〔原 著〕

出生前性比に関する細胞遺伝学的疫学研究

伊 藤 隆*, 渡 辺 正 友*

山 本 正 治*, 渡 辺 厳 一*

Ecocytogenetic Observation on the Sex Ratio in the First Trimester

Takashi ITO* Masatomo WATANABE*

Masaharu YAMAMOTO* and Gen-ichi WATANABE*

Summary

The sex ratio at an early embryonic stage was investigated in 1100 cases of induced abortions terminated within 12 weeks of gestation. By means of the cytogenetic analysis of the chorionic villi, the sex ratio was determined as 107.5 (570 males/530 females), which did not seem to be different greatly from the ratio at birth. Since a slight excess of male conceptuses was already evident at this stage, it was suggested that main contributing factors affecting the male dominant sex ratio might be present at an earlier embryonic stage, namely the preimplantation, rather than later stages towards birth.

は じ め に

出生時における性比（二次性比）の観察は、今まで多くの研究者によって行われている。これらの報告によると、性比は時間的および空間的にかなり変動するが、大概ね105前後（女子出生数100としたときの男子出生数）とされている。そして、この現象の生物学的発生機構について種々の推察が行われている。まず、妊娠初期、とくに受精時の性比（一次性比）で、すでに差が存在するとの説、およびこの時期の性比には差がなく、その後の胎児子宮内発育過程で女子胎児の淘汰があるため、出生時には男子が多くなると考える説が相対峙している。

この間の事情解明のため、出生前胎児集団の性比を観察した報告がある¹⁾。それらの多くは、自然流産や人工流産胎児を対象にして調べたものである。しかし、その観察結果については、全く意見の一致をみていない¹⁾。これは妊娠初期の性比判定に用いた方法論に問題がある、としなければならぬ。胎児生殖器の形態学的観察、性染色質（sex chromatin）観察の際の判定の誤りはもとより、染色体分析によっても、Y染色体存在有無の確認に関して誤りの生ずる危険性が指摘されている。

われわれは、Q-分染法、Y小体の染色法、ならびに従来のギムザ染色法を用い、妊娠3カ月以内の人工妊娠中絶手術でえた絨毛組織について、

* 新潟大学医学部衛生学教室

* *Department of Hygiene & Preventive Medicine, Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan*

より正確な性別判定を試みたので、その結果を報告する。

材料および方法

観察に用いた標本は、妊娠3カ月以内に社会経済的理由のもと中絶手術を実施してえた絨毛である。染色体分析は、直接法を用いた。

ここで、絨毛組織は胎児由来の組織であるが、胎児本体と絨毛組織の染色体構成の差異の可能性については、とくに考慮しておく必要がある。われわれの行った予備観察から、両者の差を認めず、絨毛組織の染色体構成は胎児の構成を正確に表すものとみて差支えない²⁾。

つぎに、染色体分析および性別判定の診断基準は、以下のとおりである。

ギムザ染色による染色体分析では、最低5～10個の核型分析をし、染色体の数、構造異常およびY染色体の有無について観察した。Q-分析法による分析では、ギムザ染色標本の分析にたずさわらない研究者が、その標本の性染色体構成をすることなく、独自に行った。すなわち、まずスライドを0.5%キナクリン色素水溶液で5分間染色する。その後水洗し、pH6.8の磷酸緩衝液で封入し、蛍光顕微鏡下で観察を行った。細胞分裂中期の核板では、長腕に特徴的蛍光を発するY染色体の存在を確認し、さらに、50～100個の休止核でY小体を調べた。ギムザ染色標本と蛍光色素標本での診断の相違を認めたときは、さらに研究者が個別に観察を行い、性別判定を再度実施したのである。通常遭遇する判定の誤りは、ギムザ染色標本による短腕の長いY染色体をE群18番染色体と誤認し、××型(女)とするものである。

性の判定は、Y染色体の存在するものを男として、存在しないものを女とした。とくに、染色体異常を認めた際も、この基準によって分類をした。

結 果

昭和48年8月以降、約4カ年にわたって収集した絨毛標本1469例を分析に供した。染色体分析成

表1 母親の年齢別による性比の変動*

母親の年齢	染色体正常例	染色体異常例	合計
30才未満	112.9 (351/311)	100.0 (15/15)	112.3 (366/326)
30才以上	97.8 (176/180)	120.0 (24/20)	100.0 (200/200)
合 計	107.3 (527/491)	111.4 (39/35)	107.6 (566/526)

* 年齢不明で8例除外した。

表2 胎児の週令別による性比の変動*

胎児の週令	染色体正常例	染色体異常例	合計
5—8	108.5 (281/259)	109.5 (23/21)	108.6 (304/280)
9—12	110.1 (228/207)	123.1 (16/13)	110.9 (244/220)
合 計	109.2 (509/466)	114.7 (39/34)	109.6 (548/500)

