

日本人類遺伝学会第22回大会講演要旨 (1977)

Abstracts of Papers Communicated at the 22nd Annual Meeting
of the Japan Society of Human Genetics, 1977

特別講演 Review Lecture

三輪史朗 (山口大・医・三内) : 赤血球酵素異常症の遺伝生化学的研究.

Shiro MIWA (3rd Dept. Int. Med., Yamaguchi Univ. Sch. Med., Ube) : **Bio-chemical Genetic Studies on Erythroenzymopathies.**

1956年 glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) 欠乏症, 1961年ピルビン酸キナーゼ (pyruvate kinase, PK) 欠乏症の発見以来, 赤血球酵素異常による遺伝性溶血性貧血に関する研究は急速な発展をとげ, 現在詳細に報告されて, その存在が確実なものとして16種 (G6PD, PK, hexokinase, glucosephosphate isomerase, phosphofructokinase, aldolase, triosephosphate isomerase, phosphoglycerate kinase, diphosphoglyceromutase, glutathione reductase, glutathione peroxidase, glutathione synthetase, γ -glutamylcysteine synthetase, adenylate kinase, pyrimidine 5'-nucleotidase, adenosine deaminase) の酵素異常によるものが知られている. 赤血球酵素異常としては, このほかに genetic marker として用いられ無症状なもの, 赤血球の代謝障害をきたさないが, 他臓器疾患の診断上患者から採取しやすい試料として赤血球が利用されるもの (無カタラーゼ血症の catalase, 複合免疫不全症の adenosine deaminase, 免疫不全の nucleoside phosphorylase, 尿細管性アンドーシスの carbonic anhydrase B, Lesch-Nyhan 症候群の hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase, ガラクトース血症の galactose 1-phosphate uridyl transferase, 遺伝性メトヘモグロビン血症の NADH-methemoglobin reductase) があるが, ここでは溶血性貧血を呈するものに限って話を進める.

これらの疾患の発見当初は漠然と正常酵素の量的産生低下によるのではないかと考えられた時期があった. しかし現在では, 全例とはいえないまでも, 多くの場合, 構造遺伝子変異により, 構造に異常があるために機能的にも欠陥のある異常酵素の産生によることが明らかとなった. 常染色体性劣性ないし伴性劣性遺伝 (G6PD および phosphoglycerate kinase) により酵素機能障害 (活性低下) を示すのが通則であるが, 最近 Valentine らにより発見された adenosine deaminase 活性上昇 (正常の数十倍) によるもの (*Science*, 195: 783-785, 1977) は, 常染色体性優性遺伝であること, および酵素学的検索で異常が認められない点から調節遺伝子変異による産生過剰が強く疑われること, などの点できわめて興味深い. 因に前述のごとく adenosine deaminase 欠乏は複合免疫不全を呈することが知られ, 常染色体性劣性遺伝による. それでは正常酵素の産生過剰 (低下) によることを確定する方法はあるだろうか. 酵素学的に異常が見出せないこと, 免疫学的手段で活性上昇 (低下) の度と酵素蛋白量の上昇 (低下) の度が比例し比活性が等しく, かつ既知正常酵素との間に抗原性について相違がないこと, は必要条件ではあるが充分条件ではなく, 現在溶血性貧血で問題とする諸酵素については一次構造が決定していないので, 結局確定する方法がないわけである.

わが国で現在までに知られている赤血球酵素異常による遺伝性溶血性貧血例としては、G6PD 欠乏症 23 家系 26 例, PK 欠乏症 25 家系 29 例, glucosephosphate isomerase 欠乏症 6 家系 7 例, phosphofructokinase 欠乏症 2 家系 4 例, phosphoglycerate kinase 欠乏症 2 家系 2 例, diphosphoglyceromutase 欠乏症 1 家系 1 例, glutathione peroxidase 欠乏症 3 家系 3 例, (ヘテロ接合で溶血を生ずる), pyrimidine 5'-nucleotidase 欠乏症 1 家系 3 例がある。このうちの大半の例はわれわれの研究室で検索したものである。G6PD variant については 1967 年 WHO により分析方法が国際的に定められ, われわれもこの方法により検索して G6PD Tokyo, G6PD Tokushima, G6PD Ogikubo, G6PD Hofu, G6PD Ube, G6PD Ogori, G6PD Mediterranean-like, G6PD B(-) Chinese の 8 種の variant を同定しえた。PK variant については現在, 国際的に標準化された方法を確立しようという気運があり, 諸国間でデータを交換しながら検討が行われつつある。われわれは現在まで少なくとも 10 種の異なった PK variant を見出した。G6PD variant, PK variant とともに熱に対し不安定なもの, ミカエリス定数の高いものでは症状が高度になることがうかがわれる。したがって異常酵素の性質を詳細に検索することは臨床症状を理解する上にきわめて重要である。glucosephosphate isomerase についても同様であった。

シンポジウム ダウン症候群の問題点

Symposium. Current Problems in Down's Syndrome

司会：外村 晶 (東京医歯大・難治研・細胞遺伝), 佐々木本道 (北大・理・染色体研)

Chairmen: Akira TONOMURA (Dept. Cytogenet., Tokyo Med. Dent. Univ., Tokyo) and Motomichi SASAKI (Chromosome Res. Unit, Fac. Sci., Hokkaido Univ., Sapporo)

1. 黒木良和 (神奈川県立こども医療センター) : 遺伝疫学. Yoshikazu KUROKI (Div. Med. Genet., Kanagawa Children's Med. Ctr., Yokohama) : **Some Epidemiological Aspects of Down's Syndrome.**

ダウン症候群の疫学調査のうち今回は発生頻度, 母年齢, ダウン症候群出生の季節変動および生命予後の4点にしぼって論じた。

1) 発生頻度: もっとも大規模で信頼性の高い頻度調査は Collman と Stoller (1962) によるもので, 0.145%, 1/688 の値を得ている。Lilienfeld (1969) の文献的まとめによれば 1,000 出生あたり 0.32~3.4 (1/3,000~1/300) の分布を示しているが, 大部分は 1/500~1/1,000 に集中している。日本人の発生頻度は 1,000 出生あたり田中ら (1969) の 1.11, 松井ら (1975) の 1.09, 成富・日暮ら (1977) の 0.98, 松永・藤田ら (1977) の 0.91 などがある。もっとも正確な頻度は, 連続的全新生児集団の染色体調査によって得られるが, 黒木らによる現在進行中の新生児染色体調査によれば 1.09/1,000 である。この値は欧米 7 カ所における約 55,000 例の新生児染色体調査に基づく頻度 1.15/1,000 にかなり近い。結局, 日本人のダウン症候群の出生頻度は産院の臨床的調査, 新生児染色体調査を問わず約 1/1,000 と推定してよい。

2) 母年齢: ダウン症出産時の母年齢はこの 20~30 年間に世界的に若年化している。この現象は一般妊産婦の出産年齢が若年化傾向を示すことで説明できる。松永 (1966), Penrose (1967) らはこのような若年出産傾向はダウン症候群の発生頻度を減少させることを予測した。演者らは 1950~1973 年に出生したダウン症で神奈川県立こども医療センターと国立国府台病院で受診した 2,650 名のダウン症患者の出産時母年齢の調査により平均母年齢の若年化 (31.26 歳→29.59 歳) を認めた。次に Collman と Stoller の母年齢別ダウン症出生頻度と日本人の年度別出生統計表を用いて理論的ダウン症出産時母年齢分布 (%) を計算し, 観察母年齢分布と比較したところ, 全調査期間を通じてかなりよく一致した。したがってダウン症の出生頻度は過去 20 年間に 1.41/1,000 から 0.98/1,000 とほぼ 2/3 に減少しているといつてよい。このことは前述のわが国の頻度調査からも裏づけられている。

3) 発生率の季節変動: 演者らは生後 1 年以内に来院した症例を基に季節変動を調査した結果, 35 歳以上の母親群では冬高く夏低い傾向がみられた。文献的には賛否両論あり否定的意見の方が強い。しかしある種の感染症や内分泌環境の変化がダウン症候群の発生に無関係であると即断はできない。

4) 患者の生命予後: ダウン症の寿命は古くは 10 歳前後, 1960 年代でも 20 歳といわれていた。演者らは生後 3 カ月未満に診断した 124 名のダウン症の予後調査を行った。生存率は 6 カ月で 88.7%, 1 歳 80%, 2 歳 73.8%, 3 歳 66.6%, 4 歳 66.1% であった。また先天性心臓病 (CHD) の有無が大きく影響し, CHD 群では 1 歳までに 35% (⊖ 群 10%), 4 歳までに 50% (⊖ 群 20%) が死亡している。おもな死因は心不全と呼吸器感染症であった。諸外国のデータもほぼ同様であった。

すなわち抗生剤の出現と心臓病管理の進歩によりダウン症の生命予後、とくに乳幼児のそれはかなり改善されていることがわかった。

2. 飯沼和三 (静岡県立こども病院) : 異常染色体の由来. Kazuso IINUMA (Div. Med. Genet., Dept. Pediat., Shizuoka Children's Hospital, Shizuoka) : **Origin of the Extra Chromosome in Down's Syndrome.**

ダウン症候群発生と母親の出産時年齢の相関はよく知られており、不分離発生の機転の研究は、主として女性の配偶子形成のメカニズムに集中して進められている。第二減数分裂の不分離には、受精遅延による卵子過熟の原因が提唱され、これに対して、卵胞内過熟、老化に伴う核仁物質の粘稠度亢進、交叉形成頻度低下に伴う univalent の頻度上昇を原因とする説は、第一減数分裂での不分離を想定している。21 番染色体の付随体・短腕領域には異形現象が見られ、これを利用して、いずれの場合による不分離が多く発生しているか、さかんに研究が進められるようになった。従来染色法による家族分析による 2 例の結果は、いずれも第二減数分裂での不分離を示唆しているが、Q 染色法による異形分析が行われるようになった結果、文献上から、母側第一減数分裂 21 例、父側第一減数分裂 6 例、母側第二減数分裂 18 例、父側第二減数分裂 11 例、母側 6 例そして父側 2 例であった。しかし Q 異形分類で用いられたマーカーの数が、2 個、3 個、4 個によって行われた場合、それぞれ判定できる不分離には、偏りが生じ、これを修正して解釈する必要がある。その結果、母側第一減数分裂での不分離が最も高い頻度で起り、その 10 分の 1 以上の頻度で母側第二減数分裂の不分離が発生しているものと推測される。また父側の不分離は、第二減数分裂中で後者と同程度に起り、第一減数分裂での不分離は、やや低いであろうと思われるが、詳細は不明である。今後の分析技術が進歩して、精度を落さずに異形の数を増すことができれば、より正確な結果が得られるであろう。

〔追加〕 佐々木本道 (北大・理・染色体研) : 文献例および自検例 (124 例) を含めて現在までに 475 例以上の標準トリソミー型ダウン症について同様の研究がなされており、その中の 176 例について不分離の由来が明らかにされている。その内訳は母親由来 134 例 (MI, 94 例; MII, 30 例; MI または MII, 10 例)、父親由来 42 例 (MI, 20; MII, 19; MI~MII, 3) であり、母親の減数第一分裂 (MI) における不分離が圧倒的に多い。今後、調査例数を増すことにより、由来別に父母の年齢分布を比較考察することが必要であろう。

3. 柳沢 慧 (山口大・医・小児) : 細胞遺伝学——リンパ球の感受性と姉妹染色分体交換. Satoshi YANAGISAWA (Dept. Pediat., Yamaguchi Univ. Sch. Med., Ube) : **Cytogenetics——Lymphocyte Sensibilities and Sister Chromatid Exchanges.**

Down 症候群 (DS) は、急性白血病をはじめとする悪性腫瘍を合併する頻度が高く、種々の免疫学的特性をも有する。細胞性免疫のそれとしては、PHA に対する T-cell の反応性低下および易感受性などが上げられる。DS における DNA 修復欠損としては、放射線および紫外線によるものなどがある。DS において、DNA 修復障害の一つの指標となりうるか否かを、姉妹染色分体交換 (SCE) の頻度およびその染色体内、間特異性等について検討し、さらに BudR の取込みの割合によって、リンパ球 (T-cell) の分裂周期を知ろうとするのが、本研究の目的である。

対象は DS (平均年齢 10.3 ± 1.2 歳) 7 例および対照として精神薄弱児 MR (平均年齢 12.4 ± 1.6 歳) 5 例の男子である。静脈血 6 ml を血球分離液 (Difco) にて、血漿を分離し、Chromosome Cul-

ture Kit (Difco) または RPMI 1640 を用い、BudR (10^{-4} M) 添加後、 69 ± 2 時間培養した。培養器はガラス製薬瓶を用い、1日2回恒温器外で数回振盪し、その他の時間は暗所にて静置培養したが、培養器をアルミ等で遮光はしていない。また異種血清は用いていない。SCE 分染は、Korenberg らの方法を用いた。良好に分染された中期核板各 20 個について、顕微鏡下で染色体数を数え、写真上で SCE を分析し、さらにこれを顕微鏡下で再確認した。

DS は MR に比し、SCE の頻度がやや低かったが、統計学的有意差は認められなかった。すなわち、1核板当りの SCE は DS では 18.38, MR では 22.47 であり、従来の報告に比し、SCE の頻度が一般に高いが、この原因については不明である。その他、SCE を伴った染色体 1 個の有する SCE 頻度は、DS で 1.30, MR で 1.36 であった。また 1 染色体当りの SCE の頻度は DS で 0.39, MR で 0.49 と、いずれも有意差はない。染色体間および内での特異性はみられなかった。培養時間 69 ± 2 時間での分裂周期は、DS に第 3 分裂周期細胞の増加および第 1 分裂周期細胞の減少が認められ、これは MR に比し統計的に有意であった。分裂指数に関しては、両群に差はみられなかった (DS; $3.2 \pm 0.81\%$, MR; $2.9 \pm 1.34\%$)。

以上のことから、DS では MR に比し、分裂周期は短いといえるが、SCE 頻度においては両群に差は認められないといえる。(本研究の一部は、文部省科学研究費および厚生省心身障害研究費補助金による。)

〔討議〕 佐々木本道 (北大) : 遮光せずに培養を続けて SCE をしらべた理由は何か。

4. 栗田威彦 (国立国府台病院・小児) : 診断をめぐる問題点——臨床的立場から. Takehiko KURITA (Dept. Pediat., Konodai National Hospital, Ichikawa) : Problems on Diagnosis——From the Clinical and Social Point of View.

ダウン症候群は、染色体突然変異として、近年、医学生物学的方面から多大の関心が持たれるようになったが、その病像を持った人間に対する治療的施策はほとんど行われていない。

課題について、3つの問題点を提起して述べると、その第1は、医学的診断そのものについてである。1866年の当初では、視診によっていたが、1959年、Lejeuneらにより本症候群が21番目の染色体の異常によることが発見されてからは、診断上の問題はなくなった。ただ新生児の診断は必ずしも容易ではなく、また本症候群と鑑別を要する病像もあり、決定には慎重を要する。また染色体検査以外に、I.I 値 (腸骨指数) の測定や小指中節骨の異常も有力な診断規準である。

第2の問題点は、診断を家族に告げるタイミングである。出生直後には、直ちに確診を告げるべきではない。真実に従い、診断を告げることによる両親の受けるショックは、決して軽視すべきでなく、最悪の場合は、母子共の生命を絶つ結果にもなることを銘記すべきである。

第3の問題点は、胎内診断についてであるが、近年開発された羊水検査によるものでは、稀に流産の危険もあり、また時期的にも遅い憾みがあり、また乱用されると男女の生み分けにも悪用される懸念もあり、人類の将来にも由々しい問題を発生し、倫理的破壊を来す恐れなしともしないので、賛成し難い。ただ、適用を考えて行こう場合は止むを得ないと考える。この胎内早期診断が進歩すると、異常児の出生防止は可能となっても、その生命を勝手に抹殺することに対する宗教的・法律的・倫理的な諸問題はいっそう浮き彫りされてこよう。驕れる人間の自ら招く皮肉な宿命である。最も重要なのは、診断の結果によって起る治療福祉対策の問題であるが、医学に携わるものが、この医の原点を回避して、研究という名の自己のすさびに陶醉している現実には痛憤に堪えない。ダウン症候群児らが、

その発育の過程において、最も適した指導教育の道が固く閉ざされている現状は、福祉々々の空念仏だけでは、とうてい改善される見通しはない。親達が自分らの健全な間に、少しでも世にアピールしている姿に胸打たれ、本来的使命達成に専念できないが、それも考え方の問題のように思われる。とにかく現実社会は、弱肉強食が罷り通り、動物社会と全く同じで、これが自然淘汰というものであるろう。

なお、医学が科学として今後発展をつづけると、延命方策の過剰、臓器移植の進展、遺伝子工学の抬頭等に見るように、人間自らがその哲学を失い、自ら墓穴を掘ることに対する杞憂を抱かざるをえない。人間は幸福という夢と幻を実現しようと前進一辺倒であるところに大きな問題があることを見逃してはならない。

5. **Hiroko FUJITA** (Dept. Child Health, Fac. Science of Living, Osaka City Univ., Osaka) : **Problems on Diagnosis—From the Cytogenetic Standpoint.**

Some problems of cytological diagnosis and genetical prognosis were discussed. Data for this study were derived from 750 Down's syndrome cases who received cytological examinations in the major 12 laboratories in Kansai district. They were born from 1966 to 1975.

1) *Karyotypes.* Of 750 patients, 690 (92.0%) were found to be 47, +21 and 20 (2.7%) to be 47, +21/normal mosaicism. 46, t(Dq21q) was observed in 23 (3.1%) and 46, t(Gq21q) in 14 cases (1.9%). Others were one 48, XXY, +21, one 48, +21, +21 and one 46, XX, Bp+. The proportional picture of the karyotypes was in accordance with those of previous reports.

2) *Inherited ratio in the translocation types.* In the 23 t(Dq21q) patients, 9 were of familial inheritance, in which 7 mothers and 2 fathers were translocation carriers. In 9 of the remaining patients, parents had a normal karyotype, and in 5 families the examination was failed. The t(Gq21q) type included 3 inherited cases through 2 mothers and one father, 7 sporadic and 4 families without examination.

3) *Types of translocations.* Six of the 9 t(Dq21q) were found to be the t(14q21q) exchange, two were t(15q21q) and the rest was t(13q21q). In Gq21q cases, three t(22q21q) were identified in the inherited families and two t(21q21q) in the sporadic patients.

4) *Recurrence risk for a second child.* Out of the 690 patients with 47, +21, there were 5 sibships with two affected children and one sibship with 3 affected ones. Birth rank of the affected children in a sibship was as a whole the first, the second and the 3rd born, successively. Maternal age at the birth of the 1st child ranged from 23 to 29 years, the mean age being 25.5 years. This is identical to the mean maternal age of the first child in the general population, but younger than that of the 289 first born children with 21-trisomy in the present study. The recurrence risk for the parents who had the 1st child with 47, +21 can be estimated as about 2% (6/289). In addition to the birth rank, when their maternal ages are limited to 29 years and below, the recurrence risk can be estimated as about 2.5% (6/221). Among the translocation cases, the recurrence was found in one each family for the t(Dq21q) type and the t(Gq21q) type. Such a low recurrent incidence might be the result of the prevalent genetic counseling in the district.

5) *Presentation of cases having a confusing karyotype with that of Down's syndrome.* Case 1. A mentally retarded girl with 47,XX,+mar. The marker chromosome had a G-like shape without satellites. This chromosome was identified as 9p(pter→q12) by G- and C-banding techniques. Case 2. A mentally retarded boy with 46,XY,15p+. Karyotype of his family members was examined by G-band method and his karyotype was identified as 46,XY,der(15),t(15;20)(p13;p12)mat. Case 3. A phenotypically normal adult man with 46,XY,15p+. He was examined cytologically because his wife was a habitual aborter. All his chromosomes other than the 15p+ showed normal pattern by the G-banding. By C-band method this 15p+ chromosome revealed two dark bands on the short arm, one at the centromere and the other at a distal portion of the short arm. From these findings it was suggested that this additional chromatid should not contain structural genes but some repetitive DNA.

〔討議〕 塩野 寛 (札幌医大) : トリソミー型の連続出産例で母親に自然流産の既往があったか。また染色体検査は第一子と第二子のどちらを先に行ったか。

藤田弘子 (大阪市立大) : 流産歴については調査が不十分であるが、6家系全例において第一子出産母年齢は若く(23~29歳)、第二子との年齢差も少ないことから、それほど多いとは思えない。2家系については流産歴はない。また、3回連続例にも流産はなかった。親の染色体検査は大多数が第一子出産後に行ったものである。

6. Makoto HIGURASHI (Dept. Maternal and Child Health, Univ. Tokyo, Tokyo) : Social Pediatrics for Down's Syndrome.

The children with Down's syndrome have recently taken a new lease of life, because of the advances of medicine. At the same time a lot of problems on social pediatrics have occurred for the children with Down's syndrome.

On the infants and children with Down's syndrome whom we have mainly taken care of at our out-patient clinic in the university hospital, University of Tokyo, I discussed several points of social pediatrics as follows:

- (1) The incidence rate of common infectious diseases as measles, chickenpox, rubella, pneumonia and so on.
- (2) Dental problems.
- (3) School-absence rate on account of illness.
- (4) Educational system.
- (5) System for medical care and welfare.
- (6) Preventive injections.

〔討議〕 寺脇 保 (鹿児島大・小児) : ダウン症が感染に弱く、また重症化しやすいことは事実であるが、われわれのしらべたところでは液性免疫、IgG、IgM、IgAなどは健康児と差がない。この点に関してどのように考えるか。

日暮 真 (東大・母子保健) : 免疫学的特異性についてはその通りである。麻疹に比して水痘では著しく重症例が多い理由はDNAウイルスとRNAウイルスとに対する反応性の差ではないかと思う。

一般講演 General Contributions

1. 佐藤孝道・岡井 崇・箕浦茂樹・安部正雄・神保利春・水野正彦・坂元正一 (東大・産婦) : コンピュータを用いた遺伝相談症例の統計的検討. K. SATO, T. OKAI, S. MINOURA, M. ABE, T. JIMBO, M. MIZUNO and S. SAKAMOTO (Dept. Obst. Gyn., Univ. Tokyo, Tokyo) : **Genetic Counselling and Computer Analysis.**

研究目的：遺伝相談症例の統計的分析の方法論および意義，特にコンピュータを用いた分析法についての検討。研究対象：昭和 51 年 1 月から昭和 52 年 6 月までに当科遺伝外来を訪れた計 103 症例。研究方法：各症例の遺伝相談および胎児診断に関する 81 項目の情報を，東大病院電算機室の医学統計解析システム (MERS) を用いて解析した。解析の内容は，各項目の平均，分散，ヒストグラム，相関などである。また，この分析に基づき遺伝相談にかかわるいくつかの問題につき考察した。研究結果：1) 遺伝相談にかかわる情報は，家系図やカウンセリングの内容に関する部分も含めて類型化，数量化が可能であり，コンピュータを用いることによって多数例を容易かつ有益に分析することができる。2) 分析結果より，(i) 遺伝相談開始の時期，(ii) 遺伝相談のシステム，(iii) 高い危険率をもつクライアントの遺伝相談の問題点，(iv) 胎児診断の問題点と今後の方向などに関し，興味ある考察を得ることができた。

2. 本多達雄・高内則男・竹内正七 (新潟大・産婦) : 産婦人科と遺伝相談；いわゆるナンセンスコールの問題. Tatsuo HONDA, Norio TAKAUCHI and Shoshichi TAKEUCHI (Dept. Obst. Gyn., Univ. Niigata, Niigata) : **The Problem of so Called "Nonsense-call" in Genetic Counselling by Gynecologists and Obstetricians.**

遺伝相談を行うにあたり決して避けて通ることのできない問題の一つに，いわゆるナンセンスコールがある。それこそ全く意味のない，したがってカルテを作成するまでに至らぬような内容のものは別として，いわゆるナンセンスコールに分類されうる大部分のものが，1) 妊娠と薬物，2) 妊娠とX線照射，3) 妊娠と感染症，の3つによって占められ，私たちの過去4年間，計 287 例中のそれらの占める割合は，1) 13.6%，2) 5.4%，3) 2.0%，全部で 21.1% であった (ただし，今回の統計からは「風疹と妊娠」は除いてある)。元来こういった内容の相談はきわめて難しく，単に産婦人科にとどまらず広い視野からの助言が望まれる上に，長期的な追跡調査，統計処理などが必須である。いづれにせよ，少なくとも私たち産婦人科医が遺伝相談を行う場合，こういった内容のものが少なくとも 20% 以上入ってくるであろうことをあらかじめ見込んでおいて，それに対する備えを必要とすることを強調したい。

3. 安部正雄, 是沢光彦, 佐藤孝道・神保利春・水野正彦・坂元正一 (東大・産婦) : 夫婦とも D/D 転座保因者の遺伝相談と出生前診断の1例. M. ABE, M. KORE-SAWA, K. SATO, T. JIMBO, M. MIZUNO and S. SAKAMOTO (Dept. Obst. Gyn., Univ. Tokyo, Tokyo) : **Genetic Counselling and Antenatal Diagnosis for a Case of D/D Translocation Carriers.**

習慣性流産を主訴として来院し, 染色体検査の結果, 夫婦とも D/D 転座保因者であることが判明した症例の遺伝相談と胎児診断について報告する. 症例は7回経妊であるが, そのうち4回は自然流産, 1回は妊娠10か月で死産, 2回は児が生後2日目および6か月目に死亡している. また死産の1例と生後6か月目に死亡した1例は水頭症であった. 血液染色体検査の結果は, 夫が45, XY, 13-, 15-, t(13q, 15q)+, 妻が45, XX, 13-, 15-, t(13q, 15q)+ であり, 夫婦は近親婚である. 血液染色体検査の結果が判明したのは, 8回目の妊娠初期であるが, 夫婦の希望により, 羊水検査は行わず, 経過を観察することとした. しかし妊娠31週に電子スキャンで胎児の著明な脳室の拡大がみられ, 水頭症と診断された. 分娩方針決定のため, 夫婦の了解を得て, 妊娠31週1日に羊水検査および胎児造影を行ったが, 胎児造影では, 頭囲の増大の他には特記すべき所見はみられなかった. 児は妊娠33週1日で早産し, 男児, 2,480g で外表奇形はない. 羊水細胞および臍帯血の染色体検査の結果, 児は父親と同型で45, XY, 13-, 15-, t(13q, 15q)+ であった. 児はCT Scann およびPEGにより水頭症を確認され, V-P Shunt の手術を行い, 現在, 生後9か月である. 児は父親と全く同じ核型でありながら, 水頭症を発症しており, D/D 転座と水頭症とは別の遺伝形式であると考えられる. その後の検査で夫の兄と妻の母がD/D 転座保因者であることがわかり, 本症例がD/D 転座保因者の近親婚により生じたものであることが推測された.

