Japan Society of Obstetrics and Gynecology

日本産科婦人科学会雑誌 Acta Obst Gynaec Jpn Vol. 30, No. 6, pp. 589—593, 1978 (昭53, 6月)

胞状奇胎の発生原因に関する研究

北海道大学医学部産科婦人科学教室
和気徳夫　椎名美博
山田良隆　一戸喜兵衛

Cytogenetic Study for the Pathogenesis of Hydatidiform Mole

Norio Wake, Yoshihiro Shiina, Yoshitaka Yamada and Kihyoe Ichinoe
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo

概要 Q-蛍光法によれば，ヒト染色体の場合，3，13—15，21—22染色体において多型が示される．われわれはこの点に着目し，胞状奇胎および両親の核型分析を行い，奇胎において示されたマーカー染色体の多型を解析した．両親では，少くとも一対の相同染色体間でヘテロの多型を示すのに対し，奇胎では，6対の相同染色体すべてにおいて，ホモの多型を示した．しかもさらに詳細に調べた結果では，奇胎におけるマーカー染色体と同型のものは，対応する母親の相同染色体中には全く認められず，父親の相同染色体の一方にのみ認められることが判明した．これらの事実は，雄性発生が奇胎の主たる発生原因であることを示唆する．

Synopsis Q-band chromosome studies were carried out in five cases of molar conceptuses and their parents, with special attention to 6 pairs (nos. 3, 13-15, 21-22) in which polymorphic variants occur frequently. All the six pairs of chromosomes were homomorphic in moles, whereas at least one pair was heteromorphic in each parent. Closer analyses provided evidence which strongly suggested that moles inherited two morphologically identical haploid sets from the father and none from the mother. Thus androgenesis seems causally related to pathogenesis of complete hydatidiform moles.

Key Words: Androgenesis • Hydatidiform mole • Q-band analysis • Polymorphism and homomorphic

緒　言

絨毛性腫瘍はトロホブラスト細胞を原基として発生し，胞状奇胎（以下奇胎），破壊性胞状奇胎（破奇），絨毛癌（絨腫）の順を追つて悪性化する場合の多いことは，多くの臨床事実の示すところである．しかしながら絨毛性腫瘍の発症原因及びその悪性化の機構については今日なお明らかにされていない．Sasaki et al.[14] (1962), Makino et al.[12] (1965) も，4倍体細胞の増加以外にこれら疾患に共通する染色体異常は認められないとしている．従つてわれわれは続発性絨毛性腫瘍の成因及びその悪性化の機構を明らかにするため，その基礎病変と考えられる胞状奇胎について，発生原因を検討した．

胞状奇胎の示す注目すべき特徴は，そのほとんど全てが正常女性型性染色構成を示すことである（一戸1970）．正常受精卵より発生したものであれば，XX と XY は約半数ずつになるはずであるため，XX への極端な片寄りは，奇胎の発生原因を明らかにするための有力な手掛りであると考えられる．奇胎の示すこの特異な現象を説明するためには，その発生原因に関し，三通りの考え方が可能である．1) XY 奇胎に対するその発生過程での淘汰 (Makino et al.[11] 1965), 2) 第2極体の核内倍加により奇胎が発生するとした場合；卵は正常に受精し発生をつづける．両者の共存する場合が部分奇胎，第2極体由来の細胞が優勢に増殖し，全てそれで置き換つたものが全奇胎と考える(Baggish et al.[4] 1968), 3) 奇胎が卵の単為発生により生ずるとした場合．

これら3つの仮説は，奇胎の性染色体構成が XX であることを満足させる．しかし1)について

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

は，正常妊娠時には働かぬ XY の淘汰が奇胎妊娠の場合のみ作動することになり，奇胎妊娠を識別する機転が母体内には存在することが必要となる．2)については，肉眼的，病理組織学的，細胞遺伝学的所見から，部分奇胎と全奇胎は，全く異なる疾患と考えられるため，両者を共通の原因から発生するものとは考え難い．もし奇胎が単為発生により生ずるのであれば，奇胎の性に関しても，また生体反応としての拒絶をうけることなく母体内で長期間生棲することが可能であることも十分に説明される．