* 胎令不明で正常51, 異常1計52例除外した。

功例は1100例(74.9%)である。この母親の平均年齢は28.0才であり、最年少17才から最年長46才まで分布している。また、平均胎令は、最終月経初日より起算して 8.4 ± 1.39 週(平均±標準偏差)であった。染色体異常は74例(6.7%)であった。その詳細については、すでに報告済みなので、ここでは省略する²⁾³⁾。

分析例の性別は、男570例、女530例であり、性比は107.5となる。ここで、染色体異常の有無によって性比の変化をみると、正常1026例の性比は107.3(男531例/女495例)、また染色体異常74例では111.4(39/35)である。この間には格別の差を認めない($\chi^2=0.00139$, $p<0.95$)。母年齢別および胎令別性比の変化は、表1および表2のとおりである。1100例のうち、母年齢あるいは胎令が不明のため、計算から除外したものが59例あった。性比を母年齢30才未満と30才以上に区分した際、性比はそれぞれ112.3(366/326)、100.0(200/200)であり、30才以上の群で性比の低下傾向を認めた。しかし、有意の差は存在しない($\chi^2=0.736$, $P<0.50$)。胎令別に性比を観察した時、5～8週および9～12週で、それぞれ108.6(304

/280), 110.9 (244/220) であり, この間にも著しい差を認めなかった.

考 按

妊娠3カ月以内の胎児性比は107.5であり, 出生時性比約105との間に, 殆んど差をみなかった. ここで興味あることは, 妊娠初期すでに子宮内胎児集団で, 男の占める割合が多いことである. 妊娠3カ月以降の性比におよぼす主要因として, 自然流産による淘汰が考えられる. 妊娠5カ月以降の死産胎児の性比観察では, 110~119と高い. すなわち, 男児が流死産として失われやすいといえる⁴⁾. しかし, 自然流産胎児の染色体分析によって性の判定を行った報告では, むしろ女児の占める割合が多いと報じており¹⁾, 過去の形態学的分析結果に批判もでている. ところで, 自然流産は, 染色体異常に基づく場合がかなりある. 妊娠早期ではその3/4が染色体異常によるといわれている⁵⁾. したがって, 染色体異常の性比の偏りが, 妊娠3カ月以降の性比に影響をおよぼすかも知れない. しかし, 今回の分析では, 染色体異常例での性比に偏りを認めていない.

今回の調査で妊娠3カ月までに, 出生時とほぼ同じ男児優位の性比をみたことは, 性比決定の主要因が妊娠後期の流死産, 染色体異常などによると考えるべきではない. それよりむしろ妊娠ごく初期に男性優位の存在する可能性が示唆される. とりわけ, 受精から着床までの生殖生理学的変化の中に, それらがすでに存在すると考えられる. この際, 以前から仮説として提唱されている受精時すでに高い性比が決定されているのか, あるいは性別により着床時の選別が行われるのかは興味ある問題である. しかし, 現在のところ, ヒトの着床前の生殖生理学的現象の実験的な調査は不可能といわなければならない.

ところで今回の調査により, 母親の年齢増加により性比の低下する傾向を認めたが, この現象の生物学的意味については不明である. 出生時性比に関連する従来の疫学的研究で指摘された父母の年齢, 出生順位などの諸要因の生物学的役割について, 生殖生理学的方面からさらに一層の解明がなされなければならない.

要 約

妊娠3カ月以内の人工妊娠中絶手術によって絨毛組織1100例をえた. それらの染色体を分析し, 妊娠早期の性比決定を行った.

性比は107.5 (男児570例/女児530例) で, ほぼ出生時性比と差のないことが判明した. しかし, この時期すでに, 男児優位の性比を認めたことは, その原因が妊娠ごく早期, とりわけ受精から着床までの生殖生理学的機構の中に存在することを示唆して, 興味深いものがある.

文 献

- 1) Carr, D.H.: *Advances in Human Genetics*, vol. 2, 201~257, Plenum Press (1971)
- 2) Yamamoto, M., Fujimori, R., Ito, T., Kamimura, K. and Watanabe, G.: Chromosome studies in 500 induced abortions. *Humangenetik*, **29**, 9~14 (1975)
- 3) Yamamoto, M., Ito, T. and Watanabe, G.: Eine weitere Chromosomenanalyse bei künstlichen Aborten. *Human Genetics*, **34**, 69~71 (1976)
- 4) 田中克己: 基礎人類遺伝学, 244~5, 裳華房(1976)
- 5) Boué, J., Boué, A. and Lazar, P.: Retrospective and prospective studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology*, **12**, 11~26 (1975)