〔質問〕 千代豪昭 (兵庫医大・遺伝) : D/D 転座保因者に対する遺伝相談で, 遺伝学的危険率を, ① 配偶子形成過程での理論的危険率, ② 児の出生の時点での危険率 (主として経験的危険率) のいずれの危険率を用いるべきなのか. 産婦人科医の立場からの意見をうかがいたい. 経験的危険率からは, 症例の両親から児が出生した場合, ほとんどが正常もしくは転座保因者で, ごくわずか (1% 以下) に trisomy 13 が生れるに過ぎず, 大部分の染色体異常は流産するであろう.

〔答〕 安部正雄 : 児に異常の起る確率については, 児の出生前と出生後においては異なると考えられる. 妊娠の過程において, 染色体の異常, 妊卵の異常, 胎児の異常が考えられるが, 異常が強いほど妊娠早期に淘汰されるので, 当然ながら胎児における異常の確率は新生児における確率よりも高い. 産婦人科医は妊婦を取り扱う関係から, 致死遺伝子による流早死産も含めた異常の起る確率を考えて, 遺伝相談を行う必要があると思う.

4. Norio FUJIKI, Itsuro NISHIGAKI, Reiko TSUKAHARA, Yasuko SHIRAI (Dept. Genet., Epid. and Soc. Welf., Inst. Develop. Res., Kasugai), Hideko MASUDA (Cent. Hosp., Aichi Pref. Colony, Kasugai) and Isamu KIMURA (Dept. Biol., Aichi Shukutoku College, Nagoya) : **Genetic Counselling (VI). Follow-up Study.**

We have accumulated over 1,510 cases of genetic counselling in five different units and made follow-up study in a part of the cases.

The motives of counselling were variable according to their personal and familial

antecedents and to the premarital, pregestational or prenatal situation. In these years the tendency became obvious that more and more couples asked for genetic counselling before starting a pregnancy and the clients visited us more freely.

As for the reasons for counselling, we could recognize six main categories; 1) Hereditary diseases were 533 cases (23.7%). Mendelian inherited diseases including metabolic anomalies were 483 cases, among which 250 (45.2%) were recessive type, 115 (20.8%) dominant type and 118 (21.3%) sex-linked type. Other 70 cases (12.7%) represented chromosomal anomaly. 2) Polygenic diseases were 743 cases (31.4%). This group represented constitutional diseases with polygenic inheritance, such as diabetes, hypertension, mental retardation and schizophrenia, as well as congenital malformations with some teratogenic risks such as heart defects, harelip *etc*; 362 (15.3%) and 381 (16.1%), respectively. 3) Non-genetic diseases were 446 cases (18.8%), referring teratogenic risks such as infection and medication during pregnancy. 4) Consanguinity was 345 cases (14.5%). 5) Blood type incompatibility was 119 cases (5.0%). 6) Miscellaneous was 153 cases (6.4%).

Thirty-two percents of total cases complained of two or more problems in the same family. Among accumulated 2,234 cases of counselling, the largest group was represented by mental retardation (349 cases, 19.7%), followed by malformation (373 cases, 16.7%), consanguinity (362 cases, 16.2%) and so forth, including chromosomal anomalies (70 cases, 3.1%) and metabolic anomalies (46 cases, 2.1%).

Recently, we contacted to the clients first by asking letter, then sending questionnaires, in order to know whether they have had children after the counselling, whether these were healthy and whether the counselling had modified their reproductive performance. Successful treatment of a genetic disease followed by diagnosis seems to be worthwhile. It appeared also worthwhile when forewarning of a family with a major genetic risk resulted in refraining from having children, or reassurance of a family with negligible genetic risk in having more children. Reproductive decisions and practices were the criteria which Carter used to assess whether their counselling was worthwhile. Our findings obtained from much smaller samples and after shorter intervals are different from Carter's data.

The follow-up study carried out in 125 cases counselled during 1969-75 was successful in 81 families (64.8%), incooperative in 15 and not responded in 29. The majority of the families accepted our conclusions and acted accordingly. Favourable counselling had been given to 34 couples out of 81, among them only one case showed other abnormality and no case had the same abnormality. In unfavourable counsellings explained a high risk pregnancy, the clients corresponded fairly well with our genetic prognosis. Eight mothers (9.8%) had received am-

niocentesis after the genetic counselling and had 7 healthy babies and one with other anomaly at the delivery.

The empirical risk of 3% to bear a child with some birth defects is considered as high risk by many Japanese, instead of 10% in English people reported by Carter. We emphasize the necessity to clarify clients' problems as well as to take sufficient informed consent for diagnosis and counselling to make follow-up study.

5. 大倉興司 (東京医歯大・難研・人類遺伝) : 遺伝相談のタイミング. Koji OHKURA (Dept. Human Genet., Tokyo Med. and Dent. Univ., Tokyo) : **Timing of Genetic Counselling.**

遺伝相談がいつ行われるべきかについては、総論的あるいは常識的な考え方があつた。しかし、まだ具体的な問題点はほとんど検討されていない。それは分類し集計するにはあまりに個々の例の条件が異なるからである。昭和 52 年 1 月から 10 月末までに 178 の相談を受付けたが、このなかで来談しなかつた 12 例と、受付から相談の日までが 1 か月以上あり、しかも相談に来た 11 例の分析から、遺伝相談のタイミングに関する考察を行った。

1) 遺伝相談がマスコミによって報道されると、一過性に相談の申込みが急増する。物理的に応じられないので、後日の連絡を指示しても、70% ほどは連絡してこない。しかし、発作性に反応したからといって、問題が重大ではなかつたただけ理解するわけにはゆかず、相談のきっかけを失つたためと考える必要がある。2) 受付けてから相談までの時間も重要な問題である。来談しなかつた 12 例中 7 例は、その期間が 1 か月以上であつた。3) 期間が 1 か月以上で、来談しなかつた 12 例と、来談した 11 例について、その相談内容を比較すると、後者では問題点が明確にされている。また、前者では来談するということから、問題を重視し、自ら結婚を止めた例が多く、半数にのぼる。4) 申込みの際に資料の収集を要求した例も後日に申込む例が少ない。これらに対処するには、可及的に早い期間内に第 1 回の面接を行うことであろう。5) 地域遺伝相談システムでも、センター・サテライト・システムの場合には、たとえ定期的であっても、相談のタイミングがずれることが予想され、十分な配慮が必要である。

〔追加〕 鎌石昇太郎 (放影研・長崎) : 異常児分娩直後の親の心理的ショックの持続期間は約 2 か月ぐらいであるので、カウンセリングはその後に行うのがタイミングとしてよいようである。

〔追加〕 大倉興司 : 異常児を生んだ親に対しては、3 か月以内ではそのショックがとれていないので、3 か月以後、6 か月以内に遺伝相談についてのコンタクトをとることが必要と考える。

6. 大倉興司 (東京医歯大・難研・人類遺伝) : 遺伝カウンセラー資格認定に関する提案. Koji OHKURA (Dept. Human Genet., Tokyo Med. and Dent. Univ., Tokyo) : **A Proposal for Accreditation of Genetic Counselors.**

遺伝相談は、たんに医学的知識があるだけでも、人類遺伝学的知識があるだけでも、これを的確に行えるものでないことはすでに明らかにされているところである。また、一般診療におけるサービスの一部としては行えないことも、行うべきではないことも多くの事実が示している。適正な遺伝相

談を国民に提供するには、十分な条件をそなえた専門的なカウンセラーによって行われるべきであり、すでにカナダでは資格の認定が行われている。わが国の現状からみて、近い将来に遺伝カウンセラーの資格の認定は必要と考えられ、その内容、方法、ならびに条件に関する一試案を示す。資格の内容としては、業務の独占を意味するものである必要はなく、あくまでも遺伝相談に関し十分な知識と経験をそなえる専門家であることが明確にされればよい。その認定も国家機関によるものではなく、既存の学会あるいはそれらから新しく組織された組織ないし機関が当ることが望ましい。

資格の条件としては、1) 医師資格を有すること、2) 卒後研修2年修了者で、総合病院で2年以上の臨床経験をもつか、臨床遺伝学にかかわる経験を2年以上有すること、3) 一定期間の遺伝相談にかかわる研修を修了し、4) 指定する機関または遺伝カウンセラーのもとで2年以上の遺伝相談の経験をするを条件とし、筆記および口頭による試験を行い、それによって資格を認定するものとする。ただし、4) の遺伝相談の経験は臨床の他科目と兼務でよく、一定数以上の経験をすればよい。細部に関しては問題もあるが、おおよそこの程度の条件は最低の基準と考える。

7. 藤田 繁・斉藤修二・太田善郎・小林 譲 (愛媛大・一内): 異常血色素に関する研究. Shigeru FUJITA, Shuji SAITO, Yoshiro OHTA and Yuzuru KOBAYASHI (1st Dept. Med., Ehime Univ., Matsuyama) : **Studies on Abnormal Hemoglobins.**

過去2年間にわたり愛媛県下の基幹病院受診患者を対象に、異常血色素の検索を行ってきたので、その結果を報告する。材料および方法: クエン酸ナトリウム加血液から Drabkin の方法により溶血液を作成し、薄層澱粉ゲル電気泳動法を用いて、pH 8.6 で泳動後、アミドブラック 10B で蛋白染色を、あるいはベンチジンでヘム染色を行った。

結果: 検体総数 13,955 例で、血色素の泳動像に異常の認められたものは 43 例であった。そのうち異常血色素は Hb A の変異型 2 例、Hb A₂ の変異型 3 例の計 5 例であった。その他に Hb A₂ の欠損 3 例、Hb A₂ の減少 10 例、Hb A₂ の増加 3 例、Hb F の増加 27 例が見出された。この 43 例のうち、1 検体に 2 成分以上の異常が認められたもの 5 例で、異常血色素に Hb F の増加を伴うもの 1 例、Hb A₂ 減少に Hb F の増加を伴うもの 2 例、Hb A₂ と Hb F がともに増加しているもの 2 例であった。血色素以外の成分として、非ヘム蛋白の欠損ないし減少が 7 例に認められた。

異常血色素の検出率は約 2,800 例に 1 例の割合で、他地域からの報告とほぼ同じであった。Hb A の変異型の 1 例は、家族調査で両親と同胞に異常は認められなかった。Hb A₂ の変異型の 1 例は 3 世代にわたり認められ、他の 1 例は同胞に同じ異常を認めた。この 2 例は泳動像は同じであるが、両家系には血縁関係は認めていない。Hb A₂ 欠損の 1 例について、泳動上は両親および同胞 4 人に Hb A₂ の低下が推定されるが、Hb A₂ の定量が未了のため、まだ確認できてない。Hb A₂、Hb F の量的異常は、それぞれ 800 例に 1 例、500 例に 1 例と高頻度に検出されたが、それらがすべて遺伝的背景をもつものか、一部は諸種疾患に伴う二次的現象であるのかは現在調査中である。

8. 日高和夫・井内岩夫・竹内宏子・原野昭雄(川崎医大・生化)・上田 智・柴田 進(川崎医大・内科) : 新しい異常血色素 Hb Hoshida ($\beta 43\text{Glu}\rightarrow\text{Gln}$) について.
K. HIDAKA, I. IUCHI, H. TAKEUCHI, T. HARANO (Dept. Biochem., Kawasaki Med. Sch., Kurashiki), S. UEDA and S. SHIBATA (Dept. Int. Med., Kawasaki Med. Sch., Kurashiki) : A New Abnormal Hemoglobin Variant : Hb Hoshida ($\beta 43\text{Glu}\rightarrow\text{Gln}$).

電気泳動 (pH 8.6) で Hb A より遅く泳動する異常血色素 (Hb Hoshida) を, 10 歳の少女とその母親から検出した. 患者は血液学的検査による異常を示さなかった (Hb=13.6 g/dl, PCV=0.39 l/l, RBC=4.78 $\times 10^{12}$ /l. T. Bil=0.4 mg/dl, reticulocytosis (-)). Hb Hoshida の全溶血液中の含量は 42.1%, Hb F 含量は 0.8%, Carrell の isopropanol 変性試験は陰性, 等電点電気泳動による pI 値は 7.08 (Hb A=6.93) であった. 精製 Hb Hoshida の酸素解離曲線 (37°C, pH 7.4) は log P₅₀=0.85 (Hb A=1.00), ヘム間相互作用 (Hill の n 値=2.88 (Hb A=2.86)), Bohr 効果, 2,3-DPG 効果も正常範囲にあった. Hb Hoshida の一次構造解析では, 1) PCMB 澱粉ゲル電気泳動により β 鎖異常が示された. 2) 8 M 尿素 CM-セルロースクロマト法により精製した β 鎖の trypsin 消化物のフィンガープリントでは陰極側に移動した 2 個の異常スポット $\beta\text{T}_p\text{-5}$ と $\beta\text{T}_p\text{-5}_{ox}$ が存在していた. 3) 異常 $\beta\text{T}_p\text{-5}$ ペプチドの chymotrypsin 消化物のフィンガープリントから異常ペプチド (41-45) を, thermolysin 消化物のフィンガープリントから異常ペプチド (41-44) および (43-44) の存在を決め, $\beta 43\text{Glu}\rightarrow\text{Gln}$ 置換が示唆された. 4) 最終的には Edman 分解法による異常ペプチド (43-44) の N 末端アミノ酸配列分析により β 鎖 43Glu \rightarrow Gln 置換を確定した. Hb Hoshida ($\beta 43\text{Glu}\rightarrow\text{Gln}$) はまだ報告例のない新しい異常血色素であった. Pertz の Hb 分子モデルによると, β 鎖 43Glu は nonhelical CD2 にあたり, 親水性 Glu は hemepocket と反対の Hb 分子表面に配位しており, Hb Hoshida のごとく Glu が極性の異なる Gln に置換しても Hb G Galveston/G Port Arthur/G Texas ($\beta 43\text{Glu}\rightarrow\text{Ala}$) と同様に heme および Hb の安定性に影響を与えないことを論じた.

9. Kazuo MIYOSHI, Hisaomi KAWAI, Hiroaki OHCHI, Yoshikado KANETO, Shinji NIKI, Masaru IWASA, Yasuharu TAKATA, Fumitoshi OHNO and Toshinao YAMANO (Dept. Int. Med., Tokushima Univ., Tokushima) : Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin Found Newly in Japanese in High Incidence.

Hereditary persistence of fetal hemoglobin (HPFH) is a state in which fetal hemoglobin (HbF) persists in a high proportion in the adult life. There have been known some types of HPFH. We found this year in Japanese healthy adults a type of HPFH, which showed a high percentage of erythrocytes with HbF and inherits as an X-linked dominant trait (Miyoshi, K. *et al.*, *IGAKU NO AYUMI*, 103 : 146 1977).

Peripheral blood smears were stained with indirect immunofluorescent antibody technique using anti-human HbF rabbit gamma globulin and the fluorescent ery-

throcytes (F-cells) were counted. The percentage of F-cells to the whole erythrocytes was roughly correlated to the amount of HbF in hemolysate measured by alkali denaturation method.

The F-cell percentage was extremely high (96-99%) in the smears from cord bloods. A survey on 200 healthy adults revealed that the F-cell percentage distributed generally between 0.3 and 4.3% ($2.2 \pm 0.8\%$).

On the other hand, 10 in 100 healthy male adults and 19 in 100 healthy female adults showed a high F-cell percentage and classified as HPFH. The percentage of F-cells in these HPFH cases was $8.9 \pm 2.0\%$ in males and $8.1 \pm 2.5\%$ in females. The values of HbA₂ determined in 11 cases of HPFH were 1.9-3.4%, which were same as healthy normal adults (1.8-3.3%).

Family survey performed on 13 of HPFH cases revealed that for all the probands HPFH was found in either or both their parents, but no transmission of HPFH from father to son was observed. The daughters of male HPFH were all HPFH. Supposed that the gene controlling this HPFH located on X chromosome, the incidence of HPFH for male, 10%, means the incidence of X chromosome bearing the HPFH gene in the population. Then, the incidence of female HPFH is estimated to be 19%. This value coincided completely with the observed frequency. This fact suggests that the HPFH is inherited as an X-linked dominant trait. Swiss variant of HPFH by Marti, H.R. is comparable with this HPFH due to some resemblance, although its incidence was reported as low as 1% and the genetic study was meager. We consider that the present type of HPFH might be found in every districts of Japan as well as in the world.

〔追加〕 柳瀬敏幸 (九大・一内) : 予想外に多いのに驚いている。これからシステムティックに追究するとすれば、子に変異があつて両親正常というような例に気をつけてほしい。突然変異率推定の手がかりになろう。スイス型、アフリカ型、ギリシア型の high F のどれに相当するか分類も問題になろう。HbA₂ の変異体の委細も日本では知りたいところである。

10. **Kotaro YAMAOKA, Jun SASAKI, Takashi IMAMURA and Toshiyuki YANASE** (First Dept. Med., Kyushu Univ., Fukuoka) : **The Thalassemia Syndromes Found in 15 Families in Western Japan.**

Among 73,000 specimens from adult patients and 3,100 cord bloods from newborn children that were collected at the Kyushu University Hospital and affiliated hospitals, different forms of thalassemia were found in 15 Japanese families. The group was made up of 10 families containing 29 individuals heterozygous for β -thalassemia, 1 family heterozygous for $\delta\beta$ -thalassemia, 3 families with α -thalassemia, and 1 family with 5 homozygotes and 3 heterozygotes for δ -thalassemia in

association with hereditary persistence of Hb F. The chance of finding high Hb A_2 - β -thalassemia heterozygotes in Japanese population may be approximated to be 1 in 7,000. Clinical and hematological manifestations of these patients are highly variable, and at least 5 carriers of the 3 families have shown unusually severe form of β -thalassemia. Biochemical and globin synthesis findings in β -thalassemia heterozygotes were identical in every way with those reported from other ethnic groups. Because of relatively small numbers of our sampling and uncertainty from difficulty in categorizing accurately the α -thalassemia carrier states, the assessment of the frequency of α -thalassemia genes awaits further study, although the incidence does not seem to be excessively rare in Japanese population. The thalassemia syndromes may be overlooked in Japanese, which, while not causing serious disease, may cause severe hemolytic disorder in combination with other genetic or acquired conditions.

11. 原野昭雄・日高和夫・井内岩夫 (川崎医大・生化)・上田 智・柴田 進 (川崎医大・内科) : **Hemoglobin の Polyacrylamide Gel Isoelectric Focusing 法について**. Teruo HARANO, Kazuo HIDAKA, Iwao IUCHI (Dept. Biochem., Kawasaki Med. Sch., Kurashiki), Satoshi UEDA and Susumu SHIBATA (Dept. Int. Med., Kawasaki Med. Sch., Kurashiki) : **Studies on Hemoglobins by Use of Isoelectric Focusing in Polyacrylamide Gel.**

最近発達した、ポリアクリルアミドゲルを支持体としアンホラインを含有する等電点電気泳動 (IF) は、ヘモグロビン (Hb) の研究分野に広く応用されるものと考えられる。本研究では IF 法を用いて、異常 Hb、異常鎖の検索および合成 Hb の α/β 比の測定に応用してみた。終濃度 2% のアンホラインを含む濃度 : 5%, 架橋比 : 2.7% のスラブゲル [pH : 3.5~9.5, 5~8.5 (PMB α -, PMB β -鎖分析用, 6~9 (Hb 分析用)] を調製し、泳動装置は本研究室で製作したものをを用い、冷室 (~8°C) で 200~300 V の定電圧下に約 10 時間泳動を行った。正常 Hb 中の HbA, A_2 , F および A_{1c} の pI (37°C) 値はそれぞれ 6.95, 7.25, 7.20 および 6.85 であり、Hb A, A_2 , F は従来の方法により単離したものと同一の pI を示し、HbA $_{1c}$ は HbA とグルコースとの 37°C 孵置により生成されることから同定した。また異常 Hb の pI はそれぞれ Hb Asabara=7.08, Hb Hoshida=7.08, Hb Ube 4=7.08, Hb Onoda=7.14 であった。正常 Hb の PCMB 化後の IF は PMB α -, PMB β -鎖はそれぞれ pI : 7.3 および 6.0 付近に分離帯を示し、異常 Hb にこの方法を適用すると Hb Hoshida では β -鎖に異常が、他の Hb では α -鎖に異常が観察された。さらに ^{14}C -ロイシンを含む合成 Hb の PCMB 化、IF 後 PMB α -, PMB β -鎖部分を切り取り、液体シンチレーションカウンター測定から α/β 比を求めると、正常および鉄欠乏性貧血血液の場合で 1.0~1.05, β -サラセミアの例では 1.51 の値が得られた。

この IF 法は異常 Hb および異常鎖の検索、合成 Hb 中の α/β 比を正確に求めることが可能であり、本 IF 法は Hb 分野の研究において有力な手段となりうると考えられる。

12. **Hideo YAMAGUCHI, Yasuto OKUBO, Taiko SENO, Keiji YOSHIMURA, Masayoshi TANAKA** (Osaka Red Cross Blood Center) **and Toshiharu YOKOTA** (Hokkaido Red Cross Blood Center) : **A Study on Blood Group Duffy in Japanese.**

The phenotype Fy(a-) is known to be fairly infrequent in Japanese. In 1974 the first case of hemolytic transfusion reaction owing to the anti-Fy^a was reported in Japan. Next year we came across a newborn patient with hemolytic disease which was caused by an antibody of the same kind.