一方，最近の染色体分染法の進歩は目ざましく，染色体のバンドの示す個体間変異を利用することにより，染色体の形態からそれぞれの個体を識別することが可能である．ヒト染色体では Q-バンドによれば3，13～15，21～22の6対の染色体のバンドの中に，個体特有の変異（多型現象）を示すバンドの存在することがしられている．従つてこれらマーカー染色体の示す多型を奇胎および両親間で比較すれば，奇胎が単為発生によるか否かわかることになる．もし単為発生によるのであれば，以下3つの条件を充たすはずである．1) 相同染色体間で全て同一の多型を示す．2) 奇胎のマーカー染色体と同型のものは，対応する父親の染色体には認められない．3) 奇胎の示す多型と同型のものは，母親の相同染色体の一方にのみ認められる．

われわれは，培養に成功した5例の奇胎につき，キナクリン蛍光法による核型分析を行い，その多型現象を解析することにより，奇胎のマーカー染色体が上記3条件を満足さそるか否か検討した．

方　法

21例の奇胎を，子宮内容除去術により無菌的に子宮腔内より採取した．肉眼的及び組織学的所見により全奇胎であることを確認し20%胎仔血清を加えた minimal essential medium または F12培養液により5% CO_2 恒温槽内で培養した．同時に患者及びその夫からヘパリン採血を行い，通常の方法による血液培養を行つた．培養後空気乾燥法による標本作製を行い，キナクリンマスタード染色後，蛍光顕微鏡により観察した．

結　果

21例の奇胎組織の培養の結果，5例について核型分析が可能であつた（6例：細菌による contamination，10例：細胞の増殖を認めず）．これら5例は全て，正常女性型核型（46XX）を示した．同時に5組の両親の核型についても調べた結果，全て正常であつた．

次に奇胎培養細胞に Q-分染法を施行し，マー

表1　奇胎及び両親におけるマーカー染色体の比較

		年　令	Chromosome No.					
			3	13	14	15	21	22
症例 1	奇　胎	15 w	a a	a a	a a	a a	a a	a a
	父	34 y	a a	a b	a b	a b	a b	a b
	母	33 y	a a	a a	a a	c c	c c	a a
症例 2	奇　胎	26 w	a a	a a	a a	a a	a a	a a
	父	?	a a	a b	a a	a a	a a	a b
	母	27 y	a a	a b	a b	a b	a a	a a
症例 3	奇　胎	22 w	a a	a a	a a	a a	a a	a a
	父	26 y	a a	a b	a a	a a	a b	a a
	母	23 y	a b	b c	a b	a b	c c	a a
症例 4	奇　胎	12 w	a a	a a	a a	a a	a a	a a
	父	33 y	a b	a b	a a	a a	a a	a b
	母	29 y	a b	a c	b b	b b	a b	b c
症例 5	奇　胎	12 w	a a	a a	a a	a a	a a	a a
	父	32 y	a a	a b	a b	a a	a a	a b
	母	28 y	a a	b c	b c	a b	a b	a c

