin-Hank's液で30秒前後浸し、2% Giemsa液で20分染色する。顕微鏡で20個以上の細胞の染色体数を数え、染色体核型を写真で分析する。

2. 羊水培養、胎児細胞の染色体分析

本人または配偶者が転座染色体の保因者であるものを対象に妊娠16~20週に経腹的に羊水を穿刺する。羊水3 mlに等量の培地（20% fetal bovine serumを含有するF-10）を加え、37°C、5% CO₂で静置培養する。培養液を交換しながら、線維芽細胞が充分増殖後にコルセミド（最終濃度：0.3 µg/ml）で処理し、さらに6時間培養する。0.05% Trypsin-EDTAを用い、培養皿より細胞を剥離する。その後、低張処理、固定、標本作製、染色と鏡検は血液培養法の操作と同じである。

結 果 と 考 察

1. 反復性流産夫婦における染色体転座保因者の頻度

原因不明の2回あるいは2回以上の流産歴を持つ夫婦35組（70名）につき、染色体分析を行った。そのうち、5名の均衡型転座保因者が確認された。保因者の発現頻度は7.1%で、5名と

も女性患者でした。一般集団における均衡型転座保因者の頻度は0.3%で、かなり低いから、反復性流産と転座保因者とが深い因果関係を持っていることは明白であるといえる。

2. 保因者の家系調査

5名の保因者のうち、家系調査が出来たのは2家系であった。2家系ともその父親は転座染色体の保因者であることが確認された。家系調査により、男性保因者からも流産、均衡型、不均衡型転座などの子供が生まれる可能性のあることが分った。即ち、転座形質が父親から子供にも伝わりうるものであるから、反復性流産夫婦に男性側の染色体検査を行なうことも必要となる。

3. 染色体異常を有する先天異常児とその親との染色体核型の関係

先天異常児およびその親の染色体核型が検討できたのは3例であった。3:1分離の不均衡核型を有した死産児の父親は保因者であること、21-trisomyと転座染色体を併有した死産児の母親は同型転座染色体であること、および純粋型21-trisomy生存児の父親は正常型と均衡型転座とのモザイクであることをそれぞれ発現した。

4. 均衡型転座保因者の妊娠結果

均衡型転座保因者10例につき、総数31回の妊娠結果をまとめてみると(妊娠中の症例は羊水胎児細胞染色体分析法を用いて診断する)、表現型が正常の児は10例(32.3%)であり、染色体異常児は5例(16.1%)、流産は16例(51.6%)であった。

同番相同染色体同志の転座保因者は理論的にも経験的にも次の世代における異常児の発生率は100%である。非同番染色体間の転座保因者の子供については、染色体の交叉現象(crossing over)を無視すれば理論的には正常児(均衡型保因者を含む)と異常児の出現する割合は1:2である。流産児がもし全て異常児と考えれば本研究の成績は1:1.8であり、理論値にかなり近いといえる。

尚、転座保因者の妊娠結果を分析してみると、転座染色体とは別に21-trisomy児が2例いることが分ったことはすでに述べた通りである。この頻度は6.451%であり、本邦における21-trisomy出生危険率の50倍近くの高値であることが分る。これは転座保因者が非均衡型異常児のほかに転座した染色体とは無関係の染色体のtrisomy異常児を出生する可能性があることを示す。同時に、非遺伝性と考えられている純粋型21-trisomy児の両親に転座保因者のいることを示唆している。

審査結果の要旨

最近の報告では自然流産児の50%前後は染色体に異常があるといわれている。その大部分は配偶子の形成段階あるいは受精卵の卵割初期における染色体の不分離または突然変異により発生するもので、再発率はさほど高くはないと考えられている。ごく一部は親の染色体異常（主に均衡型転座染色体）に由来するものであるとされている、この場合は親が不均衡型配偶子を再び形成することが多いので流産の再発率はかなり高くなると推測されている。今回は反復性流産あるいは先天異常児の発生とその夫婦の均衡型転座染色体との関係について検討した。

方法は反復性流産あるいは先天異常児を持つ両親から末梢静脈血を採取し、72時間培養後にリンパ球の染色体を分析する方法と転座保因者の妊娠胎児を羊水長期培養法により、染色体を分析する出生前診断法である。

原因不明の2回あるいは2回以上の流産歴を持つ夫婦35組（70名）につき、染色体分析を行なった。そのうち、5名の均衡型転座保因者が確認された。保因者の発現頻度は7.1%で、5名とも女性患者でした。一般集団における均衡型転座保因者の頻度は0.3%で、かなり低いから、反復性流産と転座保因者とが深い因果関係を持っていることは明白であるといえる。5名の保因者のうち、家系調査が出来たのは2家系であった。2家系ともその父親は転座染色体の保因者であることが証明された。

さらに3:1分離の不均衡核型を有した死産児の父親は保因者であること、21-トリソミーと転座染色体を併有した死産児の母親は同型転座染色体であること、および純粋型21-トリソミー生存児の父親は正常型と均衡型転座とのモザイクであることをそれぞれ発見した。

均衡型転座保因者10例につき、総数31回の妊娠結果をまとめてみると（妊娠中の症例は羊水胎児細胞染色体分析法を用いて診断する）、表現型が正常の児は10例（32.3%）であり、染色体異常児は5例（16.1%）、流産は16例（51.6%）であった。

理論的には同番相同染色体同志の転座保因者は次の世代における異常児の発生率は100%である。非同番染色体間の転座保因者の子供には正常児（均衡型保因者を含む）と異常児の出現する割合は1:2である、流産児がもし全て異常児と考えれば、本研究の成績は1:1.8であり、理論値にかなり近いといえる。

尚、転座保因者から転座染色体とは別に21-トリソミー児が2例いることはすでに述べた通りである。これは転座保因者が非均衡型異常児のほか転座した染色体とは無関係の染色体のトリソミー異常児を出生する可能性があることを示す。同時に、非遺伝性と考えられている純粋型21-トリソミー児の両親に転座保因者のいることを示唆している。以上、本論文は学位を授与するに値するものと判定した。