In order to supply bloods compatible with these cases, tests were carried out in 6,668 random male donor bloods in co-operation with the members of the joint research group of the rare blood type of the Japanese Red Cross Society. In this survey 63 Fy(a-) samples (0.94%) were found, but no Fy(a-b-) sample. There was no essential difference between the incidences of Fy(a-) phenotype obtained in 10 Red Cross Blood Centers, except for Kanagawa Center (2.14%) where it was significantly higher. The reason of this deviation is not clear. The results obtained indicate that the gene frequencies of Fy^a and Fy^b are 0.9028 and 0.0972, respectively. Accordingly, expected frequencies of the three phenotypes are 0.8150 for Fy(a+b-), 0.1755 for Fy(a+b+), and 0.0094 for Fy(a-b+). In four families of Fy(a-b+) phenotype individuals, parents were found to be all Fy(a+b+). They had five sibs, of which three were Fy(a+b-), one Fy(a+b+) and one Fy(a-b+). We could not confirm the existence of Fy- or Fy^x-gene in this survey.

13. **Ken FURUKAWA** (Dept. Legal Med., Gunma Univ., Maebashi) : **Example of Intrauterine Death Caused by MN Blood Group Incompatibility between Mother and Fetus.**

There is a few reports of immune anti-M which had caused hemolytic disease of the newborn. In 1971, Matsumoto *et al.* first reported a case of intrauterine erythroblastosis fetalis due to anti-M which was found in a Japanese woman. I describe here a case of intrauterine death of the fetus caused by an anti-M formed in a group Ns mother.

Mrs. Was. was admitted to Gunma University Hospital in labor on June 1977. She gave no history of blood transfusion and had had two previous pregnancies that terminated at 6 months due to intrauterine death. The cause of terminations were not being determined. Her third pregnancy in this admission terminated at 8 months due to intrauterine death. Antibody screening tests revealed the presence of an atypical antibody in her serum. The red blood cells of Mrs. Was. were

shown to be group O Ns P₁(Q)Tj(a+) Le(a-b+) CDe/CDe K-K+ Fy(a+b-) Jk(a-b-). Her husband's blood groups were O MSs P₁(Q)Tj(a+) Le(a-b+) cDE/cDE K-K+ Fy(a+b-) Jk(a-b+). The serum of Mrs. Was. reacted with her husband's red blood cells suspended in saline. The antibody failed to react by enzyme techniques using papain treated cells. The reaction was obtained by the anti-human globulin Coombs' method. The titers of the antibody with husband's cells were 1:32 by saline cells at 20°C and 1:256 at 4°C. In the indirect antiglobulin test the titer of the antibody was 1:4,096 at 20°C. The reaction from random group O, M and O, N red blood cells and from several commercially obtained panel cells showed that Mrs. Was.' serum contained anti-M antibody. In order to prove the specificity of the antibody, absorption studies were undertaken. The antibody was absorbed totally by O, M red blood cells. However, continued absorption with O, N red blood cells removed none of the antibody. The reactivity of the antibody with saline O, M red blood cells was lost by 2-mercaptoethanol treatment although reactivity with O, M red blood cells by antiglobulin test strongly remained. The results of these studies indicated that the anti-M in the serum of Mrs. Was. was at least in part IgM and in most part IgG which crossed the placenta and caused intrauterine death of Mrs. Was. fetus.

The reaction of the anti-M with O, M red blood cells by Coombs' antiglobulin test was inhibited by N-acetylneuraminic acid at the concentration of 0.5 M. The sugars consisting of MN active sialoglycoproteins such as galactose and N-acetyl-galactosamine were failed to neutralize the Mrs. Was.' anti-M.

14. Kazuo MIYOSHI, Naoko SASAKI, Akira SHIRAKAMI, Hideo INOUE, Toshio SHIGEKIO, Hideo HARADA, Shigenori KAWACHI, Yoshikado KANETO, Shinji NIKI, Hiroaki OHCHI and Hisaomi KAWAI (Dept. Int. Med., Tokushima Univ., Tokushima) : **Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin and Xg Blood Group in Hemophilia and von Willebrand's disease.**

In order to clarify the relationship between hemophilia gene and other X-linked genes of man, we examined HPFH (hereditary persistence of fetal hemoglobin) and Xg blood group on the families of hemophilia and von Willebrand's disease. HPFH is a type which we recently found in healthy Japanese adults in about 15% of the population and confirmed to have an X-linked dominant inheritance. This HPFH was recognized by a high percentage of erythrocytes with HbF which was stained by an indirect immunofluorescent technique (F-cell).

Six families of hemophilia A, 1 family of hemophilia B, and 5 families of von Willebrand's disease were examined. Many of our families of von Willebrand's

disease seemed to inherit as also an X-linked dominant trait. The incidence of high F-cell was confirmed to be within the range of that of general population in the patients with hemophilia, but it was elevated in the patients with von Willebrand's disease.

The genotype of the proband concerning hemophilia, HPFH, and Xg was determined from its phenotype. Based on the genotype of the proband, the genotypes of the relative patients in the family were estimated and the concordancy or discordancy was judged. Following abbreviations for each gene were used, a and A for gene and its allelic gene of hemophilia A, b and B for hemophilia B, F and f for HPFH, and Xg^a and Xg for Xg blood group (+) and (-).

The results of our studies on the families of hemophilia A were as follows. X^{aFXg} were concordant in 3 cases (proband, mother, elder sister) in family Mi., X^{aFXg} in 4 cases (proband, mother, younger sister, younger brother) in family Oe., and X^{aFXg} in 3 cases (proband, mother, younger sister) in family Im.. However, in family Aks. of hemophilia B, X^{bFXg^a} is concordant in 2 cases (proband, niece), while in 1 (younger sister) is discordant, *i.e.* its Xg blood group was Xg(a-). The results suggest that gene controlling hemophilia A locates near that of HPFH on X chromosome. Linkage relations of hemophilia A and hemophilia B to the Xg blood group is not concluded due to the meager cases.

The patients with von Willebrand's disease including the probands showed high F-cells (5.2-29.5%) in 10 among 11 cases. The elevation of F-cells itself observed in these patients is of another interest, though the linkage relations between von Willebrand's gene and HPFH gene could not be discussed.

References : 1) Miyoshi, K. *et al.*, 1977. Hereditary persistence of fetal hemoglobin found in Japanese in high incidence. *IGAKU NO AYUMI* 103 : 146-148. 2) Miyoshi K. *et al.*, Hereditary persistence of fetal hemoglobin found newly in Japanese in high incidence. *Jap. J. Hum. Genet.* (this number). 3) Davies, S.H. *et al.*, 1963. The linkage relations of hemophilia A and hemophilia B (Christmas disease) to the Xg blood group system. *Am. J. Hum. Genet.* 15 : 481-492.

15. 滝沢久夫・岸絃一郎 (科警研) : ヒト血清中および唾液中のB型合成酵素の生化学的性状. Hisao TAKIZAWA and Koichiro KISHI (Natl. Res. Inst. Police Sci., Tokyo) : **Biochemical Properties of α -Galactosyltransferases in Human Sera and Saliva.**

Isoelectric focusing によってBおよび AB 型ヒト血清中に2種類のB型物質を合成する酵素 (α -galactosyltransferase) が証明された。ひとつは高い酵素活性をもち、pH 8.8 前後 (7.2~9.8) に focus され、他のひとつは弱い酵素活性をもち、pH 4.8 前後 (4.4~5.6) に focus された。この2

種類の合成酵素は分泌型, 非分泌型のいずれの血清中にも認められた. また, 0.01 M Tris-HCl, pH 7.2 緩衝液で十分に平衡化した DEAE-cellulose によって吸着される分画とされない分画とに分けられた.

B型と AB 型のヒト唾液中にはB型合成酵素があり, この酵素は Sepharose CL-4B を利用したカラムクロマトグラフィーによって唾液中のB型物質とは分離して溶出され, 血清タンパク質に近い分子量をもっている. 唾液中のB型合成酵素は isoelectric focusing によって pH 8 前後の幅の広い pH 領域に認められた. また, 唾液中のB型合成酵素は DEAE-cellulose に吸着されなかった.

16. 山口登喜夫・中島 照 (東京医歯大・難治研・遺伝生化) : 先天性高ビリルビン血症の遺伝的異質性 1) ビリルビン異性体構造の高速液体クロマトグラフィーによる微量分析とその応用
17. Eiji INOUE, Kyung Sook PARK and Akio ASAKA (Inst. Brain Res., Univ. Tokyo, Tokyo) : **Distribution and Twin Correlation of Red Blood Cell PGM Activity. Allelic Interaction?**

A largely unexplored domain of human genetics is a molecular basis of manifestation of dominant diseases, which not rarely exhibit a great variability of phenotype. It was thus hypothesized that there is an interaction (equilibrium or competition) between manifestation mechanisms of heterozygous alleles, and the individual phenotype is a function of the interaction, which may afford a clue to look for manifestation mechanism of dominant diseases.

After removal of plasma, fresh heparinized blood samples were passed through microcrystalline cellulose-alpha cellulose. Packed red blood cells obtained were subjected to freezing-thawing by use of EDTA-beta-mercaptoethanol. Hemolysates were subjected to hemoglobin measurement and PGM assay by Beutler's method slightly modified. Total PGM activity (I.U./gHb) was calculated, and statistically analysed. The hemolysates were also subjected to polyacrylamide gel electrophoresis, on which the ratio of integrated OD (575 nm) of band *a* (one of two PGM₁ 1 bands) relative to total PGM OD was computed by densitometry. By multiplying the total activity by the ratio, estimates of PGM₁ 1 activity were obtained and statistically analysed.

Subjects are twins, aged 13-17 years. No PGM₂ variants are included, and there are 86 PGM₁ 1 and 37 PGM₁ 2-1 individuals. Twin subjects were divided into two populations (first-born and second-born), which were separately analysed thereafter. As controls 43 samples of artificial mixture of PGM₁ 1 and PGM₁ 2 were similarly analysed.

Mean of total activity does not differ between PGM₁ 1 and PGM₁ 2-1. Mean

of PGM₁ 1 estimates in PGM₁ 2-1 heterozygotes is around 70 percent of PGM₁ 1 homozygotes. Variance of PGM₁ 1 estimates in heterozygotes is significantly greater than that expected from PGM₁ 1 homozygotes and artificial mixture. The distribution of PGM₁ 1 estimates in heterozygotes is negatively skewed. After z-transformation ($z = (x - \bar{x}) / S.D.$) two populations are pooled. Total PGM activity and PGM₁ 1 estimates indicated a good fit to normal curve in PGM₁ 1 homozygotes, and same is true to artificial mixture, but to a lesser degree. In heterozygotes, total activity indicated a bimodality (kurtosis $p < 0.05$ by Geary's method), and PGM₁ 1 estimates indicated a negative skewness ($p \ll .01$). These findings seem to partly verify the hypothesis, and in heterozygotes the amount of PGM₁ 1 allele product is elevated while that of allelic PGM₁ 2 product is decreased, the latter having been indicated by indirect evidences. In PGM₁ 1 concordant MZ twins no correlations were indicated in both parameters, but in PGM₁ 2-1 concordant MZ twins the two parameters indicated positive correlations (0.526 for total activity and 0.830 for PGM₁ 1 estimates), suggesting the interaction, if any, is controlled by the genotype at loci other than PGM₁ and PGM₂ loci.

18. 上田尚紀 (高知県立中央病院) : 炭酸脱水酵素変異体 CA Ih Hiroshima のアミノ酸分析について. Naoki UEDA (Kochi Pref. Cent. Hosp., Kochi) **Amino Acid Analysis of Carbonic Anhydrase Variant of CA Ih Hiroshima.**

CA Ih Hiroshima の発端者より 70 ml の血液を得て、アフィニティクロマトグラフで CA I を分離した。次に、CA I と CA Ih Hiroshima の分離をイオン交換クロマトグラフ (CM 32) で 0 から 0.2 M までの NaCl 濃度勾配法で行った。得られた純粋な変異体蛋白をトリプシン消化後に、下降クロマトと高圧濾紙電気泳動でフィンガープリントを作製した。T₇ のやや陰極側にニヒドリン反応性の異常スポットが見られたので、このスポットを 6 N HCl で抽出してアミノ酸分析を行うと Ser と Lys 残基であることがわかった。トリプシン消化の性質、変異体は陽性荷電の獲得、およびアミノ酸置換は遺伝子コードの単一塩基置換によることより考察して、CA Ih Hiroshima のアミノ酸置換部位は 16 番目の Trp が Arg になったものと考えられた。CA I の変異体で、CA Ic Guam (253Gly→Arg) は東南アジアの蒙古系民族に見られ、移動度も CA Ih Hiroshima に類似しているが、CA Ih Hiroshima とは異なる変異体であった。

19. Hisaichi FUJII, Koji NAKASHIMA and Shiro MIWA (3rd Dept. Int. Med., Yamaguchi Univ., Ube) : **Incidence and Characteristics of G6PD Deficiency in Japan.**

G6PD deficiency is a widely distributed disorder. Among Negro and Mediterranean populations the incidence is high, but the incidence differs according to race and geography. In Japan, the exact incidence with this disorder is uncertain.

Therefore we performed the screening survey with Beutler's fluorescent method. Ten deficient cases were discovered in 9,694 Japanese males, and the incidence was only 0.1%, which is very low as compared to that of the other Asian countries. The incidence in southern Chinese males is 5.5%, in the Taiwan-Hakka population, 5.5%, and in the Philippines, 6%. This might be due to the fact that the Japanese have been isolated in an island country, without the positive selective pressure of malaria. We identified them according to recommendation of the WHO scientific group, and designated G6PD Mediterranean-like, Ogori, Hofu, B(-)Chinese and Ube. Ten G6PD variants including these variants have so far been discovered in Japan. G6PD Heian reported by Nakai *et al.* has a high Km G6P and a high Km NADP. G6PD Kyoto reported by Kojima, Tokyo, Tokushima and Ogikubo have extremely low enzyme activity in addition to heat instability. Due to these disadvantages, these variants seem to be associated with chronic hemolysis. G6PD B(-)Chinese, which has been seen along the sea-side of continental China, has only low activity, without any other abnormality. Although it is difficult to identify our case of B(-)Chinese as the variant with the same abnormal gene, these may be a gene flow from China. It is also difficult to distinguish G6PD Mediterranean-like, the type found in Japan, from G6PD Mediterranean. If these two variants are identical, it is quite interesting from the anthropologic standpoint, and suggests two possibilities; one, a gene flow from the Eurasian continent into Japan, and two, independent mutation and inheritance in Japan. Other 8 variants are different from those found in other Asians. It suggests that most of the G6PD mutation might have occurred after Japanese were isolated in the islands and developed their own variant traits.

20. Takeshi KAGEOKA, Junko KANEKO, Kaoru YAMAMURA and Kenichiro ISHII (Rad. Eff. Res. Found., Hiroshima) : **Results of Screening Test for G-6PD Abnormality among Residents in Hiroshima City.**

Glucose-6-phosphate-dehydrogenase (G-6PD) deficiency, a sex-linked genetic disease, is known to produce drug induced hemolysis, but is considered to be a rare disease in Japan. As the authors have carried out screening tests for G-6PD on residents of Hiroshima City for about one year, the results will be reported.

Screening method and number of samples:

Beutler's fluorescent screening method : Total 6,478 (males 2,584, females 3,894)

Determination of enzyme activity by LKB 8600 (37°C) : Total 3,825 (males 1,588, females 2,237)

Starch gel electrophoresis (pH 7.0) : Total 1,821 (males 845, females 976)

The fluorescent screening method sample includes all of the samples for the other two methods. Further, those blood samples which were determined to be abnormal by the above methods were subjected to starch gel electrophoresis using a partially purified G-6PD sample, phosphate buffer system at pH 7.0, TEB buffer system at pH 8.6 and Tris-HCl buffer system at pH 8.8.

Results : The criteria for abnormality was 1) those with abnormal electrophoresis patterns and 2) those with normal electrophoresis patterns, but definitely decreased activity. The number and frequency of abnormalities detected by method are as follows.

Fluorescent method : male 11/2,584 (0.43%), female 7/3,894 (0.18%), total 18/6,478 (0.28%).

LKB 8600 ($n=1,550$, mean=5.71, IU/g Hb, $m\pm 2SD=3.84-7.56$ IU/g Hb : male 5/1,558 (0.31%), female 3/2,237 (0.13%), total 8/3,825 (0.21%)

Electrophoresis : male 3/843 (0.36%), female 5/976 (0.51%), total 8/1,821 (0.44%).

Of the 22 cases determined as abnormal by fluorescent method, 16 showed abnormality also on electrophoresis, and 4 of the remainder were considered to be normal for G-6PD. The results of our study showed a higher frequency than that reported in other parts of Japan. However, further study must be made to determine as to whether this is due to regional difference or difference in methodology.

21. 岩岡英男・朝田 隆・沢崎嘉男・中島 照 (東京医歯大・難治研・遺伝生化) : 遺伝性赤血球異常症 1. 無担体電気泳動法による赤血球の分離

22. Hiroshi SHIONO, Shigeru MURAOKA (Dept. Legal Med., Sapporo Med. Coll., Sapporo) and Jun-Ichi KADOWAKI (Dept. Pediat., Nat. Nishi-Sapporo Hosp., Sapporo) : **Observations of Digital Ridge Appearances in Normal Population and in Down's Syndrome Patients Using Scanning Electron Microscope.**

The digital ridge structure is one of the most interesting objects for the scanning electron microscopy. By using replicas, the structure of the skin *in situ* and in the living state can be observed without excising the skin. The observations of the dermal ridge appearance in normal populations using scanning electron microscope have been performed by several workers. The hands of Down's syndrome patients are typically broad and short with thick, stubby fingers. The ridges are ill-formed and dotted. The purpose of this study is to compare the

dermal ridge appearance of Down's syndrome patients with that of the normal population.

Materials: The patients subjected to this investigation were 2 Japanese with Down's syndrome, an 18-year-old woman and a 21-year-old man. The control was 30-year-old man. The chromosomal study revealed that both patients were of 21 trisomy constitution.

Methods: A drop of amyl acetate or a mixture of celluloid and amyl acetate was laid on a small celluloid plate (0.4 mm thick) and the latter was immediately attached to the skin to be examined. The set of materials called "SUMP" are obtainable from the SUMP Laboratory. After being pressed with finger for about one minute, the plate was detached. The impression or replica obtained was trimmed by scissors into a 2×4mm square, coated with carbon and gold in a JEM-100B electron microscope (Japan Electron Laboratory Co., Ltd.) and examined with EM-ASID scanning observation apparatus.

Results and Discussion: The celluloid impressions obtained from different parts of the skin reproduced their surface structures finely enough for observation by scanning electron microscope. The impression from the finger of normal population showed the crests and furrows of the finger prints beautifully. The superficial part of the duct lumen of sweat glands was, in its impression, reported by a flattened projection winding spirally. The impressions from the fingers of the Down's syndrome patients were mixture of the normal crests and furrows with the part of hypoplastic crests and furrows. Two distinguished areas, *i.e.* some areas without duct lumen of sweat glands and the others with many duct lumens, were found on fingers of the patients with Down's syndrome.

23. 匂坂勝昭 (山形市立病院済生館・産婦), 中村 徹・康 明照・阿部洋一・鈴木雅洲 (東北大・医・産婦): 原発性無月経患者の皮膚紋理について. Katsuaki SAGISAKA (Dept. Obst. Gynec., Yamagata City Hosp. Saiseikan, Yamagata), Toru NAKAMURA, Meisho KOH, Yoichi ABE and Masakuni SUZUKI (Dept. Obst. Gynec., Tohoku Univ., Sendai): **Dermatoglyphic Observations in Patients with Primary Amenorrhea.**

原発性無月経患者 22 例と対照群として経産婦 100 例の皮膚紋理を採取し、指紋頻度、総隆線数、a-b 隆線数、atd 角、simian line の有無、小指球紋の出現頻度、T-line と A-line の走向などを分析し、それぞれについて比較検討したので報告する。なお、原発性無月経患者 22 例の内訳は、Turner 症候群が 6 例 (45, XO/46, XX 3 例, 45, XO/46 XX ring 1 例, 46 XX qi 2 例)、陰形成正常型性染色体正常群が 8 例、陰形成異常型性染色体正常群が 6 例、睾丸性女性化症候群 (46 XY) が 2 例であった。

対照群との間に有意の差を認めたのは、(1) Turner 症候群での a. 総隆線数の増加, b. 渦状紋指

の増加, c. simian line の増加, d. 小指球紋の増加, e. A-line が第2指間部に流出する頻度の増加, (2) 陰形成正常型性染色体正常群での a. a-b 隆線数の減少, b. 小指球紋の増加, c. A-line が第2指間部, 母指球部に流出する頻度の増加, (3) 陰形成異常型性染色体正常群での尺側蹄状紋指の増加, (4) 全症例での a. 小指球紋の増加, b. simian line の増加, c. A-line が第2指間部に流出する頻度の増加であった. また, Turner 症候群と陰形成正常型性染色体正常群との指掌紋所見を比較した結果から, 両手合計の a-b 隆線数が 65 以下で総隆線数が 180 未満を, 陰形成正常型性染色体正常群域とし, 両手合計の a-b 隆線数が 69 以上で総隆線数が 101 以上を, Turner 症候群域と仮定すると, 両群 14 例のうち 12 例が判別可能であった.

24. 鈴森 薫・小石多紀子・八神喜昭(名古屋市大・産婦)・大石英恒(愛知県コロニー・発達障害研): 染色体異常胎児の皮膚紋理分析. 第1報 ダウン症胎児について. Kaoru SUZUMORI, Takiko KOISHI, Yoshiaki YAGAMI (Dept. Obst. Gyn., Nagoya City Univ., Nagoya) and Hidetsune OISHI (Inst. Develop. Res., Aichi, Kasugai): **Dermatoglyphic Analysis of the Fetuses with Chromosomal Anomaly; I Down's Syndrome.**

胎児染色体の出生前診断の研究に着手して6年ほどになるが, その間に17例の胎児が異常の診断のもとに中絶された. 中絶された胎児では新生児, 小児に見られる特徴はとらえ難く出生前診断の確認は胎児血, 組織培養細胞による染色体分析が唯一の方法である. しかし, この方法以外の診断的根拠となるものをかねがね模索していた. 一方, 本学会19回大会における胎児皮膚紋理に関する研究発表はたいへん興味深く, 皮膚隆線は妊娠13週ころに出現し21週にかけて完成されることを知り, もし隆線により形成された紋理が恒久的なものであるとするならば20週前後に中絶される胎児の皮膚紋理解析が新生児, 小児におけるがごとく染色体異常の診断的根拠たりうるのではないかと考え, 今回は3例のダウン症と診断した胎児に対してその皮膚紋理分析を試みた. 胎児皮膚紋理観察は岡島教授の開発された方法を踏襲した. 3例のダウン症胎児の核型は各々, 46, XY, -21, +t(21q21q), 46, XX, -D, +t(Dq21q), 46, XY, -D, +t(Dq21q) であり, 妊娠16週, 20週, および21週に中絶された. 皮膚紋理は各手部において明瞭に観察でき, その分析結果では手掌における主線の走向, 出口は本症に特徴的であり, 小指球部の紋型, 軸三叉線の遠偏位等も認められた. しかし, 屈曲線の異常に関しては猿線をはじめとしてその形成にはなおその後の胎内生活が影響するものか, この時期では1例も認められなかった. 総合的に判断すればこの時期の胎児でもダウン症児特有の紋理を形成しており, その診断目的に有効な手段たりうるものであることが判明した.

25. Nanao KAMADA, Atsushi KURAMOTO (Dept. Med., Hiroshima Univ., Hiroshima), Takato KATSUKI, Yorio HINUMA (Dept. Microbiol., Kumamoto Univ., Kumamoto), Masuji MORITA and Tatsuo ABE (Dept. Public Health, Kyoto Med. College, Kyoto): **Chromosome Analysis of B Lymphocytes—Method and the Preliminary Results.**

A high incidence of leukemia and cancer was observed among heavily exposed atomic bomb survivors. They were also shown to have a moderate to high per-

centage of aberrations in T lymphocytes and bone marrow cells. Because of technical difficulties to get a selective mitosis of B lymphocytes, the presence of chromosome abnormalities in B lymphocytes has not been demonstrated. In this study we have established a new method for culturing individual B lymphocytes sensitive to EB-virus as a colony on soft agar and found that B lymphocytes from two heavily exposed survivors (cases Y.M. and M.S.) still have 50 and 14.3 percent of chromosome aberrations even 30 years after the atomic bomb exposure. No abnormal cell lines with chromosome aberrations were detected in other three survivors as well as control group. Cases Y.M. and M.S. had 38 and 21.5% of T lymphocyte aberrations and 39 and 28.6% of chromosome aberrations in bone marrow cells respectively.