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

写真1　症例Iの部分核型
奇胎の No. 22の染色体は，父親の対応する一方にのみ由来することが明らかである．

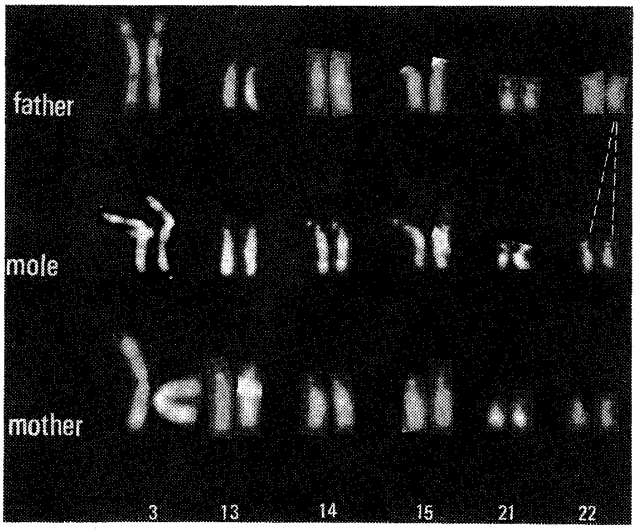
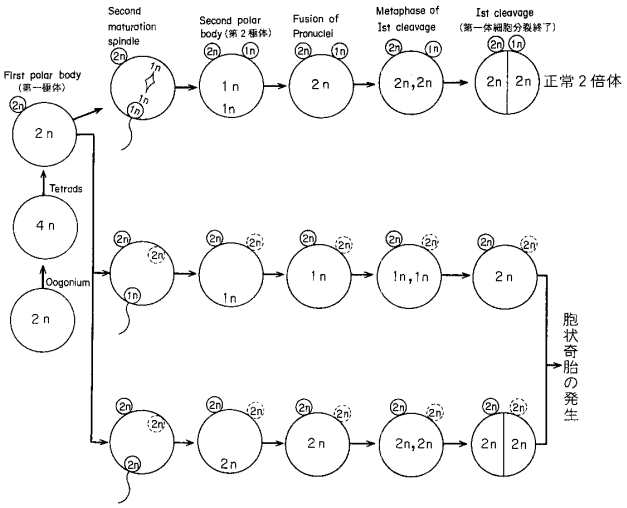


図1　胞状奇胎発生の推定機構



カー染色体の多型を調べた結果，奇胎の両親では6対の相同染色体のうち少なくとも一対においてヘテロの多型が示されるのに対し，奇胎では5例とも全てホモの多型を示した．この結果は奇胎が単為発生を原因とすることを強く示唆した．

しかし奇胎のマーカー染色体の由来を解析した結果では，まず症例4において，母親の No. 14と No. 15において示された多型と同型のものは奇胎の対応する染色体中には全く認められなかった．次に症例1，No. 15と No. 21，症例3，No. 13と No. 21，症例4，No. 22，症例5，No. 13と No. 14のそれぞれにおいて，奇胎のマーカー染色体の示した変異と同型のものは，母親の対応する相同染色体中には全く認められず，父親の相同染色体の一方にのみ認められることが判明した．以上の結果は，奇胎が単為発生ではなく雄性発生を原因とすることを示す．雄性発生とは，受精卵の雌性前核のみが関与して発生が進行する現象である．

考　察

Vassilakos et al.[17] (1977) は，絨毛の水腫化を示した75例の病理組織学的及び細胞遺伝学的研究から，これらを部分奇胎と全奇胎とに分類した．両者は，肉眼的に絨毛形態に明らかな差異を認める他，組織学的にも，後者がトロホブラストの過形成，異形成を示すのに対し，前者は一部が軽度の過形成を示す他は，大体においてトロホブラストの低形成が特徴的所見とされる．同時に部分奇胎が，胎児及びその付属物を伴うことが多いのに対し，全奇胎ではほとんど認められず，続発性変化を示すのも全奇胎のみである．細胞遺伝学的には，従来より水腫様絨毛を示すものに3倍体が高率に発生することは報告されている (Makino et al.[11] 1964) が Vassilakos et al.[17] はその他にトリソミー，モノソミーなども認め，全奇胎が全て正常女性型核型を示すのに対し，部分奇胎の大部分は染色体異常を示すとしている．従つて両者は，全く発生原因を異にする別の疾患と考えられる．

われわれの観察結果は，奇胎が雄性発生を原因とすることを示す．われわれはこの現象を惹起する機構として，図1に示す機構を想定した．一つは，正常の haploid 精子侵入直後，卵のゲノムが全て第2極体へ排出されてしまい，雄性前核と卵の細胞質からなる受精卵が，第一体細胞分裂以降の時期に細胞質分裂を行わず2倍体化し発生する機構である．この機構により発生した個体は，全ての遺伝子においてホモの組み合せを示すことになる．別の可能性として第二減数分裂の不分離により生じた diploid 精子 (XX 又は YY) が侵入した後，卵のもつゲノムが全て第2極体へ排出されてしまう機構も考えられる．この場合，卵は受精

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

時から diploid であるため，正常に第一体細胞分裂を行うことになる．しかし後者の diploid 精子による場合では crossing over により，ある遺伝子においてはヘテロの組み合せを示すことになる．一方，奇胎の発生を同一のマーカー染色体を保有した2本の X-bearing 精子によるゲノムを持たぬ卵への侵入（Dispermy）と解釈することも可能ではあるが，本研究の結果から，この現象の起る確率は 2^{-15} であり，およそおこりえない．いずれにせよ，卵巣の皮様のう腫に対する Linder et al.[8)9)10)]（1969，1970，1975）の研究でもちいられたイソ酸素の個体間変異を利用した手法及び HLA の typing などの手法が奇胎の場合にも応用できれば，図1に示したいずれが雄性発生の機構として妥当であるかという問題は解決されることになる．

将来他方面の研究により，雄性発生以外の奇胎の発生原因も発見されるかもしれない．しかし，Kajii et al.[7)]（1977）の7例，われわれの3例（Wake et al. 1978）[18)]及び今回の5例の結果から，雄性発生が奇胎の主たる原因であることはほぼ確定的である．われわれが雄性発生の推定機構として上述した2通りの可能性によつて生ずる個体の性染色体構成は XX と YY が約半数ずつになるはずである．しかしX染色体上には，生命維持に重要ないくつかの遺伝子が存在するため，X染色体を全く持たぬ個体は，受精後早期に死亡するものと考えられる．従つて着床後まで発生し，奇胎と診断されるものは，雄性発生により生じた受精卵の約半数で，全て XX の女性型を示すことになる．Shinohara et al.[15)]（1971）によつて報告された 48XXYY の奇胎は，第一減数分裂時，性染色体不分離を生じた XY 精子が受精することで説明され，矛盾しない．Sasaki et al.[14)]（1962），Bourgoin et al.[5)]（1965），Shinohara et al.[15)]（1971），八木ら（1978）は，奇胎における核型分析及び性染色質，Y-body の分析の結果，奇胎のほとんど全ては女性型であるが，しかし XY 奇胎も存在することを報告している．XY 奇胎に関しては分染法による再確認が必要ではあるが，もし本当に存在するとすれば，その多型現象の解析により雄性発生以外の機転が明らかにされるかもしれない．しかし XY 奇胎に関しては，第一減数分裂の不分離より生じた diploid 精子による雄性発生と解釈することも可能ではある．

母体齢の増加に伴い，奇胎の発生頻度が増加することは従来よりしられている（Benirschke et al.[5)] 1967）．とくに一戸ら（1976）は，和歌山県における年齢別妊娠数あたりの奇胎の発生頻度を求めたところ，40歳を越えた年齢から奇胎の頻度は増加し始め，とくに45歳～49歳で4.91％，50歳以上で60.0％であつたと報告している．しかし，夫の年齢と奇胎の発生頻度を調べた報告（Yen et al.[16)] 1968，一戸[2)]ら，1976）では，両者に相関はない．もし第2減数分裂の不分離により生じた diploid 精子が受精することにより，雄性発生が惹起されるのであれば，diploid 精子を産生する様な変化が，夫側に想定される．しかし夫の加齢は diploid 精子の産生とは無関係であるらしい．一方 Mortimer[13)]（1977）は，卵管に達する diploid 精子は極めて稀で，たとえ到達したとしてもその時点で活性を失つており，とうてい受精に関与するとは考えられないとしている．もしそうであるならば，雄性発生の機構として diploid 精子による可能性は考え難く，母体の加齢により生じた何らかの卵の変化が，正常精子の侵入後，卵の保有するゲノムを全て第2極体へ排出してしまう現象を引き起すものと考えられる．

Linder[8)]（1969），Linder et al.[9)10)]（1970，1975）は，皮様のう腫が第一減数分裂を経過した卵の単為発生により生ずることを発見した．皮様のう腫には，脂肪，毛髪，皮膚，軟骨など分化した組織が認められるのに対し，雄性発生を原因とした奇胎は，そのほとんどが水腫化した絨毛しか示さない．しかも絨毛は胚外部由来の組織である．これらの表現型の違いは何を反映したものであるのか．父親または母親由来の遺伝子をホモでもつことの違いか？或いは子宮内と外で発育することの違いか？もし単為発生或いは雌性発生由来の個体が子宮内で発生することが確認され，同時にその