The method used in this study and the evidence of chromosome aberrations in B lymphocyte for a long period after radiation exposure would be useful and important to elucidate the malignant process of acute lymphocytic leukemia (B lymphocyte), B cell lymphoma and multiple myeloma.

〔質問〕 月野隆一 (和歌山医大・小児) : 以下の factor が関与している可能性はないか。1) EBV 自身による染色体変化。2) 継代培養による染色体変化。3) 正常対照として, EBV 感染, 臍帯血の経時的染色体変化を追求されたか。

〔質問〕 鎌石昇太郎 (放射研) : 原爆被爆者の異常細胞であるためウイルスの作用に鋭敏であると考えられないか。

〔答〕 鎌田七男 : 1. 臍帯血に EBV をかけて cell line を得たが, 被爆者にみられるような translocation はみられなかった。2. B-cell line では長期間培養すると, 核型が変わることがあるが, われわれは 2 代目継代までに検査を行っており, *in vivo* の状態を示していると考ええる。3. これまでは正常人ないしは被爆症をもつ健康人について検討しており, まだ病的細胞たとえば T-leukemia, multiple myeloma 等には EB-virus をかけた実験はしていない。

26. **Hiroshi NAKAI, Yoshifumi YAMAMOTO, Yoshikazu KUROKI** (Div. Med. Genet., Kanagawa Children's Medical Center, Kanagawa), **Yoshio OKADA** (Res. Inst. Microb. Dis., Osaka Univ., Osaka) and **Hiroshi TANAKA** (Dept. Pediat., Gifu Univ., Gifu) : **Cytogenetic Studies for Lymphoblastoid Cell Lines (LCLs) Derived from the Carrier of Balanced (17;X) Translocation and from the Patient with *de novo* 3q Partial Trisomy.**

1) *Karyological analyses* : The lymphoblastoid cells (LCs) showed no karyological change after 3 or 4 months from EB virus infection. We could get the same karyotypes with the donors' periferal lymphocytes.

2) *Immunological studies* : EB virus specific nuclear antigen was detected on the cell lines. This fact suggested that they were transformed by EB virus infection. B-cell populations were as small as 0.1-0.2%. Since the other cell lines have

higher B-cell contents ordinarily, some change might have occurred on the cell surface immunologically.

3) *Frequency of sister chromatid exchange (SCE)* : From the patient with 3q trisomy, we could culture the skin fibroblast, PHA-stimulated lymphocyte and LCL transformed by EB virus. As for the frequency of SCE, there was no remarkable difference among the three. The mean number of SCE per cell during one cell cycle was 5.1 ± 1.5 , 7.0 ± 1.5 , and 8.5 ± 2.4 (the ranges 3-7, 3-10 and 3-12), respectively. It may be reasonable to check the frequency of SCE using LCL, if we could not get fibroblast from the patient.

4) *Cell hybridization* : An intact periferal lymphocyte, PHA-stimulated lymphocyte and EB virus transformed cell are not fusable by themselves and difficult to fuse even using HVJ (Sendai virus) in general. It needed some special conditions to provoke fusion effectively and to form colony. The essential factors were kind of a partner cell, high cell population (more than 1×10^7 /ml final), concentration of HVJ (about 1,000 HAU/ml final) and high nutrient medium for primary culture soon after the cell fusion. Lymphoblastoid cell line established by EB virus are indispensable for further cytogenetic studies. We thank Prof. Y. Hinuma and Dr. Katsuki, Kumamoto Univ., for their kind cooperation and advices.

27. **Hidetsune OISHI** (Dept. Genet., Inst., Develop. Res., Aichi Pref. Colony, Kasugai) : **Analyses of the Break Points of Balanced Translocation Chromosomes in Man (IV).**

Since the banding and DNA replication patterns of chromosomes in details were constant even if these chromosomal rearrangements with balanced conditions occurred and these chromosomes inherited normally through generations without any changes, the author has suggested that each chromosome arms were consisted of several functional units and that the break points by chromosomal rearrangements with balanced conditions were corresponded to the terminal ends of the units (1973). Consequently, it was considered that these points by chromosomal rearrangements located selectively along the chromosomes. The distribution of the points of chromosomal breakage and reunion in two series of structural rearrangements with balanced conditions was examined.

Balanced carriers with apparently normal phenotype found in 233 reciprocal translocations, 43 inversions and 6 insertions were collected from published literatures and the author's 4 cases. Probands who were initially ascertained the balanced chromosomes in these families were 111 males and 168 females, and total numbers of balanced carriers found in these families were 333 of male and 384

of female. By pedigree analyses of these families 102 fathers and 151 mothers with balanced chromosomes ascertained through their phenotypically normal children with the same conditions of chromosomes were obtained, while children with balanced chromosomes from parents with the same chromosomal conditions were 195 males and 205 females. In a total of 555 break points identified in 282 unrelated cases the frequency of break points along chromosome length was found to be 75.8% in the negative bands, 18.6% in the positive bands and 5.6% in the variable bands. These points of breakage and reunion were not evenly distributed along chromosomes in terms of banding patterns.

In contrast with the above data, balanced carriers with congenital malformations found in 22 reciprocal translocations, 2 inversions and one insertion were collected from published reports. Out of 51 break points identified in these patients, positions of 6 points along chromosome arms were completely differed from that of any points found in cases of balanced carriers with normal phenotype. In addition, no balanced condition with the same chromosomal rearrangement were observed between the two groups.

Possible reasons of the difference on parental numbers by sex and of the apparent non-randomness of points of chromosomal breakage and exchange were briefly discussed.

28. 稲垣由子・瀬尾 明 (神戸大・小児)・杉山武敏 (神戸大・2病理): Down 症の末梢リンパ球培養における姉妹染色分体交換現象について. Yuko INAGAKI, Akira SEO (Dept. Pediat., Univ. Kobe, Kobe) and Taketoshi SUGIYAMA (Dept. Pathol., Univ. Kobe, Kobe): **Sister Chromatid Exchange in Lymphocytes from Normal Individuals and Down's Syndrome Patients.**

最近、姉妹染色分体交換現象 (sister chromatid exchange) が Bloom 症候群で高頻度に起っていることが報告されている。私たちは高頻度に白血病を発症し、種々の薬剤で染色体異常をおこしやすい Down 症における培養リンパ球での SCE の頻度および分布について検討した。対象は正常 9 例、Down 症 8 例で、X 線、投薬等をうけていない症例を選んだ。方法は、末梢血をヘパリン採血し、白血球を分離後 20% FCS, PHA を含んだ MEM 培養液に 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 5-bromodeoxyuridine を加え暗所で 72 時間培養し、染色体標本を作製した。その標本を後藤らの方法に従い 10^{-4} M 33258 Hoechst で 15 分間染色し、pH 8.25 の McIlvaine 緩衝液で封入し、50°C の加温伸展器上で 30 分間紫外線照射の後、ギムザ染色し検鏡、写真撮影を行い分析した。1 症例少なくとも 20 細胞以上分析し、正常 9 例あわせて 187 細胞、Down 症 166 細胞を分析した。SCE の頻度は正常平均 $5.6 \pm 2.0/\text{cell}$ に対して、Down 症では $10.22 \pm 3.05/\text{cell}$ と高頻度を示し、有意差を認めた。染色体間および染色体内分布では、特別な傾向は認めず、random におこりやすいようであった。ラットに白血病を発症せしめる、7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) により誘発した SCE を調べると、Down 症では正常に比べて、 10^{-4} 、 10^{-5} mM DMBA 作用時は上昇頻度が高く、DNA は傷つき

やすい結果を得た。

29. 小川博正・三沢信一 (京府医大・三内)・森田益次・阿部達生 (京府医大・公衆衛生)・西岡 一 (同志社大・生物化学) : 各種重金属によるヒト染色体の姉妹染色分体組み換えに関する研究. Hiromasa OGAWA, Shinichi MISAWA (Dept. 3. Med., Kyoto Prefec. Univ., Kyoto), Masuji MORITA, Tatuio ABE (Dep. Prev. Med., Kyoto Prefec. Univ., Kyoto) and Hajime NISHIOKA (Lab. Biophys. Chem., Doshisha Univ., Kyoto) : **Sister Chromatid Exchanges of Human Chromosomes Induced by Several Heavy Metals.**

重金属のヒト染色体に及ぼす影響を知る目的で、培養ヒト末梢リンパ球に、ヒソ、クロム、セレンの各々原子価の異なる2種類の金属化合物を作用させ、FPG法を用いて、その姉妹染色分体組み換え(SCE)の頻度を比較検討した。型のごとく培養した末梢リンパ球へ各種重金属を、充分な分裂中期細胞の得られる最高の濃度と、その1/10, 1/100の3種の濃度で培養の最初から添加し、24時間後に終濃度5 μ /mlでBUdRを添加し、さらに48時間後に標本を作製し、FPG法を用いて姉妹染色分体の染め分けを行い、そのSCEを検討した。

金属無添加の対照群では7.36 \pm 2.34であり、3価の塩化クロムでは 10^{-4} ~ 10^{-6} mol濃度で作用させたが対照群と有意差を全く認めなかった。これに反し6価の重クロム酸カリでは、 10^{-5} で13.94 ($p < 0.005$), 10^{-6} で9.42 ($p < 0.005$), 10^{-7} で8.47であった。6価のセレン酸カリでは 10^{-5} で9.12 ($p < 0.025$), 10^{-6} で6.10, 10^{-7} で7.18, 4価の亜セレン酸カリでは、 10^{-5} で8.50, 10^{-6} で9.57 ($p < 0.005$), 10^{-7} で8.67であった。5価の砒酸ナトリウムでは 10^{-6} で9.95 ($p < 0.005$), 10^{-7} で9.35 ($p < 0.025$), 10^{-8} で9.34 ($p < 0.005$)であり、3価の亜砒酸ナトリウムでは 10^{-6} で12.06 ($p < 0.005$), 10^{-7} で8.67 ($p < 0.025$), 10^{-8} で7.39のSCEを認めた。

以上の結果より、3価クロムを除く、他の5種の金属化合物において、有意なSCE頻度の増加を認め、また同一金属においても、原子価のちがいでSCE頻度に差が認められ、とくに3価と6価のクロム間に著しい差が認められた。

[追加] 森本兼囊 (東大・公衆衛生) : 6価および3価のクロム化合物による染色体への影響について当研究室でもヒトリンパ球を用いて検討しているが、3価クロム化合物による処理では 10^{-4} Mレベルでもほとんど染色体異常頻度の増加はなかった。6価クロム化合物による処理では、より低濃度で顕著な染色分体型の異常(主に deletions)が観察された。この結果は、本日の発表のSCEの誘発作用とよく一致している。

30. Kanehisa MORIMOTO and Akira KOIZUMI (Dept. Pub. Health, Univ. Tokyo, Tokyo) : **Inhibition of Rejoining of Radiation-induced Chromosome Lesions and Induction of Sister Chromatid Exchanges—Effects of Benzene or its Metabolites in Cultured Human Leukocytes.**

The first experiment was carried out on chromosome mutagenicity of benzene with particular reference to combined effects with gamma-radiation (^{137}Cs) and the inhibitory effect on rejoining of radiation-induced chromosome breaks. The

results and their analyses were summarized as follows:

1) Benzene can induce mainly chromatid-type deletions, especially gaps, suggesting that the cells in their late S-G₂ stage have a higher susceptibility to chromosome breakage by benzene. 2) The aberration yield of dicentrics and rings induced by 100 rads irradiation can significantly be enhanced by the treatment of benzene equal to or in excess of 0.2 mM. 3) Quantitative analyses using newly defined "Synergistic Effect Factor" revealed that combined cytogenetic effect of benzene with radiation could be synergistic exclusively in dicentrics and rings, being almost additive in the other types of aberrations. 4) The experiment with dosage fractionation method showed that the higher concentration benzene was treated at, the more strongly it could inhibit the rejoining of radiation-induced chromosome breaks.

Secondly, we investigated repair time of radiation-induced chromosome breaks in stimulated (G₁) human leukocytes with dosage fractionation method, where a whole dose of 300 rads was split into two equal fractions separated by various time intervals from 10 min up to 6 hr and all the blood samples in the media were initially irradiated after 16-hr incubation in culture with phytohaemagglutinin. It was found that the yield of dicentrics and rings decreased a little with increasing fractionation intervals when short rest intervals within 20 min were used, but when the time between two dose fractions approaches 45 min the aberration yield increased and reached a little over the yield obtained with a full unsplit dose and then fell once more. The second decrease seemed to have two different rates; one was fast and the other was very slow lasting several hours.

The third experiment was conducted to explore an assumption that phenol or catechol, two main metabolites of benzene, might also inhibit the rejoining of radiation-induced chromosome breaks. Blood samples in the media were irradiated after 16 hr (150 rads) and 21 hr (150 rads) of incubation and the agent was added to the media only during the 5-hr interval with final concentrations of 1.6 μ M-1.0 mM. The results show that catechol at a concentration of more than 10 μ M or phenol more than 2 μ M can significantly inhibit the rejoining of radiation-induced chromosome breaks.

Finally, we investigated sister chromatid exchanges induced by benzene or phenol in cultured human leukocytes. The cells were incubated in the BUdR-added media at a concentration of 1.5×10^{-5} M for 72 hr, being treated with benzene or phenol at concentrations of 8.0 μ M-1.0 mM, and stained by the FPG method. The results showed that the yield of sister chromatid exchanges can not be enhanced by the treatment of benzene even at the highest concentration of 1.0

mM, but that phenol can significantly increase the yield when treated at relatively higher concentrations.

〔質問〕 阿波章夫 (放影研・広島) : 1) PHA 添加後に分割照射を行なって修復時間を検討した根拠は何か。

2) Micronuclei 法などによる最近の報告によれば, 修復時間が 15~30 分と短いとのことであるが, さまざまな結果が得られていることをどのように解釈したらよいのか。

〔答〕 森本兼彙 : 1) 分裂細胞周期に入り, 染色体修復能の存在が十分期待される G_1 期細胞を用い, 化学物質によるその修復阻害作用についてまず検討した. 生体内流血中では大部分のリンパ球が G_0 期にある事実から, G_0 期細胞における染色体修復過程の検討, およびその修復阻害作用の観察も重要であると考えているが, G_0 期細胞の染色体修復能は, Evans, Sasaki あるいは Wolff らの報告からかなり低いことが予想され, 修復阻害作用を観察する実験系の材料としては扱いにくい点があることも, G_1 期細胞に関する実験を先行させた理由である。

2) 放射線の分割照射を利用して染色体レベルの修復時間を検討する実験では, 染色体を構成する DNA レベルでの修復 (再結合) とそれに対する核タンパクの修飾効果の双方を主に考慮する必要がある. 本日発表のデータについても, DNA そのものの再結合は, 照射後 20~30 分の間に生じているが, それに核タンパクの挙動 (詳細な機作は不詳) がからみ, 見かけ上長い修復時間として観察されている可能性がある. 本データでは, 10 分から 45 分の間に波状傾向の修復過程を示しているが, この傾向は, G_0 期から G_1 期への移行があまり進んでいない時期での細胞での修復実験 (Sasaki, Evans ら) で, より顕著となる。

31. 岡 成寛・中込弥男・松永 英 (遺伝研・人類遺伝)・有馬正高 (鳥取大・脳研・脳神経小児科) : DNA 複製パターンに基づく多型染色体の研究. II. Shigehiro OKA, Yasuo NAKAGOME, Ei MATSUNAGA (Nat. Inst. Genet., Mishima) and Masataka ARIMA (Dept. Child Neurol., Inst. Brain Res., Tottori Univ., Yonago) : DNA-Replication Pattern in the Detection of Chromosomal Polymorphism. II.

ヒト染色体の多型 (変異) の解析には, Q (QFQ) および C (CBG など) バンド法が従来用いられてきたが, 検出可能な多型の種類が少ないのと, とくに後者では標本作製時の処理, 作製後の期間などによって結果が左右されることにより, 定量的な扱いが不可能であった. われわれはすでに, 染色体レベルでの DNA 複製パターンに基づいて多型分析を行う LBA (late replicating bands by BUdR-acridine technique) 法を予報的に報告したが, 今回は面積の測定により大きさのある程度定量的に扱う方法を報告した. 明るさはパリ会議の基準を用い, 大きさについては動原体, D・G群の付随体・短腕共 18P の面積との比で, また 1・9・16 番染色体の二次狭窄部の面積は, 21q の面積との比で表わした。

多型検出の効率は, D・G群の付随体については QFQ が優れ, D・G群の短腕; 1・9・16 番の二次狭窄部; 動原体については逆に LBA が勝っていた. QFQ-LBA 逐次処理によると, 通常の QFQ と CBG の単純な組合せに比べ, はるかに多数の検出が可能であった. 1・9・16 番の二次狭窄部についてはある程度の例数についてのデータが集まれば, 推計学的な取扱いが可能になると考えられた。

32. 中村 徹・康 明照・阿部洋一・鈴木雅洲 (東北大・産科)・匂坂勝昭 (山形市立病院済生館・産婦) : ヒトリンパ球および培養細胞に対する超音波照射の影響.
Toru NAKAMURA, Meisho KOH, Yoichi ABE, Masakuni SUZUKI (Dept. Obst. Gynec., Tohoku Univ., Sendai) and Katsuaki SAGISAKA (Dept. Obst. Gynec., Yamagata City Hosp. Saiseikan, Yamagata) : **Effect of Ultrasonic Radiation on Human Lymphocytes and Cultured Cells.**

1970年 Macintosh and Davey は, *in vitro* で人血を用い, 1および2時間超音波照射(周波数, 出力とも診断量)したところ染色体異常がコントロールに比べ高頻度に出現したと報告している. 一方, Coakley その他の研究者は, *in vitro* ヒトリンパ球に, 低出力および高出力の超音波照射を行ったが, 染色体異常はコントロールに比べ有意差は認められなかったと報告している. この点を解明するためにわれわれは周波数 MHz 帯で比較的低出力 (100 mW/cm²) および比較的高出力 (5 W/cm²) の超音波照射をヒトリンパ球および Barkit 腫瘍由来の Raji 細胞に照射し, 細胞死ならびに染色体異常について検討した. 比較的低出力照射で認められなかった細胞死が, 比較的高出力照射で有意に認められた. また Raji 細胞を同調させ照射したところ, S~G₂ 期では照射直後は認められないものの 24 時間後に, M 期では照射直後に著明な細胞死が認められた. M 期に照射したものの染色体分析で脱コイル染色体が著明に認められた. 一方, ヒトリンパ球を 48 時間培養し, コルセミドを添加した M 期ヒトリンパ球に比較的高出力の超音波 (5 W/cm², 30 分および 60 分) を照射したところ, 染色体凝集・粘着が著明に認められた. 以上のことから比較的低出力の場合とはともかく, 比較的高出力の超音波の物理的振動作用は, 染色体を含む蛋白分子を変性させる作用があるのではないかと推定される.

〔質問〕 阿波章夫 (放影研) : 1) 染色体異常頻度と線量との関連性について. 照射時の cell cycle のちがいによる染色体異常の種類がちがいが観察されたか.

〔答〕 中村 徹 : 1) 染色体異常は, コントロールに比べ有意差は認められなかった. したがって dose response の実験は行っていない. S~G₂ 期と M 期で染色体型, 分体型に有意差はなかった.

〔質問〕 森本兼曩 (東大・公衆衛生) : 産婦人科領域の診断で曝露している dose に比してどの程度なのか.

〔答〕 中村 徹 : 実際に産婦人科外来で使用されているドプラー胎児心音検出装置は, 10 mW/cm² 以下で, ふつう数 mW/cm² の出力だと思う.

33. 馬場輝実子 (長崎大・小児) : 抗癌剤および放射線治療による染色体への影響.
Kimiko BABA (Dep. Pediat., Univ. Nagasaki, Nagasaki) : **Effect on the Chromosome by Chemotherapy and Radiation.**

小児の悪性新生物に対する治療法の進歩で長期生存例が増加し, 抗癌剤あるいはとくに髄膜白血病患者防のために行われる放射線照射による二次障害が問題になると思われる. そこで, 抗癌剤および放射線治療による染色体への影響を小児急性白血病を中心に追跡調査した. 対象は長崎大小児科を中心とする昭和 48 年より 51 年までの全悪性新生物 41 名で, 内訳は ALL 22 名, AGL 10 名, 悪性腫瘍 9 名である. 化学療法のみあるいは放射線治療を併用したグループを化群と放群に分け, 末梢血と骨髄にて染色体分析を施行した. さらに, 治療前および 6 か月単位の 5 期に分けた. 治療は九大白血病治療計画に従った. 抗癌剤は VCR, Pred., MTX, EDX, DEX, 6MP, L-Asp., DM などであ

る。ALL ではさらに 2,000R の頭部照射, 悪性腫瘍では眼窩ないし腹部に 3,000~6,000R を照射した。染色体分析は breakage を中心に検索。コントロールは健康小児 10 名で breakage は 1.7%。その結果, 末梢血では全悪性新生物の化群で 5.5, 6.1, 8.5, 14.7, 16.7%, 放群で 4.6, 6.8, 6.3, 11.2% とコントロール群よりは高率で化群・放群間に有意差はなかった。ALL の化群・放群, AGL の化群とも有意差をもって増加し, 明らかに治療による影響を認めた。悪性腫瘍の放群は ALL よりも高率であった。これは照射量・照射部位によるものと考える。Chromatid aberration は臨床症状が改善されるときは増大し, chromosome aberration は治療前あるいは再燃するような時期, さらに化群より放群に多く認められた。染色体数 46 では末梢血より骨髄のばらつきが大で, とくに化群に著明で放群との有意差を認めた。

34. 池内達郎 (北大・理・染色体研) : 分裂期および間期細胞の染色質凝縮に及ぼすエチジウムブロマイドの影響. Tatsuro IKEUCHI (Chrom. Res. Unit, Fac. Sci., Hokkaido Univ., Sapporo) : **Effects of Ethidium Bromide on the Chromatin Condensation in Mitotic and Interphase Cells.**

ヒトの末梢血培養細胞およびリンパ芽球細胞株に核酸合成阻害剤であるエチジウムブロマイド (EB) を添加 (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2時間) すると, 分裂前期から前中期の分裂細胞が高頻度に蓄積される。これは G_2 期—分裂中期の移行過程が遅延されたためと思われる, この過程を制御する RNA 合成の存在を仮定している。このような EB による分裂期染色体の凝縮遅延効果は, ヒトの培養繊維芽細胞では顕著ではない。しかし, 間期細胞の染色質凝縮効果について興味ある知見を得た。

胎児および成人皮膚由来の繊維芽細胞を EB で処理 (2~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1~6 時間) すると, 間期細胞の核小体が不明瞭となり, 核型 46, XY の男性細胞では核質全域に均一な凝縮現象が見られるのみであるが, 46, XX 女性細胞では核膜周辺部に小さな染色質塊を生ずる。この X 染色質陽性細胞の頻度は EB の処理時間, 濃度に依存して増加するが, いずれの場合も全細胞集団の 80% を越えることはない。この X 染色質は水処理を施すことにより識別不能になることはなく, 他の染色質部とのコントラストがかえって鮮明化するので通常の染色体標本上でもその同定が可能である。また, Y 染色質は指数的増殖期にある培養細胞では多様な形態を示すが, EB 処理をすることにより拡散状態にある Y 染色質が凝縮して形態が均一化するので Y 染色質陽性細胞の同定が非常に容易となる。ラットおよびマウス胎児の繊維芽細胞を用いて同様な処理を試みた。前者ではヒトと同様に X 染色質の凝縮が顕著であるが, 後者では 33258 Hoechst で蛍光染色されるヘテロクロマチン部が強く凝縮される。

EB による染色質凝縮効果の種特異性および組織特異性についてさらに検討中である。

35. Yasuo NAKAGOME (Nat. Inst. Genet., Mishima) : **Molecular Cytogenetic Studies of Chromosomes. III. a; Initiation of DNA Replication in Human Chromosomes. b; Structure of the Telomere and DNA Replication.**

DNA replication within the first 10 min of the S phase was studied using synchronized human diploid cells (WI-38). A combination of two techniques, mitotic-cell detachment and BUdR treatment, was used to obtain a highly synchronized cell population at the border of the G_1 - and the S-phase. Cells entered the S-

phase by the addition of small amount of thymidine. After 10 min BUdR (50 $\mu\text{g/ml}$) was administered. The "initiation" sites were distinguished from the rest by intenser fluorescence (darker staining) when stained with acridine orange (Hoechst-Giemsa technique). The position, the shape and the size of intensely fluorescent segments corresponded exactly to those of Q(G)-negative bands suggesting that each of them constituted a kind of unit of DNA replication. Every chromosome, including late-replicating X, had segment(s) which initiated replication within the first 10 min of the S phase. When treated with Hoechst-Giemsa method rather than acridine orange, some chromosome arms (*e.g.*, 5q, 6p and 11q) showed inconsistent pattern, *i.e.*, darker segments corresponded to Q(G)-positive bands instead of Q(G)-negative bands. In control cultures that were treated similarly as the initiation-pattern experiment except that BUdR was not administered, some cells showed G-type bands. It may be that some chromosome arms have a tendency to show G bands irrespective of incorporation of BUdR when stained with Hoechst-Giemsa technique. It appears that the BUdR-acridine technique is more reliable than the Hoechst-Giemsa method.