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

形態が明らかにされれば，この問題も解決され，さらには個体発生に関し，興味ある情報をわれわれにもたらしてくれるであろう．

最後に破奇，絨腫のように，奇胎から続発すると考えられる疾患についても，奇胎の場合と同様の手法で調べることが可能であれば，これら疾患の関連性及びその悪性化の機構についても新しい知見が得られるかも知れない．

最後に State University Hospital of the Upstate Medical Center, Syracuse, New York の梶井 正先生，北大理学部染色体研，佐々木本道教授，高木信夫先生の御指導と御助言に深謝致します．

また，北大産婦人科山下幸紀先生及び諸先生方の御協力に感謝致します．

文 献

1. **一戸喜兵衛**：産婦人科領域における腫瘍の染色体学的研究．第22回日産婦宿題報告要旨，1970.
2. **一戸喜兵衛，佐々木謙司，金丸英彦，馬渕義也**：母親の加令と胞状奇胎の発生および悪性化について．日本老年医学会雑誌，13：257，1976.
3. **八木重尾，一戸喜兵衛**：胞状奇胎の Sex．日産婦誌，1978. in press
4. *Baggish, M.S., Woodruff, J.D., Tow, S.H. and Jones, H.W.:* Sex chromatin pattern in hydatidiform mole. Am. J. Obstet. Gynecol., 102: 362—370, 1968.
5. *Bourgoin, P., Baylet, R., Ballon, C. and Grattepanche, H.:* Exploration d'une hypothese sur l'etiopathogenie des moles hydatidiformes. Etude chromosomique. Dakar-Rev. Franc. Gynec., 60: 673—684, 1965.
6. *Benirshke, K. and Driscoll, S.G.:* Hydatidiform mole. In the pathology of the human placenta. 348—380, Springer-Verlag, Berlin, 1967.
7. *Kajii, T. and Ohama, K.:* Androgenetic origin of hydatidiform mole. Nature, 268: 633—635, 1977.
8. *Linder, D.:* Gene loss in human teratomas. Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)., 63: 699—704, 1969.
9. *Linder, D. and Power, J.:* Further evidence for post-meiotic origin of teratomas in the human female. Ann. Hum. Genet (Lond.), 34: 21—30, 1970.
10. *Linder, D., McCaw, B.K. and Hecht, F.:* Parthenotic origin of benign ovarian teratomas. N. Engl. J. Med., 292: 63—66, 1975.
11. *Makino, S., Sasaki, M.S. and Fukushima, T.:* Triploid chromosome constitution in human chorionic lesions. Lancet, 1273—1275, 1964.
12. *Makino, S., Sasaki, M.S. and Fukushima, T.:* Cytological studies of tumors, XLI chromosomal instability in human chorionic lesions. Okajimas Fol. Anat. Jap., 40: 439—465, 1965.
13. *Morimer, D.:* The survival and transport to the site of fertilization of diploid rabbit spermatozoa. J. Reprod. Fert., 51: 99—104, 1977.
14. *Sasaki, M., Fukushima, T. and Makino, S.:* Some aspects of the chromosome constitution of hydatidiform moles and normal chorionic villi. Gann., 53: 101—106, 1962.
15. *Shinohara, T., Sasaki, M.S., Tonomura, A., Shimamine, T., Yokoyama, T. and Hasegawa, T.:* Cytogenetic studies in human chorionic lesions. Jap. J. Hum. Genet., 16: 111—112, 1971.
16. *Yen, S. and MacMahon, B.:* Epidemiologic features of trophoblastic disease. Am. J. Obstet. Gynecol., 101: 126—132, 1968.
17. *Vassilakos, P., Riotton, G. and Kajii, T.:* Hydatidiform mole: Two entities. Am. J. Obstet. Gynecol., 127: 167—170, 1977.
18. *Wake, N., Takagi, N., and Sasaki, M.:* Androgenesis as a cause of hydatidiform mole. J. Natl. Canc. Inst. 60: 51—57, 1978.

（**特別掲載** No. 4341 昭53・3・2受付）

NII-Electronic Library Service