Cavalier-Smith proposed that the telomere of a chromosome had palindromic base sequence to surmount the difficulty in the interpretation of the replication of 3' ends of linear molecules of DNA. Later, Bateman suggested a new "simplified model." Recently we have had an occasion to test the feasibility of the two models by the BUdR-acridine technique. Cells were cultured with the presence of BUdR for not less than the length of G_2 plus S and the fluorescence patterns of telomeres of chromosomes were examined. No telomere showed the pattern expected by the presence of a structure suggested by Bateman. It may be that either 1) no structure proposed by Bateman exists or 2) the length of a palindromic end is shorter than the limit of resolution by the present technique (10^5 - 10^6 nucleotide pairs). (Recently a part of the present results appeared in Nakagome: *Exp. Cell Res.* 106: 457, 1977).

36. Yasuo NAKAGOME, Shigehiro OKA (Nat. Inst. Genet., Mishima) and Makoto HIGURASHI (Dept. Mat. Child. Health, Univ. Tokyo, Tokyo):
Quinacrine and Acridine-R Banding without a Fluorescence Microscope.

A technique is described in which a standard fluorescence microscope equipped with a high-pressure mercury lamp is replaced with an ordinary laboratory microscope fitted with a quartz-iodine lamp. A dark field condenser and a set of three filters including an FITC interference filter complete a "fluorescence" microscope.

The microscope proved itself to be very satisfactory in the study of Y chro-

matin, Q-bands of chromosomes including Q-polymorphism and acridine-R band. It is very easy to operate and does not emit ultraviolet light which might harm operators. Total cost of quartz-iodine lamp's outfit, filters and a dark field condenser is much less than that of a standard fluorescence microscope. The cost is especially low when a laboratory microscope with a quartz-iodine lamp is already at hand. Spectrofluorometric studies of QM and Q (absorption and emission maxima at 423 nm and 508 nm respectively) indicated that the present system will show even better performance if an interference filter with a transmission range of about 370 to 455-460 nm is designed and used in combination with a 475-480 nm barrier filter (for further details: see Nakagome *et al.*, *Hum. Genet.*, in press).

37. Yoshifumi YAMAMOTO, Hirofumi NAKAI and Yoshikazu KUROKI (Kagawa Children's Med. Cent., Yokohama) : **An Examination for R-banding Method with "Stains All."**

Since 1974, CT-technique has been examined by Scheres. He showed that the reverse bands were induced during the first step of the CT-procedure, the alkaline pretreatment of the chromosomes with $\text{Ba}(\text{OH})_2$ and also suggested that divalent cations appeared to have a strong chromosome stabilizing effect and to play an important role in the formation of R-banding patterns.

Following steps were employed to examine the procedure mentioned above. 1. Place slides in saturated $\text{Ba}(\text{OH})_2$ solution at 60°C for 10 min. 2. Rinse in running water. 3. Incubate in 0.1 M CaCl_2 solution at 60°C for 10 min. 4. Stain with "stains all," Giemsa and Quinacrine mustard dihydrochloride and Acridine orange. Relatively good results were obtained but the bands were photosensitive and became easily faint within two hours. The high pH of the staining solution (pH 8.0) was necessary for distinct staining. Regular Giemsa staining also showed similar R-banding pattern except for red staining of centromeric heterochromatins. Quinacrine and Acridine orange staining showed no particular bands.

The observation of pretreated slides by Nomarski interference contrast device revealed the concordance of R-bands with the horizontal ridges on the chromosome surface. This finding may support the Scheres's chromosome stabilizing theory.

38. 阿部達生・佐野まり子・森田益次 (京府医大・公衆衛生)・井出 透・三澤信一
第三内科) : **Nucleolus Organizer 染色法とその応用**. Tatsuo ABE, Mariko
SANO, Masuji MORITA, Toru IDE and Shinichi MISAWA (Depts. Prev.
Med. and Med., Kyoto Pref. Univ. Med., Kyoto) : **Techniques for Silver
Staining of Nucleolus Organizer Regions and Their Application for the
Chromosome Identification.**

銀を用いてヒトの端着糸型染色体の核に形成部位 (以下 NORs と略す) を染色する方法は Howell, Denton ら (1975) によって報告されたが, その変法として Ag-As, Ag-I 法を Goodpasture and Bloom (1975, 1976) が記載した。われわれはこの3法を用いて種々の検討を試みた。まず手技上の問題に関して述べると, Howell らの方法 (以下 Ag-Sat と略す) はいちばん満足な結果が得られる反面, 瞬時に反応が進み, 再現性が乏しいという欠点がある。Ag-As 法は本質的に Ag-Sat 法と同一であるが, 彼らの記載した条件では NORs が染色され難いように思われる。Ag-I 法は 50% 硝酸銀を用いるだけでよく, 確実に NORs を染色することができる。ただ incubation は 50°C, 40 時間前後を要した。次に同定法については Q→NOR, G→NOR, NOR→G 染色のいずれにも問題があり, 1% ギムザ (pH 6.8) で前染色し, 自然分染像を得 (阿部ら, 1975), 脱色後 NOR 染色を行い dual karyotype を作製する方法が最も優れていた。これら検討を通じて NOR が satellite stalks に一致するという確かな証拠を得た。

次に, 21p-, 21p+, r(14), D/D, D/G 転座等の症例について本法を用いて検討した。D/D, D/G 転座例各1例で, 転座染色体に NORs は証明されなかった。r(14) の症例では q24 で切断, No. 13 に転座していたが, この der(13) 染色体は NORs を有し, またしばしば open ring の形態を示した r(14) も open regions が NOR 陽性という興味ある所見を得た。21p+も同様, 微小な euchromatin が No. 21 に付着するような形で転座していることが知られた。

〔追加〕 祖父尼俊雄 (放影研・広島) : われわれも同様の方法を用いて Dp+ や Gp+ の多型染色体の NOR について検討を加えている。正常の D, G 染色体では, この方法によって染まる部位は satellite ではなく stalk の部位と考えられる。しかし, Dp+ や Gp+ のように stalk のはっきりみられないものにも NOR が存在し, さらに 1 か所だけでなく 2 か所に NOR のみられたものもあった。

39. Kazuo OHTAKI, Hachiro SHIMBA, Masashi HIRAMOTO and Toshio SOFUNI (Dept. Clin. Labs., RERF, Hiroshima) : **Types and Frequencies of Chromosome Aberrations in A-bomb Survivors Identified by the G-Staining Method.**

Radiation-induced chromosome aberrations in the somatic cells of A-bomb survivors have been examined in detail using both ordinary (O-method) and trypsin G-staining methods (G-method). Although we have previously reported types and frequencies of *aberrant cells*, here we present a comparison of frequencies of *chromosome aberrations* ascertained by the two methods.

Of 376 chromosome aberrations identified by the G-method, only 15 were found

to be unstable-type aberrations, such as dicentrics, rings and fragments, while the remaining 361 (96%) were stable-type aberrations consisting of translocations, inversions and deletions, the majority of which (234 or 65%) were reciprocal translocations; 54 (15%) were inversions and 37 (10%) were deletions. The remaining 36 (10%) were complex intra- and interchanges with 3 or more breaks involved.

Among the stable-type aberrations 78 (22%) out of 361 were detected only by the G-, but not by the O-method: 25 were paracentric inversions and reciprocal translocations consisting of chromosome segments of equal length; the remaining 53 comprised either exchanges of chromosome segments with unequal lengths or deletions, and yet most of them identified by the G-method were judged to be within the normal range of variations by the O-method.

The G-method identified 361 stable-type aberrations, compared to 279 (77.3%) detected by the O-method. In addition, 25 aberrations were identified only by the O-method, which were shown to have a normal banding pattern by the G-method, since they either overcontracted or unusually twisted chromosomes. Finally, the rate of ascertainment of the stable-type aberrations by the O-method compared to that by the G-method, was 84.2% (304 for the O vs. 361 for the G).

40. **Kiyomi YAMADA and Tomoko HASEGAWA** (Div. Genet., Med. Res. Inst., National Medical Center Hospital, Tokyo) : **Frequency of Q-band Heteromorphism in the Chromosomes of 400 Normal Japanese.**

Lymphocyte chromosomes of the patients with cancer or autoimmune diseases were stained with quinacrine mustard, and heteromorphism of fluorescent bands (Q-bands) was analysed according to a definite criteria as follows: Numerical designations for the size and intensity of fluorescence were used. Variant bands with the fluorescence intensity of 4 and 5 levels (Paris Conference) were recorded as heteromorphism. The size of heteromorphic bands was quantitatively classified into five levels using the size of the short arm of chromosome 18 as a within cell standard; 1— $\leq 0.25 \times 18p$, 2— $> 0.25 - 0.5 \times 18p$, 3— $> 0.5 - 0.75 \times 18p$, 4— $> 0.75 - 1.0 \times 18p$, and 5— $> 1.0 \times 18p$. The relative length of Yq was determined by a ratio of Yq/21q length.

Of 400 individuals studied so far, 377 persons had more than one variant chromosomes and 23 (5.8%) persons had no such chromosomes. The mean number of variant chromosomes per individual was 4.1. Variant chromosomes were seen in seven autosomes in addition to the Y, and the frequencies of variant chromosomes observed in individual chromosomes were as follows; 27.3% in No. 3, 4.1%

in No. 4, 56.9% in No. 13, 22.1% in No. 14, 29.3% in No. 15, 27.3% in No. 21, and 25.2% in No. 22.

The Yq length was measured in cells from 157 men. The relative length of Yq ranged from 0.98 to 2.27 with an average of 1.56 (S.D.=0.25). Since the length of weak fluorescent band (Yq11) proximal to the Y was relatively constant between individuals with an average of 0.64 (S.D.=0.08), it was evident that the variation of the Yq length was caused mainly the length of intense fluorescent band (Yq12). However, tendency was noted that the length of band Yq11 was slightly longer in accordance with longer total length of the Yq.

41. 石井ふみ代・藤田弘子 (大阪市大・生活科・児童保健)・谷川洋子 (兵庫県立塚口病院・染色体検査室): G バンドの濃淡を考慮したヒト染色体模式図. Fumiyo ISHII, Hiroko FUJITA (Dept. Child Health, Osaka City Univ., Osaka) and Yoko TANIGAWA (Hyogo Tsukagucni Hosp., Amagasaki): **Diagrammatic Representation of G-banded Chromosome Based on Staining Density.**

G バンド分染法には多種多様な方法があるが、どの方法においても、出現状況の不安定なバンドがある。そこで、私たちは各染色体について、陽性Gバンドの染色濃度および出現の安定性を検討した。染色体標本は、正常なヒト 10 人の末梢血を 72 時間培養した後、KCl 処理 (0.075 M), 2×SSC 処理 (60°C, 1 時間 20 分), トリプシン前処理法 (0°C, 0.25% トリプシン) によって作製された。観察の結果、各染色体の陽性バンドには、濃染バンドと淡染バンドがあった。濃染バンドは、染色体の長腕・短腕それぞれの中央部と動原体に近接した部位に比較的多く分布していた。淡染バンドは、染色体全長にわたって広く分布していた。陽性バンドの出現の安定性の検討では、濃染バンドはすべて出現が安定していたが、淡染バンドには出現の安定したバンドと不安定なバンドがあった。陽性バンドの出現がすべて安定していた染色体は No 8, No 10, No 12, No 18, No 19, Y 染色体であった。さらに、1971 年に作成された染色体分析の標準図には、13 本の変異型バンドが記載されているが、今回の観察ではそれらのバンドは陽性バンドあるいは陰性バンドであった。

42. 岡村敏弘・鈴木 勇 (秋田県厚生連由利組合総合病院): 一地方における精薄者 (児) 集団の染色体異常について. Toshihiro OKAMURA and Isamu SUZUKI (Dept. Pediat., Yuri Nokyo Gen. Hosp., Honjyo, Akita): **Chromosomal Abnormality Mental Retarded People in Akita.**

人類の染色体異常症の頻度に関する研究は、大別して一般集団のものと、特殊集団のものがある。近年医学の進歩とともに、遺伝学的に精薄の原因となるものが解明されてきているが、その一つが単一遺伝子の関与する先天性代謝異常であり、他の一つは染色体すなわち配偶子の異常に基づくものである。染色体異常と精薄との関連を追求するには、精薄者集団における染色体異常を知ることがその一つの方法である。今回われわれは秋田県内における精薄者 (児) 収容施設の本荘愛育園、西目コロニー鳥海の園に収容されている 500 名を対象とした。年齢分布は愛育園の方に若年者が多く、西目コロニーでは生殖年齢に到達した成人のみである。IQ は愛育園において低く、西目コロニーにおいて

高かった。染色体異常の頻度についてみると、全対象精薄者 619 名に対し、染色体異常は 29 人 (4.7%)、男子に限ると性染色体異常 5 人 (1.6%)、常染色体異常 15 人 (4.7%) であった。女子は性染色体異常 1 人 (0.3%)、常染色体異常 8 人 (2.7%) である。一般に常染色体異常は重症の知能障害を合併し、性染色体異常は軽度の知能障害を合併しモザイク症例が多いことが知られているが、われわれの調査でも西目コロニーの方に染色体異常が多い。常染色体異常では Down が多く 22 例であるが、生存年齢まで生存可能であり、知能障害も比較的軽度の症例が多いので、この対策は今後に残された問題であらう。

〔追加〕 近藤郁子 (筑波大・基礎医学系) : 私たちも同様の目的で本年 1 月より 449 名の茨城県立コロニー収容者の染色体分析を始め現在 170 名の分析を終えたが、臨床的に Down 症を疑った 35 名中 27 名に 21 トリソミー型、1 名に 21/21 軽座型 Down 症がみられ (6%)、他に 1 名 12p トリソミーモザイクがみられた。性染色体異常者は現在までのところみられていない。

43. 菅野寛昭・村本淳一 (福島県環境医研) : 長期入院肺結核患者の染色体 (定期 X 線検査による被曝線量の影響). H. KANNO and J. MURAMOTO (Fukushima Biomed. Inst. of Environ. and Neoplas. Dis., Ohkuma, Fukushima) : **Chromosomes in Consumptive Inpatients Received X-ray-examination.**

医療上の X 線検査が染色体に及ぼす影響を調べるため、長期入院肺結核患者の染色体を検索し、健康人と比較検討した。長期入院患者は胸部 X 線写真検査を 3 か月に一度および断層写真検査を 6 か月に一度、定期的に受けており、年間推定被曝線量は 2 rads 前後である。現在までの検査者数は、入院期間 10 年から 22 年に及ぶ長期肺結核入院患者 8 名 (33~81 歳) (A)、対照群として医療被曝の少ない同年代健康人 7 名 (30~79 歳) (B)、肺結核入院 1 年前後の者 5 名 (25~79 歳) (C) である。X 線検査による X 線被曝線量を、1972 年の古賀らの表を参照して推定した結果、A 群では胃腸の X 線検査を行った 1 名は 90 rads で、他 7 名は 18~40 rads、B 群では問診の結果ほとんど 0 と考えられ、C 群は 0.7~3.9 rads の範囲にあった。染色体検査は、末梢血 3 日間培養により、1 名につき 248~1,099 細胞の中期核板を観察し、全観察細胞数あたりの異常細胞出現頻度を % で表わした。Chromatid break に関しては A 群 : 5.43%、B 群 : 5.38%、C 群 : 5.54%。Isochromatid break は A 群 : 0.94%、B 群 : 0.70%、C 群 : 0.82%。Dicentric chromosome に関しては A 群 8 名全員に認められ、0.4% であったが、B および C 群では観察されなかった。Abnormal monocentric chromosome は A 群 5 名、10 細胞 (0.2%)、B 群 1 細胞 (0.02%)、C 群には認められなかった。Acentric fragment に関しては A 群 : 1.02%、B 群 : 0.61%、C 群 : 0.58% で A 群が有意に高かった。以上の結果より、長期入院肺結核患者は対照群に比べて、dicentric chromosome および acentric fragment (不安定型染色体) と abnormal monocentric chromosome (安定型染色体) が高頻度で認められた。これらの異常は、長期にわたる X 線検査による影響によるものと推定された。上記の異常に関しては B 群と C 群との間に有意差は認められなかった。

〔追加〕 外村 晶 (東医歯大・難研) : 胸部 X 線撮影のような X 線照射の繰り返しの場合、線量と染色体異常との関係はひじょうに難しいので、よく検討される必要がある。

〔追加〕 阿波章夫 (放影研) : 血液培養の時間はどれくらいか。誘発性染色体異常を検査するとき、第 1 回目の分裂時をとらえることが必須であると考えられる。

44. Akio A. AWA, Takeo HONDA, Kazuo OHTAKI, Mimako NAKANO, Masanori OTAKE and Howard B. HAMILTON (Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima and Nagasaki) : **Cytogenetic Study of the Children of A-bomb Survivors—A Further Report.**

The present paper describes current progress in the cytogenetic survey which has been continuing since 1967, as part of a long-range program searching for genetic effects of atomic bomb irradiation among the children of survivors of Hiroshima and Nagasaki, undertaken at the Radiation Effects Research Foundation.

Chromosome analysis has so far been completed for 6,432 children comprising 2,202 controls (1,026 males and 1,176 females) whose parents were either not exposed or exposed with an estimated dose of less than 1 rad, and 4,230 children (1,960 males and 2,270 females) born to either one or both parents who were exposed to an estimated dose of 1 rad or more. In the control group, 7 (0.32%) were identified as having an abnormal chromosome constitution (4 with sex chromosome aneuploidy and 3 with balanced autosomal rearrangements), and among the children of the exposed there were 20 chromosomally abnormal cases with a frequency of 0.47% (10 with sex chromosome aneuploidy and 10 with balanced autosomal rearrangements). With the recent increase in the number of control cases, the difference between the frequencies of chromosome abnormalities in the two groups has become less striking than that previously reported. Furthermore, these frequencies are markedly similar to those of neonatal surveys undertaken in several western countries.

45. 菊池康基・一ツ町晋也 (武田薬品・中央研) : 染色体モザイクの検出に関する一考察. XXX 細胞の小集団を有するモザイク個体における XXX 細胞の出現頻度と分布. Yasumoto KIKUCHI and Shinya HITOTSUMACHI (Drug Safety Research Centre, Central Research Division, Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka) : **Cytogenetical Observation in a Healthy Woman Having Small Clone of XXX Cells.**

染色体モザイク個体で異常(または正常)な細胞集団が小さく、10%以下の頻度で出現するとき、より正確に異常を検出するためには最少何個の細胞について染色体を調べたらよいかが常に問題となる。

ヒト培養白血球を用いた薬物の *in vitro* 染色体試験において、健康な女性ボランティアから採血して実験に供したところ、46,XX/47,XXX 型モザイクがあり、XXX 細胞の出現率が 5% 以下であることが判明した。この例について、XXX 細胞の出現頻度と分布が観察細胞数によりどのように変動するか解析を試みた。微量全血培養で同時に培養した 10 個の培養瓶から、1 瓶当たり 4 枚の染色体

標本スライドを作成し、1スライド当たり25個、総計1,000個の分裂像について、染色体分析を行った。観察結果は100細胞(1培養瓶)観察群、50細胞(スライド2枚)観察群および25細胞(スライド1枚)観察群にまとめ、それぞれについてXXX細胞の出現数と分布を調べた。

その結果、総計ではXXX細胞の出現率は4.7%であり、100細胞観察群ではすべてのサンプルで2個以上のXXX細胞が認められた。50細胞および25細胞観察群ではXXX細胞の検出されないサンプルは15%および40%もあり、観察細胞数が不足していることを示した。これらXXX細胞の分布のパターンは期待値のそれとほぼ一致した。

以上のことは、ルーチンな染色体観察において50個以下の分裂中期像の観察を行っている場合には、5%程度の小さな細胞集団を有するモザイクを見落す可能性が大いことを示唆している。このようなモザイクを確実に把握するためには、最低100個の分裂像について観察することが必要である。

46. 康 明照・中村 徹・阿部洋一・鈴木雅洲(東北大・産婦)・匂坂勝昭(山形市立病院済生館・産婦): 原発性無月経患者の細胞遺伝学的考察. Meisho KOH, Toru NAKAMURA, Yoichi ABE, Masakuni SUZUKI (Dept. Obst. Gynec., Tohoku Univ., Sendai) and Katsuaki SAGISAKA (Dept. Obst. Gynec., Yamagata City Hosp. Saiseikan, Yamagata): **Cytogenetic Study on Primary Amenorrhea.**

原発性無月経症例は非常に稀な疾患で、当科外来における原発性無月経症の頻度は0.3%であった。過去4年間に当科外来を受診した原発性無月経患者は40名で、その染色体核型について文献的に考察を加える。また、性染色質についても同時に検討を行った。原発性無月経症例の内訳は染色体異常15例37.5%、膣形成異常9例22.5%、卵巣形成異常10例25.0%、多嚢胞卵巣1例2.5%、下垂体異常3例7.5%、糖尿病性無月経1例2.5%、甲状腺機能亢進性無月経1例2.5%であった。染色体異常の種類としては46XXqi 3例7.5%、45XO/46XX 8例20%、45XO/46XXr 2例5.0%、46XY 2例5.0%であった。正常妊婦について性染色質の出現頻度を分析したところ28.6%であり、46XX型原発性無月経症例は24.4%と正常妊婦に比べ低値を示した。原発性無月経中の染色体46XX型は文献上73.6%であるのに対し、われわれの結果は62.5%であった。また、46XX/45XOは文献上2.6%であるのに対し、われわれの分析では20.0%で、文献に比べかなり高頻度にモザイクがみつかったと考えられる。また、45XOは文献上では10.2%を占めているのに対し、われわれのは0%であった。しかし、膣形成異常症例を除く原発性無月経中の染色体異常頻度は48.4%で、従来の報告に比べ高頻度であった。以上の結果から原発性無月経の症例については染色体検査が有力な診断方法であることがわかる。

47. Kazuso IINUMA, Takashi NAKAMURA and Go TAKAHASHI (Shizuoka Child. Hosp., Shizuoka): **A Case Report of an XXXXY Syndrome with Data on Drumstick.**

An 11-year-old boy was referred to our clinic for urological assessment of hypogonadism. His phallus was small and small testes could be palpated in both inguinal canals. Peculiar facies with deformed ears and mental retardation were

also noted. Limited pronation at elbows was due to radioulnar synostosis. He was a second child of unrelated healthy parents; at birth the age of the mother was 27 and the father 30. Both X- and Y-chromatin tests were positive on buccal smear preparations. Out of 100 nuclei, 45 had triple X-chromatins, 15 had double and 22 had single one. Chromosome analysis by leucocyte culture technique revealed a 49, XXXXY karyotype, which was confirmed by Q-banding. Three late-replicating X chromosomes were demonstrated by R-banding by BUdR using acridine orange. A total of 2,500 nuclei of neutrophil leucocytes were studied for drumsticks; single drumsticks were observed in 61 nuclei (2.44%) and double ones were in 2 nuclei (0.08%). No nucleus with triple drumsticks was observed.

〔追加〕大石英恒（愛知コロニー）：2例の XXXXY の自験例について調べたドラムスティックは、両者とも1個または2個のものが観察されたが、3個あるものは、観察細胞数を1,000個まで増してもみられなかった。

48. 近藤郁子・浜口秀夫（筑波大・基礎医・人類遺伝）・平野岳毅・太田義章（筑波大・臨床医・小児）・羽田 忠（茨城県立友部病院）：稀な部分的トリソミーの2例. Ikuko KONDO, Hideo HAMAGUCHI (Dept. Human Genet., Univ. Tsukuba, Ibaraki), Takeki HIRANO, Yoshiaki OTA (Dept. Pediat., Univ. Tsukuba, Ibaraki) and Tadashi HANEDA (Ibaraki Pref. Hosp., Ibaraki) : 2 Cases with Rare Chromosome Abnormalities.

症例 1. 11 歳男児。父 28 歳，母 27 歳時在胎 39 週，生下時体重 3,670 g で出生。生下時より哺乳力不良と特異的顔貌のため染色体異常を疑われ，3 か月時 18 トリソミーモザイクと診断された。1 歳 4 か月時左股関節脱臼の手術を受け，2 歳より痙攣と脳波異常のため抗痙攣剤の服用を続けている。11 歳現在身体発育はほぼ年齢相当であるが，著明な精神運動発達遅延がみられ（頸座 6 か月，お坐り 12 か月），つかまり立ち，歩行不能，言葉もみられず，塔状頭，両眼間開離，エピカンサス，鞍鼻，突出した口唇，耳輪，豊かな頬，耳介低位，短頸，屈曲指，筋緊張低下がみられ，染色体分析の結果，末梢血リンパ球，皮膚線維芽細胞ともに，G-, Q-, R-, C-分染法により 46,XY/47,XY,+12p で，その比率はほぼ 1:2 であった。患者の臨床症状はすでに発表された 12p トリソミー 5 例の症状とよく類似し，赤血球の LDH パターンは LDH-1,-2 が対照より濃染し LDH-B gene dosage effect が示唆された。

症例 2. 5 か月男児。父 32 歳，母 21 歳時在胎 39 週，生下時体重 3,100 g で出生。頭部は変形し，顔面の多毛，眼間開離，牛眼，鞍鼻，突出した上顎，小顎症，短頸と翼状頸，心雑音，肝脾腫，短い四肢がみられ，染色体検査の結果，G-, R-, Q-バンド法により 46,XY,-8,t(3:8)(q21:p23) と同定した。上記症状はすでに報告された 5 例とよく類似し特徴的所見と思われる。患児と両親の 16 種の血液型判定にはなんら矛盾なく，galactose-1 phosphate uridyl transferase の活性は両親の 1.23 倍を示した。以上 2 例ともに両親の核型は正常であった。

〔追加〕中井博史・佐藤千代美，山本佳史・黒木良和（神奈川県立こども医療センター）：3q トリソミーと考えられる症例を追加する。3q に遺伝情報が存在する galactose-1-phosphate uridyl trans-

ferase 活性を測定した結果は正常値の 1.5 倍となっており、遺伝子量的効果によるものと考えられる。本例により、本酵素遺伝子座位は Allderdice らの報告した 3q21→3qter 説をさらに狭め 3q26→3qter にあることがうかがわれ、近藤らの例においても量的効果を確認できる結果であった。染色体分染法、症状の類似性に加え、染色体地図によって決められた遺伝情報の発現量をチェックすることは、*de novo* の小さな部分染色体の異常の確認に応用しうると考える。

49. 田中 駿・横山 宏・柳沢 慧 (山口大・小児) : **9p trisomy の染色体切断点に関する検討**. Suguru TANAKA, Hiroshi YOKOYAMA, Satoshi YANAGISAWA (Dept. Pediat., Yamaguchi Univ., Ube) : **Study of the Break Points of 9p Trisomy.**

1973 年当教室の柳沢が mental retardation, short stature, large globular nose, clinodactyly, abnormal palmar printsなどを呈する maternal translocation にもとづく 3 例を Q-band 法により、8p trisomy として報告した (Yanagisawa, S. : *J. Ment. Def. Res.*, 17: 28, 1973). しかしその後の再検討により (Q-band, G-band, C-band 法) 異常染色体は 9 番染色体短腕部および 21 番染色体部分長腕から構成され、その切断はそれぞれ 9q₁₁ or q₁₂, 21q₁₁ で発生しているものと思われた。したがって報告例は 8p trisomy ではなく 9p trisomy {46, XY, +der(9), t(9; 21) (9q₁₁ or q₁₂; 21q₁₁) mat.} であると訂正した。その症例の主な所見を供覧し、手元集積した 9p trisomy の文献について、染色体切断点について検討を加えた結果の一部を報告した。文献上切断点の明確な 44 家系例についてみると、その約 80% は 9p₁ および 9q₁ 領域内に切断点を有していた。しかしこれが 9 番染色体の切れやすい部分であると判断はできない。より distal な partial 9p trisomy が看過されている可能性もあるし、逆により長腕末端部まで trisomic な症例は早期死亡などにより染色体検査率の低下も予想される。次にいわゆる pure 9p trisomy および他の転座染色体が表現型に影響を及ぼすことが少ないと考えられるいわゆる 9q- trisomy について、その切断点と臨床症状との比較検討を行い、Sutherland らが 9q₂ 以下の例から CHD の記載がみられると述べているのに比し、今回の検討では 9q₁₂ に切断点を有する症例で明確な CHD を有する報告があるなど、Sutherland らのところからみて症例数の増加によると思われる若干の知見を得たので付け加えて述べた。今後とも症例の集積と検討が望まれるところである。

50. 間山春樹・岩崎 仁・山城雄一郎 (順天堂大・小児) : **8-トリソミーモザイクの一例**. Haruki MAYAMA, Hitoshi IWASAKI and Yuichiro YAMASHIRO (Dept. Pediat., Juntendo Univ., Tokyo) : **A Case of Trisomy 8 Mosaicism.**

症例は 1 歳 7 か月の女児で、貧血と発熱を主訴として入院した。出生体重 3,350 g、満期正常分娩で血族結婚なく、家族歴、妊娠歴などに異常ない。5 歳の兄および近親者に先天異常などは認められない。入院後、咽頭炎および鉄欠乏性貧血と診断され、治療によりこれらは改善した。患者には軽い発達遅延が認められ、体格および栄養は悪く、顔色が不良であった。外表奇型としては、特異な顔貌で、前額部が幅広く突出し、後頭部が扁平で、鼻は鼻根部が扁平で鼻翼の幅が広く、鞍鼻であった。口は上唇が大きく Carp mouth 様であった。眼間距離は広いが斜視はなかった。四肢に関節拘縮は認められないが、手は太鼓ばち指のようで、手掌、足底に深いしわが認められ、とくに第 1 趾と第 2 趾

の間に深い溝が認められた。レントゲン検査では、胸部で過剰肋骨が認められ骨盤は狹骨盤で、手根骨は8個で過剰であった。

以上の所見より、染色体異常を疑い検査を行った。染色体検査はリンパ球で行い、C群トリソミーが10%の比率で認められた。ギムザ分染法により8-トリソミーであることが確認され、患児の染色体構成は、46,XX/47,XX,+8であった。手掌紋理分析では、右でarchが1, radial loopが1, ulnar loopが3, 左でarchが1, radial loopが1, ulnar loopが3でtotal ridge countsは77でやや少なく、atd angleは右51°, 左46.5°でやや高値を示していた。Simian creaseは両側ともに認められなかった。

51. Yoshiaki YAMAMOTO, Yutaka HASE, Keiko HAYASHI, Hiroko YAMAMOTO, Tsuneo TSURUHARA, Toshiaki OURA (Osaka Child. Med. Center, Osaka) and Hiroko FUJITA (Osaka City Univ., Osaka) : **Partial Trisomy of the Long Arm of Chromosome No. 7.**

The patient was delivered after uneventful 40 weeks 6 days gestation to a gravida 3, para 2, 29-year-old mother. The mother and his 33-year-old father are healthy and unrelated. The first male sibling died 2 hours after birth, and the second female sibling is physically and mentally normal. There is no family history of congenital anomaly or developmental retardation.

The birth weight was 2,740 g, body length 47.5 cm, head circumference 32 cm and chest circumference 31 cm. He cried weak since birth and it was difficult to make him cry without stimulation. He has peculiar features, as protruding upper lip, hypognathia, narrow interpallebral space, hypertelorism, narrow palate, short neck, deformed and low-set auricle, prominent occipital protuberance, and wide opened fontanel. Bilateral simian line, rocker-bottom feet, prominent heel, limitation of hip abduction, small penis were also noticed.

Routine chromosome study revealed 46 XY with a long marker chromosome. Trypsin-Giemsa banding technique demonstrated the karyotype of the patient was 46 XY, der(15), t(7;15)(q22;p11)mat, that of the father was 46 XY, and that of the mother was 46 XX, t(7;15)(q22;p11). The patient's sister and uncle of mother's side had normal karyotype. These indicate that the mother is a normal translocation carrier of partial 7q trisomy.

The patient at six months of age could follow things with eyes and smile, but head was not fixed. There are stridor, difficult feeding, failure to gain weight, rigidity of the extremities, poor muscular tone, dislocation of hip joints and bilateral inguinal hernia.

52. 吉田洋子・藤田弘子 (大阪市大・生活科・児童保健) : 家族性 4q 部分トリソミー. Yoko YOSHIDA and Hiroko FUJITA (Dept. Child Health, Osaka City Univ., Osaka) : **Partial Trisomy 4q Resulting from a t(4q; 10q) Reciprocal Translocation.**

発達遅滞を主訴とする3歳8か月の男児, 染色体検査の結果, 46, XY, der(10)t(q27; q26)mat と判定. 母親の4番と10番の相互転座からきた4qの部分過剰症であった. 出産時父年齢24歳, 母年齢25歳, 妊娠, 出産はとくに異常なし, 出産時体重2,600g, 身長45cm, 既応症は感染症に罹りやすく, 熱性痙攣を伴う. 現在, 身長, 体重ともに -2σ の以下で, 体格は小さく著明な知能障害がある. 3歳時, 愛育研の発達テストでIQ36, 現在でも意味のある言葉は全くない. 臨床所見は, 筋緊張低下, 前頭突出, 頭蓋変形, 逆モーコ様眼裂, 両眼隔離, 内斜視, 小眼球症, 耳介の変形, 平たく広い鼻梁, 口角が下がっている. 頸は短く翼状頸, 両手の猿線, 足のrockerbottom, 第2趾の付根の位置異常, 胸郭は変形し顕著な鳩胸, 停留睾丸がみられた. 骨レントゲンでは, 手根骨は2個出現しており, 骨年齢1歳半, 骨盤・股関節も著明な発達遅延がある. 内臓はとくに異常はない. 指掌紋は, 全体に形成不全で, 特異的な所見としては, 掌の指三又dおよび主線Dの欠如がみられた. これは, J. Cervenka や B. Biederman の症例報告にもみられ, 本症の重要な所見の1つではないかと思われる. 4q部分トリソミーの文献報告において, 臨床像にバリエーションが大きいのが, かなり共通した所見もあり, 症候群を考えている報告者もある. 本児には, 父親の異なる弟があり, 弟は母親と同じ, 4番と10番の相互転座と, さらに21トリソミーを合併してもっていた. 弟は顔貌の特徴, 母趾球紋のArch tibialなど典型的なダウン症状を示していた.

〔追加〕 岡 成寛 (鳥取大・脳研) : 4q部分トリソミーの症例を追加する. 患児は男子, 満期産, SFDであった. 小奇形のほか, 大奇形として報告されているCHD(本例VSD), 腎低形(本例馬蹄腎)のほか, 食道閉鎖を認めた. 核型は46, XY, der(5), t(4; 5)(q31; p15)patで, 父親が相互転座の保因者であった.

53. Naoki NOMOTO (Kyoto City Hosp., Kyoto) and Hiroko CHISHIRO (Ohmihachiman Municipal Hosp., Shiga) : **A Case of Trisomy 1q42→ter Plus an Extra Satellited Small Chromosome.**

A 15-year-old boy with mental retardation, hirsutism and dwarfism was reported. His other clinical features included; low birth weight, heart anomaly, hypertelorism, high and broad nasal bridge, broad nasal root, low-set ear and bilateral clinodactyly of the second toes. The weight was 25kg and the height 130.5 cm.

The proband was the product of a full term pregnancy born to a 27-year-old woman (gravida III, para I, spontanous abortus I). He weighed 2,490 g and was 45.6 cm in length at birth. The father was 34-year-old, and parents were not related. The parents and elder brother had normal phenotypes.

Dermatoglyphic studies showed palmar axial triradii in the t position bilaterally, and the digital patterns were four ulnar loops and one radial loop on the left, and five ulnar loops on the right. The titer of urinary 17-KS was 6.1 mg/day

and of blood testosterone was 3.73 ng/ml, and they were within normal limits.

Using a Giemsa-trypsin method (our modified method), karyotypes were examined from peripheral blood of the proband, parents and elder brother. All but the elder brother had abnormal karyotypes. The father was found to have a modal chromosome number of 46 and an extra satellited small chromosome of unknown origin. The karyotype of the mother showed a balanced reciprocal translocation, which was 46, XX, t(1; 18)(q42; pter). The proband, who inherited the 1-18 translocation and a normal No. 1 chromosome from his mother and an extra satellited small chromosome from his father, presented a partial 1q trisomy plus an extra satellited small chromosome. Karyotype was 47, XY, der(18), t(1; 18)(q42; pter)mat, +mar pat.

54. **Tomiko MOTEKI, Akihito ICHIKAWA, Masako NODA, Gotaro HASHI-MOTO and Makiko KAGA** (Dept. Pediat., Tokyo Univ. Branch Hosp., Tokyo) : **One Case of 18p- Mosaic.**

We reported a 5-month-old male infant of 18p- mosaic with severe clinical manifestations, which involved intractable seizures, hypotonia, mental defect, moderate microcephaly with sloping forehead, microphthalmus, microcornea, cataract, midface retraction, downturning corners of mouth, microretrognathia, large ears, relatively long hands and feet, and cryptorchidism. The karyotype of blood and skin was mos 46, XY/46, XY, del(18)(p1106-pter). The proportions of the abnormal karyotype were 7-8% in blood and about 55% in skin. About 40% of the short arm of chromosome 18 was deleted. This was approximately equal with one case by Faust and one of the smallest degree of 18p- deletion in the literature except in the ring chromosome of 18. Intractable convulsions and severe ophthalmological abnormalities such as microphthalmus, microcornea have not been described in the literature except temporary convulsions and cataract. We could find only one report relating to 18p- mosaic of 26-year-old female by Irene *et al.* Our report is interesting because of 18p- mosaic with severe ophthalmological abnormalities and intractable seizures. The parents were phenotypically and karyotypically normal, and not consanguineous. The mother was 28 and father 29 years old at the birth. The patient was the first son and the mother had no history of abortion.

55. 刈茅 茂・小野栄一郎 (久留米大・小一)・横山 宏・柳沢 慧 (山口大・小児)・高岸佑昌 (社保・佐賀・小児) : **ダイセントリック染色体 2 例**. Shigeru KARUKAYA, Eiichiro ONO (Dept. Pediat., Univ. Kurume, Kurume), Hiroshi YOKOYAMA, Satoshi YANAGISAWA (Dept. Pediat., Univ. Yamaguchi, Yamaguchi) and Sukemasa TAKAGISHI (Health Insu. Hosp., Saga) : **Two Cases of Dicentric Chromosomes.**

Dicentric bisatellited chromosome を有する 2 症例の報告である。症例 1 は、3 歳 3 か月の女児で、精神運動発達遅延が認められ、Down 症候群としては、非典型的な身体症状を呈する。症例 2 は、1 歳 8 か月の男児で、発育遅延、筋緊張低下、大脳皮質萎縮、脳室拡大があり、小奇形としては、鯉状の口、平たく大きな耳、鼻翼形成のわるい小さな鼻等が認められたが、特定の疾患として該当するものはない。

染色体検査は末梢血白血球を用いて、Moorhead 氏の変法で行った。また GIB のクロモソム・メディウムのキットも使用した。分染は G, Q, C バンドを試みた。症例 1 の核型は 46, XX/46, XX, -21, +tan(21q21q) で 50% のモザイクであった。分染により、異常な染色体は G 群染色体の tandem タイプの転座により形成されたことがわかった。症例 2 の核型は 47, XY, +mar で、マーカー染色体はすべての核板で観察された。

2 症例で観察された異常な染色体はともに、dicentric bisatellited chromosome であった。またこの 2 例の異常な染色体では一端の動原体が不活性化されていて紡錘糸が着くことがないので、ダイセントリックでありながら染色体の異常な断裂等を起さず代を重ねていると考えられる。症例 1 で tandem な転座を起している染色体は父親由来の No. 21 染色体であるが、転座の状態より染色体の q22 の部分的な欠損を考慮する要があり、このことがモザイク型 Down 症候群に似た非典型的な身体症状を呈する原因であろう。

56. 山中 昂・津田克也 (愛知コロニー・中央病院)・安井正之 (市立岡崎病院・小児)・大石英恒 (愛知コロニー・発達障害研・遺伝) : **母親が保有する相互転座染色体 (5; 18) から由来した“Cri du chat”症候群の 1 例**. Tsutomu YAMANAKA, Katsuya TSUDA (Cent. Hosp., Aichi Pref. Colony, Kasugai), Masayuki YASUI (Dept. Pediat., Okazaki City Hosp., Okazaki) and Hidetsune OISHI (Dept. Genet., Inst. Develop. Res., Kasugai) : **A Case of “Cri du chat” Syndrome Transmitted from a Maternal Balanced Translocation, t(5; 18).**

症例は昭和 43 年 7 月 12 日生まれの女児。乳児期の泣き声は小さく、子猫様であった。3 歳時染色体検査を受け、猫なき症候群と診断され、その後は家庭で療育していた。7 歳で愛知コロニー中央病院受診。発育障害、重度の精神薄弱、小頭、両眼隔離、内眼角贅皮、耳介変形、高口蓋、脊柱側弯などの症状を示した。顔貌は“Cri du chat”症候群の特徴をよくあらわしていた。患児、両親について染色体をしらべたところ、患児の染色体構成は、46, XX, 5p- で、父親は異常なかったが、母親のそれには 2 個の構造異常を示す染色体が含まれていた。G バンド分染法を行ったところ、母親は 5 番目染色体短腕と 18 番目染色体短腕の間に相互転座があり、46, XX, t(5; 18) (p13; p11) であった。その結果、患児は 46, XX, der(5), t(5; 18) (p13; p11) mat と判明した。文献的にこれまでに報告さ

れた両親のどちらかの相互転座から由来した本症候群例を集めたが、5番目染色体と18番目染色体の相互転座からのものは本例がはじめてと思われた。

De Capoaらは本症候群例の13%では、両親の一方がもつ相互転座から由来すると報告しており、“Cri du chat”症候群の患者をみたときは、両親の染色体検査が必要なことを強調した。

57. Takuya IKEDA, Kenji NARITOMI and Tamotsu TERAWAKI (Dept. Pediat., Kagoshima Univ., Kagoshima) : A Fifteen-year-old Female Case of 5p- Syndrome.

A fifteen-year-old female of 5p- syndrome, 46,XX,del(5), (p13), was derived from paternal reciprocal translocation 46,XY,t(4;5)(q35;p13). Clinical manifestations of the patient, the second child of the parents, were compared with those of neonate and infant patients with the same karyotype and the patient with 5p trisomy which was born to the same parents as the fourth child.

The patient with 5p- syndrome presented severe psychomotor retardation and muscular hypotonia, but cat-like cry, round face, micrognathia, narrow and high-arched palate, antimongolian slant, low-set ears and short neck which are common in the neonate and infant were not observed. However, symptoms which are unusual for the neonate and infant, such as thin face, prognathia, short philtrum, open mouth, malocclusion, irregular teeth and pes planus were observed. In the clinical diagnosis of 5p- syndrome in older children, the specific manifestations of symptoms should be considered.

A comparison was made between this case of 5p- syndrome and the fourth child with 5p trisomy. Contrary to the symptoms of the former, thin face, hypertelorism, short philtrum, hypoplastic ear lobes, slender physique and IQ below 25, the latter showed angular face with protrusion of mandibular angle, hypotelorism, long philtrum, well developed ear lobes, obesity and IQ 77.

58. 木村俊介・橋原幸二・木本 浩 (岡山大・小児) : 家族性 13/18 転座による 18q 部分トリソミーの 1 例. Shunsuke KIMURA, Kouji NARAHARA and Hiroshi KIMOTO (Dept. Pediat., Okayama Univ., Okayama) : Partial 18q Trisomy Resulting from Inherited Translocation 13q/18q.

患児は、生後1か月21日の男。母親が流産予防のため妊娠3か月まで服薬したが、分娩時異常なく、在胎39週で第2子として出生。生下時体重2,594g。出生時、母親26歳、父親31歳。母親に自然流産4回、死産1回の既往があった。新生児期に末梢性チアノーゼ、低体温、振戦、哺乳力不良がみられた。

初診時、体重3,740g、身長51.4cm、頭囲33.1cm。筋トーンスは正常であったが、特異な泣き声を呈し、大理石様皮膚、小頭症、後頭扁平、右耳介変形、鼻根部隆起、口角の下った三角形の

口、狭口蓋、翼状頸、心雑音、手指の重合、左側停留拳丸、足踵後方突出、足母指の背屈・短縮などがみられた。皮膚紋理所見として、7指に弓状紋、左側手掌に移行型猿線が認められた。心雑音については心室中隔欠損が疑われ、排泄性腎盂撮影により右側の重複尿管、左側の水腎症が認められた。

トリプシン処理 G-バンド法を用いた染色体分析により、患者の核型に 13q+ が認められた。母親の核型は正常であったが、父親の核型は 46,XY,t(13;18)(q34;q12) であった。さらに、父方の祖父に父親と同じ核型が認められた。したがって、患児の核型は 46,XY,der(13),t(13;18)(q34;q12)pat と判定され、家族性 13/18 転座による 18q 部分トリソミーと診断した。

患児は、18トリソミー類似の症状を呈し、発育遅延が認められるが、現在、生後6か月で生存している。

59. 横山 宏・安慶名昇・田中 駿・柳沢 慧 (山口大・小児) : 家族性 5/13 転座による部分的 13 trisomy, 5 monosomy の 1 症例. Hiroshi YOKOYAMA, Noboru AGENA, Suguru TANAKA and Satoshi YANAGISAWA (Dept. Pediat., Yamaguchi Univ., Yamaguchi) : **Familial 5/13 Translocation Resulted in Partial 13 Trisomy, 5 Monosomy.**

患児は初診時8日目の女児。生下時体重 2,560 g。出生時の母年齢 28 歳、父年齢 33 歳。入院時みられた異常は逆モーコ様眼裂、前額部、後頭部の血管腫、鼻背部の突出、高弓状口蓋、手指の重ね、右手の猿線、前額突出、副耳、軽度の踵の後方突出、右の第4趾が短く背側に付着であった。胎児ヘモグロビンおよび多核白血球の小突起物の増加はみられなかった。患児の染色体は 46,XX,5p+ を示し、祖母、おば、母、兄が 46,XX or XY,t(5;13)(p15;q22) の相互転座のキャリアーであった。生後100日目に死亡。剖検所見は心室中隔欠損症、動脈管開存症、左嗅球索欠損、多角子宮、副脾、左尿管下端部狭窄、右大脳陳旧性クモ膜下出血および同皮質のグリオーシス、左慢性腎盂腎炎、水腎症気管支肺炎、肺出血、脾うっ血、両卵巣濾胞嚢腫であった。文献より集積した 26 例の部分的 13 トリソミーと D₁-トリソミーの臨床像の比較では運動精神発達遅延、耳介低位、血管腫、小頭症、猿線、腎奇型、多指症は D₁-トリソミーと同頻度にみられたが、口蓋裂、小眼球症、先天性心疾患、口唇裂は D₁-トリソミーよりも出現頻度が低かった。また部分的 13 トリソミーの平均生下時体重は 3,146 g と D₁-トリソミーにくらべ大きかった。部分的 13 トリソミーの子後は D₁-トリソミーに比較し良く、6か月前に死亡した症例は 26 例中 4 例 (15%) しかみられなかった。Banding がなされている 7 例について胎児ヘモグロビンおよび多核白血球の小突起物をコントロールしている遺伝子の座を検討したところ、前者のそれは 13q14 あたり、後者のそれは 13q12 少なくとも 13q13 より上に位置しているものと推定された。

60. Tamiko SHINOHARA, Hisatoshi MIYATA and Yoshio IMADA* (Dept. Human Cytogenet., *Dept. Pediat., Japan Red Cross Medical Center, Tokyo) : **A Case of Partial 13 Trisomy.**

The proband, a 11/6-year-old male infant, was born September 19, 1976, after a full-term gestation. At birth the father was 36, the mother 31 years old; she previously had one spontaneous abortion in the first-trimester. The parents and

two sisters (4 and 3 years old) were phenotypically normal.

At birth the weight was 3,400 g, loud pansystolic heart murmur was noted. At the age of 1 month, persistent truncus arteriosus was diagnosed, and abnormal EEG were noted. The patient had psychomotor retardation, open anterior fontanel, bossing of the forehead, hypotelorism, low-set ears, high arched palate, umbilical hernia and scrotal hydrocele. Dermatoglyphics showed distal triradii with *atd* angle of 60° and 56°. The fingertip pattern revealed 1 arch, 6 ulnar loops, 1 radial loop and 2 whorls. Total ridge count was 90. There was a simian crease in the right hand. His father showed proximal palmar triradii with *atd* angle of 40.5° and 38.5°, and 1 ulnar loop, 1 radial loop and 8 whorls.

Chromosome studies were done on peripheral blood lymphocytes and cultured skin fibroblasts. The proband showed 46 chromosomes with an XY sex complement, a "missing" C chromosome, and an "extra" metacentric chromosome with the appearance of No. 3 chromosome. This was proved to be No. 9 chromosome by G- and C-band methods, but the extra portion was not identified. However, it became apparent when the same chromosome was found in the father. The short arm of No. 9 was abnormally long while the distal end of the long arm of a No. 13 was comparatively shortened. Thus the father was the carrier of a reciprocal translocation. The translocation is presumed to be balanced, although a portion of No. 9 could not be identified on chromosome 13: 46,XY,t(9;13)(p14;q24). Therefore, the patient is partial trisomy for approximately two-thirds of the distal segment of the long arm of chromosome 13: 46,XY,-9,+der(9;13)(p14;q24)pat. His sister (4 years old) had the same translocation as the father, whereas the mother and another sister (3 years old) were normal.

Clinical features of this patient were similar to those of references on partial trisomy for the distal segment of the long arm of chromosome 13. He had clinical findings compatible with the trisomy 13 syndrome but some typical signs of full trisomy 13 were absent. The presence of unusual findings as bossing of the forehead was remarkable, since the full trisomy 13 is characterized by sloping of the forehead.

61. 足立公子 (新潟大・衛生)・本多達雄 (新潟大・産婦): **Partial D trisomy の 1 例**. Kimiko ADACHI (Dept. Hyg. and Prev. Med., Niigata Univ., Niigata) and Tatsuo HONDA (Dept. Obst. and Gynec., Niigata Univ., Niigata): **A Case of Partial D Trisomy.**

D群 13 番染色体の partial trisomy と思われる 1 例について報告する。患児は現在 4 歳 8 か月の男児で、出生時、父は 45 歳、母は 43 歳であった。早産 1 回、正常産 2 回、人工流産 1 回、自然流

産1回につき6回目の妊娠で、その経過中はとくに異常を認めなかった。生下時体重は2,650g。主な臨床所見は、口唇裂、口蓋裂、高口蓋、両眼間開離、内背贅皮、耳介低位付着、漏斗胸、反張膝、扁平足、両側第4指の短縮(中足骨の短縮による)、両側掌紋に猿線、筋緊張の低下などである。脳波におけるスパイクの出現をみ、血液検査で白血球の核突起物増加がみられた。

末梢血培養法による染色体像で、G群染色体に似た端着糸点型染色体を余分に認めた。G-分染法により、この染色体は、D群13番近位部側一部分であることが判明した。母の核型分析を行ったところ、数は46であったが、正常のD群染色体が5本しかなく、代りに患児の過剰染色体と同様の形態をした染色体を1個認めた。母は外見正常なので、13番染色体の遠位部が他へ転移した転座型保因者であると思われる。転座部位については、目下検討中である。この所見から考えるに、自然流産と早産の妊娠歴は、母が転座型保因者であることに起因するのかもしれない。また、外見正常の同胞2人についても、保因者の可能性が考えられるので、これらの検索を予定している。

〔質問〕 柳沢 慧 (山口大・小児) : PMN にみる small projection の頻度は。

〔答〕 足立公子 : 正確な頻度は計算していないが、好中球3個に1個の割合で白血球核突起物を認めた。

〔追加〕 宮本成章 (九大・内科) : 親が転座保有で部分トリソミーがある場合には転座のもう一方の染色体について部分モノソミーを合併している(部分モノソミーでは他方の染色体について部分トリソミー)。部分トリソミーの症例における症状の変異は、トリソミックになっている部分の多少のほか、合併している部分モノソミーがどの染色体のどの部分であるかが関係している可能性がある。その点にふれていない演者が多かったので注意を喚起したい。

62. Hanako KATAOKA, Hitoshi IWASAKI (Dept. Pediat., Juntendo Univ., Tokyo), Tamiko SHINOHARA and Hisatoshi MIYATA (Dept. Human Cytogenet., Japan Red Cross Medical Center, Tokyo) : A Case of Partial 14 Trisomy, 47,XX,+ (14q-).

The proband was a one-year-old girl and born in the fourth pregnancy of a phenotypically normal mother aged 30. The first pregnancy resulted in a phenotypically normal boy and the second and third pregnancies were spontaneous abortions at the first trimester. The proband was a post-term infant (43w), 2,840 g in birth weight. Her development was slightly slow, suffering from frequent infections of the upper respiratory tract. In physical examination at the age of one year, she had a standard stature and her craniofacial stigmata were sloping forehead, slightly large nose, epicanthus, triangular shaped mouth, triangular shaped mandibula, low set ears and flame hemangioma on forehead. She had a barrel chest, bilateral simian creases, finger contractures and increased muscle tone of the upper extremities. The lower extremities were hypotonic and her developmental quotient was 87. EEG was normal but a moderate hydrocephalus was recognized on the CT scan showing both dilated side ventricles. The immunoglobulin levels were normal and the count of T-cell was slightly decreased.

Her maternal grandmother had two spontaneous abortions. Her maternal grandfather's brother died from renal disease at 9 years of age.

Dermatoglyphics showed proximal palmar triradii with *atd* angle of 37.0° and 42.0°, and absence of the *b*-triradii on both hands. The fingertip pattern revealed 7 arches and 3 ulnar loops, and total ridge count was 19. She had simian creases bilaterally. Her mother showed proximal palmar triradii with *atd* angle of 39.0° and 41.0°, and also absence of the *b*-triradii on both hands. Her fingertip pattern revealed 1 arch, 7 ulnar loops and 2 whorls and total ridge count was 86.

Chromosome studies were performed on peripheral blood lymphocytes and cultured skin fibroblasts. The proband showed 47 chromosomes with XX sex complement, and a small extra chromosome. The extra chromosome was slightly larger than the G chromosome. This chromosome was not No. 21 by Giemsa banding method, but its identification was uncertain. However, its nature was clarified when the mother's cells were examined. The karyotype of the mother was 46 including 2 abnormal chromosomes. The short arm of a No. 9 was larger while the distal end of the long arm of a No. 14 was comparatively deleted. Thus the mother was determined to be a carrier of a reciprocal translocation: 46, XX, t(9p+; 14q-). In the patient, the extra chromosome was identified as the proximal segment of the long arm of No. 14 and the distal segment of the short arm of No. 9, by alternate segregation accompanied by non-disjunction of one of the translocation products during gametogenesis. This partial 14 trisomy: 47, XX, +(14q-) may represent an instance of so-called tertiary trisomy.

In the previous cases with the same chromosomal abnormality, pre- and post-natal growth failure, delayed psychomotor development, peculiar face and multiple anomalies were usually described and gross anomalies, such as cardiovascular anomalies and microcephalus were occasionally noted. The clinical features of this patient were similar to those of reported cases. As no individual being undoubtedly complete trisomy of No. 14 was reported, it is interesting that the present case with partial trisomy of proximal segment of the long arm of No. 14 is still alive and has no severe symptoms although minor multiple abnormalities are present.

63. **Itsuro NISHIGAKI, Reiko TSUKAHARA, Toru ITO, Norio FUJIKI** (Dept. Epid. & Genet., Inst. Develop. Res., Kasugai), **H.B. Hamilton, Chiyoko SATOH, Takeshi KAGEOKA, Kazuaki GORIKI** (Biochem. Genet. Study, Rad. Eff. Res. Found., Hiroshima) and **Naobumi OHNO** (Dept. Int. Med., Ehime Univ. Med. Sch., Matsuyama) : **Genetic Polymorphisms in Isolated Community (VII) Sagishima.**

We have continuously investigated the genetic constitution in several isolated communities in western Japan for over 15 years. In the present study, we report the data obtained by the field survey in Sagishima (about 2,000 inhabitants in four villages), Mihara city Hiroshima Prefecture, although the clarification of inbreeding structure through Koseki record checking have not yet been completed.

Among 965 inhabitants in 242 households in Sunami and Kosagi areas in Sagishima island, we have checked 580 inhabitants in the course of medical surveys and collected 430 blood samples. The gene frequency of various genetic polymorphic traits, such as $I^A=0.287$, $I^B=0.224$, $Hpl^1=0.335$, $Tf^p=0.010$, $EsD^2=0.304$, $PGM_1^2=0.361$, $P^a=0.161$, and $Gpt^2=0.472$ were slightly different from those of neighbouring populations, probably due to genetic drift and highly inbred small sample size.

In addition to the phenotypic analysis by means of starch gel electrophoresis, the red cell GPT assay was performed by the modified version of the method described by Chen *et al.* (1972) on 145 adult individuals in this community. The mean activities of three common phenotypes were found to be 6.55 units/gHb for GPT 1, 4.66 for GPT 2-1 and 2.78 for GPT 2. The results suggested that the GPT^1 gene product in the red cell has catalytic activity about three times higher than that of GPT^2 .

64. **Yoko IMAIZUMI** (Inst. Population Problems, Tokyo) : **Migration Rate, Inbreeding Coefficients, and Marital Distance in the Gyoda, Hasuda, and Kanoya Populations.**

Consanguineous marriages and distances between birthplaces of 600, 621, and 877 couples were studied at two places in Gyoda City, at six places in Hasuda City in 1973, and at two places in Kanoya City in 1974. Pedigree data and places of origin were ascertained through studies of the *koseki* and by questionnaire. Marital distances were taken as the linear distance between two places on the map.

The rate of migration slowly increased until 1961, and then rapidly increased after 1962. Therefore, the mean inbreeding coefficient and distance between birth-

places were computed by marriage cohort: *i.e.* those marriages occurring before 1945, 1946-1961, and after 1962. The mean inbreeding coefficients for Gyoda, Hasuda, and Kanoya cities were 0.00295, 0.00320, and 0.00240, respectively. The mean inbreeding coefficient decreased and the mean marital distance increased with a more recent year of marriage.

The mean distances and its standard deviations between birthplaces of mates are 53.95 ± 159.30 km for the Gyoda population, 98.49 ± 270.77 km for the Hasuda population and 149.78 ± 473.48 km for the Kanoya population. Excluding cross-national migration for the Kanoya population, these values are 83.86 ± 208.43 km.

65. 大倉興司・宮下 力 (東京医歯大・難研・人類遺伝) : 韓国諸集団の遺伝的距離。
Koji OHKURA and Tsutomu MIYASHITA (Dept. Human Genet., Tokyo Med. and Dent. Univ., Tokyo) : **Genetic Distances between Korean Populations.**

1973 年以来韓国諸集団の遺伝的構造について調査してきたが、そのうち Seoul, Wonju, Chonju, Kwangju, Pusan および Cheju において調査された ABO 式, MN 式, Rh (C, c, E, e) 式血液型, Gc, PGM, haptoglobin, および無カタラーゼ血液症の遺伝子頻度を用い、各集団間の遺伝的距離を Cavalli-Sforza and Edwards (1965) の root method と呼ばれる方法によって推定した。

その結果、1) Seoul は他のどの集団とも遺伝的距離が比較的近く、平均的な組成をもつ集団と考えられる。2) Seoul, Wonju, Cheju は相互にきわめて近い関係にある。3) Kwangju はどの地域ともあまり近くなく、隔離した感がある。4) Wonju は Seoul, Cheju 以外とは隔離している。5) Pusan は Chonju にやや近いが、他の集団とはそれぞれかなり離れている。6) Chonju は Seoul, Pusan 以外とは隔っている。7) Cheju は Seoul, Wonju 以外とは隔っている。

これらの遺伝的距離の関係および遺伝的構造の特徴を理解するには、各集団の形成に関する歴史的背景を考慮することが必要であり、歴史に関する文献的考察から、それぞれの集団への蒙古族、漢民族および倭寇の侵入の歴史を比較して、考察を試みた。

〔質問〕 尾本恵市 (東大・人類) : アカタラセミア遺伝子は頻度が低いので、遺伝距離にはほとんど寄与しないと思われる。このような場合、何か計算上の操作をされているか。

〔質問〕 根井正利 (テキサス大) : 倭寇の際、日本人が遺伝子を残したという証拠があるか。

〔答〕 大倉興司 : 1) もちろんそのとおりであるが、今回はそのまま使用した。2) 歴史的背景は 100 以上の文献を調査してある。

66. Tsutomu MIYASHITA, Koji OHKURA (Dept. Human Genet., Tokyo Med. and Dent. Univ., Tokyo), Hayato HASEKURA (Dept. Forensic Med., Saitama Med. College, Saitama), Yun Sun KANG and Chung Choo LEE (Dept. Zool., Seoul Nat. Univ., Seoul) : **The Distribution of Polymorphic Traits in Korea.**

Since 1973, we have analyzed several polymorphic traits to compare the genetic structure of Korean populations. So far, 9,929 blood specimens were obtained

from nine populations (Kwangha-Do, Seoul, Wonju, Chonju, Taegu, Kyungsan, Kwangju, Pusan and Cheju) in Korea. In addition, we again obtained 483 blood specimens from Wonju which is situated on southeast by east from Seoul.

Three cases of hypocalasemia were screened from 483 specimens, totally we screened 8 cases of hypocalasemia from 863 specimens in Wonju and the gene frequency of acatalasemia was estimated as 0.0046. This value is the highest in all populations of our ever screened. The average gene frequency of acatalasemia in 10,412 Korean populations becomes as 0.0012. This average value is almost the same as Japanese.

The following results of analysis in several blood groups were obtained from 198 specimens in Wonju: ABO: $p=0.216$, $q=0.263$, $r=0.522$. MNSs: $MS=0.0358$, $Ms=0.5046$, $NS=0.0134$, $Ns=0.4462$. Rh pheno.: $R_1R_1=72$, $R_1R_2=91$, $R_1r=8$, $R_2R_2=17$, $R_2r=2$. Diego: $Di^a=0.1162$. Duffy: $Fy^c=0.8763$. Kidd: $Jk^a=0.5051$, and P: $P+=28\%$. The gene frequency of Hb^1 was estimated as 0.318 among 195 specimens, Gc^1 was 0.735 among 98 specimens and PGM_1^1 was 0.740 among 210 specimens.

The clear geographic cline from north to south (Seoul, Wonju-Chonju-Kwangju-Pusan) was found in ABO(*B* gene) and MN(*M* gene). Wonju population show the highest value of the gene frequencies of *M* and Hb^1 , on the contrary the lowest of *A* and PGM_1^1 genes. We guess it must be the characteristic genetic structure in Wonju population.

67. 藤木慶子・中島 章・田辺歌子 (順天堂大・眼)・安田徳一 (放射線医学総合研・遺): 視覚障害の統計遺伝学的研究. Keiko FUJIKI, Akira NAKAJIMA, Utako TANABE (Dept. Ophthalm., Juntendo Univ., Tokyo) and Norikazu YASUDA (Div. Genet., Nat. Inst. Radiol. Sci., Chiba): **Statistical Genetics of Some Eye Abnormalities among Japanese Population.**

1959, 1964 年に眼衛生協会と文部省近親婚の遺伝的影響に関する研究班との協力で行われた盲学校生徒 15,000 余名のアンケート調査による資料から, 30 歳未満のものについて, 先天性白内障, 牛眼, 白子の segregation analysis を行い, その有病率 (prevalence) と遺伝的異質性について検討した。

有病率 (p) 先天性白内障: 発端者数 (A) は 1,420 で, 確認の確率 (π) が 0.45~0.65 であった. 調査率 24~36% で補正すると 8,303~12,454 人の先天性白内障が日本にいと推定される. 30 歳未満の日本の総人口 5.39×10^7 で割ると $p=(15.4 \sim 23.1) \times 10^{-5}$ が得られる. 牛眼: $A=639$, $\pi=0.47$, したがって日本における牛眼患者数は 3,789~5,609 人と推定され, $p=(6.9 \sim 10.4) \times 10^{-5}$. 白子: $A=240$, $\pi=0.46$. 白子数は 1,459~2,188 人, $\phi=(2.69 \sim 4.04) \times 10^{-5}$.

遺伝的異質性. 先天性白内障: 両親とも正常の 1,107 同胞, 片親が正常の 199 同胞, 両親とも白内障の 32 同胞の資料から, 劣性遺伝 42%, 優性遺伝 38%, その他 20% という結果が得られた。

牛眼：両親とも正常の 604 同胞，片親正常の 20 同胞の資料から，劣性遺伝 35%，その他 65% という結果を得た。白子：両親とも正常の 220 同胞について，完全劣性の仮説を検討したところ有意となり，segregation analysis の結果 59% が劣性という結果が得られた。残りの 41%（孤発例）が調査方法に起因するのか，これまで経験的に完全劣性と考えていた白子に，他の遺伝様式を示すものがこのような高頻度で日本人にみられるのか，今後の検討を行いたい。

〔質問〕 根井正利（テキサス大）：Segregation analysis の結果を遺伝相談に用いるには，どのような考慮を払う必要があるか。

〔答〕 安田徳一：Segregation analysis の結果は，個々の遺伝相談に直接答えることはできないが，一般的な情報の一つとして相談を受ける側に役立つと考えられる。

68. Toshiyuki FURUSHO (Dept. Hyg., Kagoshima Univ., Kagoshima), Katsumi TANAKA (Dept. Human Genet., Tokyo Med. and Dent. Univ., Tokyo) and Masanori OTAKE (Radiat. Effects Res. Found. Hiroshima, Hiroshima) : **Genetic Effects of A-bomb Radiation on Stature III. Results of Analysis of Data on 12 to 14-years-old Children.**

Using the stature measurement data of junior high school students (12 to 14 years of age) of Hiroshima classified into group with both parents exposed, group with father only exposed and group with mother only exposed, a comparative study was made with the nonexposed group with regard to mean stature, variance, covariance, and correlation. In neither case was a specific trend demonstrated. The only statistically significant difference between offsprings of exposed parents as compared with those of nonexposed parents were in stature of 12 year old boys and 13 year old girls. For all others, the differences were not statistically significant.

Furusho (*Jap. J. Human Genet.*, 20, 66, 1975) has devised a method to estimate the induced mutation rate per generation, per locus of polygene and per unit radiation dose of parents of offspring in exposed and nonexposed groups. The estimates based on this method were obtained as $m_1 = (-9.21 \times 10^{-3} - 7.02 \times 10^{-4}) / \text{rad} / \text{locus} / \text{generation}$ and $m_2 = (-4.56 \times 10^{-3} - 6.91 \times 10^{-4}) / \text{rad} / \text{locus} / \text{generation}$. These values seem to be extremely small.

69. Minoru NAKATA, Yasuo TAKEDA and Yoshihiko HAMANO (Dept. Pedodontics, Tokyo Med. & Dent. Univ., Tokyo) : **Parent-Child Similarity in Facial Size and Shape, as Assessed from Longitudinal Data.**

The purpose of this investigation was to determine genetic contribution of parental data to the facial size and shape of the offspring. The sample consisted of the lateral cephalometric roentgenograms taken from 49 sets of both parents

and their child. The lengths of time that children have been observed are inconsistent but averaged as eight years. Estimates of the total size of facial skeleton in each head plate, and the overall dissimilarity in shape of paired cephalometric roentgenograms, were calculated according to the method of Sneath (1967), using a computer program written in FORTRAN IV by M.N. The basic idea in Sneath's study is that the two diagrams, A and B, are so oriented that the distance from each point on A to the homologous point on B is, on average, as small as possible. This can be obtained when two diagrams are in the position of best possible fit.

Results were as follows. Firstly, the total size of facial skeleton was plotted against to the age in months. It is shown that the facial sizes increase generally as age increases, that fitted well to the 3rd polynomials. The growth curve for girls becomes horizontal at around of 15 years of age, that is earlier than that for boys.

Secondly, parent-offspring correlations for total facial sizes positively drift with offspring's age when they are paired in the same sex, that is for father-son and mother-daughter combinations.

Lastly, the influence of child's age on parent-offspring similarity in facial shape is searched. It was shown that boys show much resemblance to their mothers to compare with their fathers, and the degree of dissimilarity decreased in both combinations by child's age, indicating the fact that boys tend to resemble to their both parental matured facial shape in later ages. However, it is curious enough that girls increase their dissimilarity to their parental facial shape after 10 years of age. But the preference in mother-daughter similarity of facial shape was also found through the observed period.

〔質問〕 工藤昭夫 (九大・理) : Growth curve は, 三次式ではなく logistic を用いるのがよいのではないかと思う。Logistic を用いればこの研究の知見とよく一致するシミュレーションなどができるかもしれない。

〔答〕 中田 稔 : 三次多項式にあてはめた理由はとくになく, たまたま手元にある統計プログラムを利用したものであって, もっと近似する成長曲線にあてはめてみる必要があると考えている。

70. 山本正治・伊藤 隆・渡辺巖一 (新潟大・衛生) : 出生前性比に関する細胞遺伝学的疫学研究. Masaharu YAMAMOTO, Takashi ITO and Gen-ichi WATANABE (Dept. Hygiene & Prev. Med., Niigata Univ., Niigata) : **Ecocytogenetic Observation on the Sex Ratio in the First Trimester.**

出生時における性比は時間的および空間的にかなり変動するが, おおむね 105 前後とされている。この出生時性比は常に男児優位である。かかる現象の生物学的発生機構については, 種々の推察があ

る。妊娠初期、とくに受精時すでに差があるとの説や、この時期には差がなく、その後の胎児発育に性差があるため、淘汰の結果出生時には男児優位の性比を示す、との説が相対峙している。この間の事情を解明するため、出生前の胎児集団（自然および人工流産）の性比を調べた報告がある。しかし、これらは必ずしも意見の一致をみていない。これは主に性比判定の方法に問題があると考えられる。われわれは、単純ギムザ染色による核型分析、Q-分染法による Y 染色体と、休止核における Y 小体の確認の 3 法を併せ用いて方法論上の誤りを取り除き、妊娠初期胎児集団の性比について調査した。

妊娠 3 か月以内に社会経済的理由で中絶手術を実施して得た絨毛と胎芽を用いた。染色体分析は直接法によった。性の判定は、Y 染色体および Y 小体を有するものを男とした。染色体異常の場合もこの基準に従った。

分析成功例 (1,100 例) の性別は男 570 例、女 530 例で、性比は 107.5 である。染色体正常例 1,026 例の性比は 107.3 (531♂/495♀)、異常例 74 例の性比は 111.4 (39/35) であった。母年齢別性比は、30 歳未満と 30 歳以上で、それぞれ 112.3 (366/326)、100.0 (200/200) であった。胎令別性比は、5~8 週で 108.6 (304/280)、9~12 週では 110.9 (244/220) であった。以上のいずれの群における性比の間にも有意の差を認めなかった。しかし、この時期すでに一貫して男児優位の性比が認められる。したがって、その原因は、妊娠ごく初期、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と考えられる。

71. **Takashi ITO, Masaharu YAMAMOTO and Gen-ichi WATANABE** (Dept. Hygiene & Prev. Med., Niigata Univ., Niigata) : **Chromosomal Studies at the Early Stage of Pregnancy.**

Induced abortuses of 5 to 12 weeks of gestation were collected randomly from August, 1973 to June, 1977 from private hospitals in Niigata City in collaboration with attending physicians. Cured materials were obtained from women who wanted to terminate their pregnancies for socio-economic reasons only, and those obtained for medical reasons were excluded from investigation in order to minimize potential bias in the sample extractions. Prior to the operation, we collected data on maternal age, menstrual cycle, and other related histories. Chromosome analysis was made in the chorionic villi and the embryo proper by the direct method. Chromosome analysis were successful in 1,250 (75.3%) out of 1,661 materials. The mean maternal age was 28.0 years, and the mean gestational age was 8.4 ± 1.39 weeks.

There were 80 (6.4%) cases of chromosome anomalies out of 1,250; *i.e.* 5 cases of trisomy A, 15 cases of trisomy C (including XXX and XXY), 1 of mosaic trisomy C, 2 of mosaic trisomy and monosomy C, 9 of trisomy D, 1 of mosaic trisomy D, 10 of trisomy E, 8 of trisomy G, 1 of double trisomy D and F, 1 of double trisomy E and G, 1 of XYY, 8 of monosomy C (including XO), 1 of mosaic monosomy D, 1 of extra small metacentric chromosome, 9 of triploidy (including triploidy with double trisomy C and G) and its mosaicism, and 5 of tetraploidy

and its mosaicism, 1 of mosaicism of ring D chromosome and 1 of D/G translocation.

The percent of chromosomally aberrant abortuses was determined by 5-year maternal age group. Incidences of chromosomal anomalies were: 4.2% (19/455), 4.2% (14/331), 7.3% (16/219), 9.3% (16/173) and 23.8% (15/63) in under 24, 25-29, 30-34, 35-39, and over 40 years groups, respectively. It is of interest to note that an increased incidence is observed with advancing the age of mothers. Of chromosome anomalies, 47 were found to be trisomic, and an obvious trend of maternal age dependence is demonstrated. They were 1.3% (6/455), 2.4% (8/331), 4.1% (9/319), 7.0% (12/172) and 19.0% (12/63) in under 24, 25-29, 30-34, 35-39, and over 40 years of age groups, respectively. But, on the other hand, the production of monosomies and polyploidies does not seem age-dependent.

〔追加〕 大浜紘三 (広大・産婦): 私どもも人工流産児の染色体分析を行い, 現在までに 1,087 例中 53 例 (4.9%) に染色体異常を認めている. 母体年齢別では 35~39 歳 7.0%, 40 歳以上 16.1% と母体年齢の上昇に伴う染色体異常率の増加を観察し, しかもトリソミー, 複合異数体においてその傾向が著明であった. また胎芽(児)組織の染色体分析を実施した例に限ると染色体異常率は 1.4% であり, 胎生期の染色体異常率を見るには児付属物の染色体分析が重要と思われた.

72. 塩野 寛・村岡 茂 (私医大・法医)・門脇純一 (国立西札幌病院・小児): 2 卵性双生児で生まれたダウン症候群の 1 症例. Hiroshi SHIONO, Shigeru MURAKAWA (Dept. Legal Med., Sapporo Med. College, Sapporo) and Junichi KADOWAKI (Nishi-Sapporo Nat. Hosp., Sapporo): **Dizygotic Twins Discordant for Down's Syndrome.**

症例は 2 度目の妊娠, 父 31 歳, 母 35 歳時の出産であった. 予定日より 20 日早い出産で双生児の第 1 子は生下時体重 2,250 g, 染色体構成は 46, XX, 第 2 子はそれぞれ 1,750 g, 47, XY, 21+ であった. 胎盤, 卵膜についての記載は不明で, 血液型による卵診断は 2 卵性であった. トリソミー 21 の過剰染色体の起源は不明であった. なお家族歴には第 1 子に心室中隔欠損があり, 父親の家系に 2 組の双生児があった.

73. 池田由紀江・日暮 真・平山宗宏 (東大・母子保健)・保科弘毅 (杏林大・小児)・石川憲彦 (東大・小児): 縦断的方法によるダウン症候群児の生体計測 第 2 報 頭蓋について. Yukie IKEDA, Makoto HIGURASHI, Munehiro HIRAYAMA (Dept. Maternal & Child Health, Tokyo Univ., Tokyo), Hirotake HOSHINA (Dept. Pediat., Kyōrin Univ., Tokyo) and Norihiko ISHIKAWA (Dept. Pediat., Tokyo Univ., Tokyo): **Anthropometric Measurements in Japanese Children with Down's Syndrome.**

従来明らかにされていなかった出生時からの縦断的方法による生体計測により, ダウン症候群乳幼児の身体発育の特徴を調べた. 対象児は, ダウン症候群 52 名 (47, XY, G+ 25 名, 47, XX, G+ 24

名, 46, XX, D/G 2 名), 対照群として身心に異常のない健常児 107 名 (男 55 名, 女 52 名) である。計測はマルチン式人体測定器を用い, マルチンの計測法を修正した藤田の方法にて計測した。今回の計測部位および示数は, 頭囲, 最大頭長, 最大頭幅, 頭示数, 内眼角幅, 形態的顔面高, 頬骨弓幅, 顔示数であった。

約 3 年間追跡的に計測した結果は次のとおりであった。1) ダウン症児の頭囲は, 出生時すでに健常児より小さく, とくに乳児期の増加量が小さいために, 年齢とともに健常児平均値からの偏りが大きくなった。2) ダウン症児の頭部の発育不全は, 主に頭長の発育がおくれるためであり, 頭幅は健常児に近い発育を示した。したがって, 頭示数は大きく短頭を示した。3) ダウン症児の内眼角幅はすべての年齢において健常児との間に有意差が認められなかった。臨床症状としていわれている両眼間隔離は, われわれのデータからは認められなかった。4) ダウン症児の形態的顔面高, 頬骨弓幅, 顔示数において, 健常児との差はみられなかった。

〔質問〕 中田 稔 (東京医歯大・歯・小児): DS 児の頭蓋の成長だけが特異的に遅延しているのか, あるいは身長等の計測値と比較して相対的にそうであるのか。

〔答〕 池田由紀江: 今回の報告は身体各計測のうち, その一部として頭蓋について分析したものである。ダウン症候群の他の身体計測および身長に対する比についても今後さらに検討したい。

74. 津田克也・山中 昂・中沢妙子 (愛知コロニー中央病院)・安井正之 (市立岡崎病院・小児): Down 症候群における先天異常の合併と治療. Katsuya TSUDA, Tsutomu YAMANAKA, Taeko NAKAZAWA (Cent. Hosp., Aichi Pref. Colony, Kasugai) and Masayuki YASUI (Dept. Pediat., Okazaki City Hosp., Okazaki): **Complication of Congenital Anomalies and its Treatment in Down's Syndrome.**

昭和 41 年から 10 年間に受診した男子 453 例, 女子 350 例, 計 803 例の Down 症候群について, 治療の対象となる先天異常の合併と, 10 年間の予後調査について報告した。先天性心疾患は 803 例中 239 例 (29.8%) にみられ, 6 か月未満では 40% の合併であった。病型別では心室中隔欠損症 40.2%, 心内膜床欠損症 22.6% と多く, ファロー四徴症は 4.6% にみられた。手術を施行した症例は 8 例 (3.3%) で, 1 例が術後死亡している。消化管奇型は初診時年齢 6 か月未満 307 例中 21 例, 約 7% に合併がみられ, 鎖肛 10 例, 十二指腸狭窄または閉鎖 6 例, Hirschsprung 病は 2 例であった。全例に手術がなされ, 死亡 6 例中術後は 3 例, 他は合併症によるものであった。その他の異常として多指症 11 例, 合指症 8 例, そけいヘルニア 6 例, 口唇口蓋裂 4 例, 膝蓋骨脱臼 4 例が主なもので, 稀な奇形として両側後鼻腔閉鎖症が 1 例みられた。

眼屈折では, 遠視が 51.9% と多く, 近視は 32.2% であった。先天性白内障は 38% に認められ, 年齢とともにその頻度は高く, 20 歳以上では 87.5% にみられた。この多くは点状白内障であった。斜視は全年齢で 30.6% にみられ, 多くは交代性内斜視で, 外斜視は高年齢, 内斜視の手術を行ったものにみられた。

上部頸椎の異常として環軸脱臼が, 141 例中 28 例 (19.8%) にみられ, 年齢とともに頻度は高くなる。脊髄圧迫症状にて四肢麻痺をきたした症例は 4 例あった。これら脱臼のある症例のうち 15 例 (53.5%) は ossiculum terminale などの上部頸椎部分の先天異常がみられた。

現在追跡可能であった 690 例中, 74 例 (10.7%) が昭和 41 年より 10 年間に死亡している。死

因は心不全 30 例 (40.5%), 肺炎 22 例 (29.7%) が多く, 他には白血病 5 例 (6.8%), 事故死 4 例 (5.6%) が主なものである。死亡例の約 46% は乳児期に死亡している。昭和 41 年より 10 年間に出生した Down 症児 533 例のうち 66 例が死亡しており, 乳児期の死亡率は 1,000 対 63.8 で, 幼児期までに約 1/10 は死亡している。

75. 齋藤深美子・岸 邦和・外村 晶 (東医歯大・難研): 21 トリソミー型 Down 症候群出産時の母年齢および年齢別相対危険率の経時的变化. F. SAITO, K. KISHI and A. TONOMURA (Tokyo Med. and Dent. Univ., Tokyo): **Fluctuation of Mean Maternal Age and Relative Risk in 21-Trisomic Down's Syndrome by Different Periods.**

国立国府台病院小児科に来院した Down 症候群患児のうち 1949~'76 年の 28 年間に出生した 21 トリソミー型の 2,405 名について, 患児出生時の母年齢分布の経時的変動を, 1949~'60, '61~'66, '67~'70 および '71~'76 の 4 期間において比較検討した。

その結果, 患児出生時の母年齢の平均は, 4 期間でそれぞれ 31.48 歳, 30.15 歳, 30.42 歳および 30.29 歳で, 対応する一般集団の母年齢の平均はそれぞれ 27.85 歳, 27.48 歳, 27.57 歳および 27.35 歳であった。一般集団における場合と同様に患児出生時の母年齢の平均は低くなる傾向を示したが, 両者のあいたの年齢差に関しては差異は認められなかった。

一方, 5 歳階級別の母年齢群における患児出生の相対頻度 (relative incidence) をみると, 若年層ではほとんど差異がないが, 高年齢層では年次とともに高くなる傾向を示した。そこで 25~29 歳代における相対頻度を 1 とし, 4 期間の相対危険率 (relative risk) を比較してみると, 7.91, 7.86, 10.72 および 13.21 となり, さらに 1971~'76 の期間を二分して, 1971~'73 と '74~'76 とを比較してみても高年齢層における相対危険率が高くなっていることがわかった。

そこで, 1) 近年になって高年齢出産者の来院が増加しているか, 2) 40~44 歳代の母親における患児の出生順位の変化, 3) 高年齢における自然死産の様相などについて検討を行ってみたが, とくに関連する要因は見出せなかった。高年齢層においては観察数が少ないことや絶対頻度を知ることができないなどのために十分な解析はできないが, 高年齢層におよぼす環境因子の蓄積ということも考えなければならぬ問題であろう。

〔追加〕 松永 英 (国立遺伝研): この資料では, 生後間もなく死亡した患児はほとんど含まれていないと思われる。乳児死亡率は一般に母 25~29 歳のときに最低で, 母が高齢になるほど高くなるが, この傾向は, 一般より高い死亡率を示す Down 症児の場合とくに顕著と思われる。ところがわが国では, 最近になるほど乳児死亡率が低下してきたから, 母年齢別の死亡率の格差も縮小してきたに違いない。お示しのデータで, 母 25~29 歳の群の Down 症児を産む相対危険率を 1 としたとき, 高齢母での危険率が近年になるほど高くなっているが, これは, 以前ほど高齢母から生まれた Down 症児の死亡率が (25~29 歳の母から生まれた患児の死亡率に比べて) 高かったため, 観察資料中にそのような患児の含まれる割合が低かったものが, 近年はそれが相対的に高くなったと考えれば, よく説明できると思う。

76. 松永 英 (国立遺伝研)・外村 晶 (東京医歯大)・大石 恒恒 (愛知発達障害研)・菊池 康基 (武田薬品・中央研): 父年齢とダウン症の発生. Ei MATSUNAGA (Nat. Inst. Genet., Mishima), Akira TONOMURA (Tokyo Med. and Dental Univ., Tokyo), Hidetsune OISHI (Inst. Develop. Res., Kasugai) and Yasu-moto KIKUCHI (Central Res. Div., Takeda Chem. Industr., Osaka): **Re-examination of Paternal Age Effect in Down's Syndrome.**

ダウン症の発生が母年齢に強く依存することはよく知られている。母年齢効果を除いた上での父年齢の影響については、Penrose (1933) の先駆的研究以来陰性の結果が報告されてきたが、最近 Stene *et al.* (1977) は 218 例の患児の父母年齢分布を分析して、55 歳以上の父の出現数が母年齢をそろえた対照群に比べて有意に多いことを見出し、トリソミーの発生に父年齢も無関係でないとしている。そこでわれわれは、1952~1968 年の期間に生まれた自験例および既発表のダウン症児 1,279 例の父母年齢分布に基づいて、父年齢効果のパターンを分析した。対照は嫡出子出生に関する人口動態統計の父母年齢分布を利用し、患児の出生年および母年齢 (5 歳間隔) の影響を補正した。その結果、患者群の父は対照群に比べて 55 歳以上のものが有意に多く、40~44 歳のものが少ないこと、ダウン症発生の相対危険率は父年齢増加に伴ってゆるやかに上昇し、55 歳を越えると約 2 倍にふえることが判明した。

77. 飯沼 巖 (和歌山労災病院)・半田 順俊 (和歌山医大・解剖): 色覚異常の保因状態を異にした Klinefelter 症候群の一卵性双生児. Iwao IINUMA (Wakayama Lab. Hosp., Wakayama) and Yoshitoshi HANDA (Dept. Anat., Wakayama Med. Coll., Wakayama): **Discordant in Identical Klinefelter's Syndrome Twins on Carrier State of Color Vision Defect.**

和歌山医大泌尿器科教室の戎野・大川ら (1977) によって報告された Klinefelter 症候群 (47, XXY) の一卵性双生児について substester による色覚異常の保因状態を検査した。患児は 17 歳, chordee without hypospadias を伴う Klinefelter 症候群の双生児で、血液型特殊血清蛋白の検査で、一致率 99.99% である。視力は双方とも 1.0, 色覚検査は石原, 大熊, 東京医大式, H.R.R. Dichotomous test Panel D-15, アノマロスコピィいずれも正常。Substester の成績では、それぞれ proto-carrier および deuto-carrier で 3 度の検査にもかかわらず一卵性双生児の形質として一致をみなかった。家族調査で父, 母およびその同胞 (男 3, 女 4) 中, 男 2 および患児の兄の色覚検査はいずれも正常, 母の substester の結果は deuto-carrier であった。この不一致の考察として、患児の X 染色体の由来は Xg^a 血液型について、父は Xg^a(+), 母は Xg^a(-) で患児は Xg^a(-) であり、したがって X 染色体は 2 本とも母親由来のものであろう。したがって、母親は赤と緑異常の保因者と推定される。そして substester の検査では緑異常の表現が強く、赤異常の所見がマスクされたものであろう。患児は双方とも赤と緑の異常遺伝子を母からうけているはずであるが、X 染色体のライオンの仮説による不活性化が、卵割による一卵性双生児になったあとにおこり、proto-carrier の方では緑異常遺伝子の座のある X 染色体が、deuto-carrier の方では赤異常遺伝子の座のある X 染色体に不活性化を生じたものと考えられる。

〔質問〕 井上英二 (東大・脳研): 演者の解釈は妥当と考えるが、もしそうなら、二重ヘテロは substester ではどちらか一方のヘテロと判定されることになるが、これについてどう考えるか。

〔質問〕 中島 章 (順天堂大・眼科) : 双生児の兄の subtester の成績は如何であったか。

〔答〕 半田順俊 : 1) 女性が赤および緑の両者の保因状態を有した場合, subtester の結果ではその程度の強いと思われるどちらか一方の成績が示される。

2) Propositas の双生児の兄は色覚は正常であるが, 保因状態の成績はまだ検査できていない。

78. 松井一郎・黒木良和 (神奈川県立こども医療センター) : 神奈川県の双生児レジスターシステムと医療情報連結 (先天異常の双生児研究). 第1報. Ichiro MATSUI and Yoshikazu KUROKI (Kanagawa Child. Med. Center, Yokohama) : **Twin Register System and Medical Record Linkage in Kanagawa Prefecture.**

先天異常の遺伝研究・成因研究で双生児法は重要な位置にある。しかし出生頻度の低い双生児に先天異常を合併する症例を発掘することは至難に思われる。この目的達成のために神奈川県下の双生児レジスターを行ない、双生児データバンクを設定。これと医療センター病院入院記録データバンクとの間で連結を行なった (Medical Record Linkage)。

昭和 50 年 4 月より県下全保健所の協力下に人口動態出生票, 死産票の多生児分を転写, 入力。50 年度 1,455 票, 51 年度 1,026 票 (未回収あり)。入院病歴は 50 年 3,395, 51 年 3,404。生年月日, 性, 氏 (上 2 字) で個人連結。119 連結中 61 が正。先天性心疾患 6, そけいヘルニア 3, 鎖肛 2, ピエルロバン 1, 外反足 1, 先天性幽門狭窄 1, 未熟児 26 組の双生児がこの期間に医療を受けていた (継続調査中)。卵性確認不十分のものが 1/4 を占めた。

あわせて県下の双生児疫学を報告した。

79. 平山清武・田中 洋・外間登美子・吉田栄子 (琉球大・小児) : 沖縄における双生児の統計的観察. Kiyotake HIRAYAMA, Hiroshi TANAKA, Tomiko HOKAMA, Eiko YOSHIDA (Dept. Pediat., Ryukyus Univ., Naha) : **Twin Birth in Okinawa.**

私どもは、沖縄における双生児レジスター設立を目的として、昭和 49 年よりふたごコホートの把握を開始した。昭和 48 年 1 月より 51 年 12 月の間の、人口動態出生票ならびに死産票の複産児の分を転記した。県下 7 保健所のうち、宮古、八重山保健所管内を除く 5 保健所で 459 組の双生児が確認された。同時期の全分娩件数は 86,375 (生産 83,967, 死産 2,408) であった。

成績。1) 性別の組み合わせ : 男男 173, 女女 167, 男女 107, 性不明 12, 計 459 組 (2 出生 397 組) であった。2) 卵性別推定数 (Weinberg 法) : 1 卵性 (MZ) 239, 2 卵性 (DZ) 220, MZ/DZ は 1.089 で、2 卵性の割合は他の本邦報告例に比べ多い。全分娩件数に対する頻度は MZ 0.28%, DZ 0.25% 計 0.53% であった。3) 母年齢別頻度 : ~19 歳 1.5%, 20~24 歳 22.5%, MZ/DZ (以下比と略記) 1.45, 25~29 歳 36%, 比 0.82, 30~34 歳 24.9%, 比 0.98, 35~39 歳 13.1%, 比 1.19, 40~44 歳 2% であった。母平均年齢 27.8±6.82 歳であった。4) 出産順位別頻度 : 第 1 子 24.8%, 比 1.20, 第 2 子 30.3%, 比 1.25, 第 3 子 23.2%, 比 0.93, 第 4 子 11.6%, 比 1.2, 第 5 子以上 10.1%, 比 0.73 であった。5) 母年齢別出産順位別卵性推定数比 : MZ/DZ (比と略記) は第 1~2 子群~24 歳 (100 組) 1.63, 25~34 歳 (136 組) 0.94, 第 3~4 子群のうち 25~34 歳 (114 組) 0.84, 35 歳以上 (33 組) 1.75, 第 5 子以上群 25~34 歳 (21 組) 0.75, 35 歳以上 (24 組) 0.71 であった。

沖縄の双生児は2卵性が比較的多いが、母高年齢、多産も関与しているものと考える。

80. Akio ASAKA, Fusayo KASUYA and Eiji INOUE (Inst. Brain Res., Univ. Tokyo, Tokyo) : **Intraclass Correlation Coefficients for School Achievements in Twins.**

A study was made on MZ twin students enrolled in Junior High School affiliated to University of Tokyo in 1971 (17 MZ twins, group 1) and in 1972 (16 MZ twins, group 2). Achievements of the following eight school subjects were analysed: Japanese, Social studies, Mathematics, Science, English, Health and physical studies, Art, and Technique and homemaking. Achievement results were to be recorded four times a year (two in 5-grade evaluation method and the other two in 100-point evaluation method), totaling 189 items for the group 1 and 188 for the group 2, over 5 years, from 1st grade of the junior to 2nd grade of the senior high school. Intraclass correlation coefficient of each item was computed, and mean, S.D., skewness and kurtosis in MZ twins were 0.506 (ranged from -0.120 to 0.890), 0.231 , -0.663 ($Z_1 = -3.760$), 2.814 ($Z_2 = -0.523$) for the group 1, and 0.519 (ranged from 0.033 to 0.878), 0.194 , -0.458 ($Z_1 = -2.561$), 2.730 ($Z_2 = -0.755$) for the group 2, respectively. The same analysis was made on unrelated random pairs generated by computer (17 pairs out of the group 1 and 21 pairs out of the group 2, where 5 DZ twin pairs were also used), and mean, S.D., skewness and kurtosis were -0.026 (ranged from -0.520 to 0.510), 0.216 , -0.052 ($Z_1 = -0.294$), 2.507 ($Z_2 = -1.385$) for the group 1, and -0.030 (ranged from -0.487 to 0.487), 0.191 , -0.029 ($Z_1 = -0.162$), 2.677 ($Z_2 = -0.904$) for the group 2, respectively. The two groups showed similar results, indicating the presence of common factors influencing the school achievements. Analysis of intelligence test (Tanaka-B) indicated that the intraclass correlation coefficient was higher in 93 MZ twins (0.632 , significant) than in 22 DZ twins (0.403 , non-significant), where the present sample studied is included. A close relationship between intelligence scores and school achievements is known, and the present results may, therefore, indicate that genetic factors partly play a role in the school achievements. In fact, in MZ twins, among 377 items pooled from the groups 1 and 2, intraclass correlation coefficients of 225 items are statistically significant, while only one item in the random pairs. In pooled MZ twin pairs relatively high mean values are indicated in Science (0.532 , $N=61$) and English (0.520 , $N=49$) and a low value in Mathematics (0.457 , $N=54$). With respect to the sub-subjects of Art, a much higher value was seen in Music (0.742 , $N=12$, 5-grade evaluation method) than in Drawing and manual arts (0.393 , $N=12$, 5-grade evaluation method).

81. 阿部洋一, 中村 徹, 康 明照, 鈴木雅洲 (東北大・産婦)・勾坂勝昭 (山形市立病院済生館・産婦): 原発性無月経患者の IQ について. Yoichi ABE, Toru NAKAMURA, Meisho KOH, Masakuni SUZUKI, (Dept. Obst. Gynec., Tohoku Univ., Sendai) and Katsuaki SAGISAKA (Dept. Obst. Gynec., Yamagata City Hosp., Saiseikan, Yamagata): **IQ on Primary Amenorrhea.**

われわれは原発性無月経患者の知能テストを実施してきており, 今回若干の知見を得たので報告する. IQ を測定した原発性無月経患者は 25 例で, 染色体分析による分類では, 46, XX 女性型 15 例, うち陰形成異常 4 例, ターナー症候群 9 例, 46, XY 睾丸性女性化症候群 1 例であった. 知能テストは本大学精神科に依頼し, ウェクスラー成人知能検査にて行っている. 総合 IQ の平均値は陰形成異常を除いた 46, XX 女性型 85.1, 陰形成異常 87.3, ターナー症候群 72.6 で, 46, XY, 睾丸性女性化症候群の 1 例は 130 と高い IQ を示した. 46, XX 女性型では 11 例中 4 例が, ターナー症候群では 9 例中 6 例が境界線以下の IQ を示した. 主な臨床像と知能低下との相関関係では, ターナー症候群に特徴とされている低身長, 楕状胸が IQ 80 以上のグループに 100% みられたのに反し, IQ 79 以下のグループでは約半数以下にしか認められなかったが, 他の臨床像では関係は見出せなかった. 言語性検査中の類似問題でターナー症候群の 3 つの核型を比較してみると, 45, XO/46, XXr では平均が 15.5 と他の核型より高い値であった. 知的な素質の差としてみる場合, 45, XO/46, XXr が 45, XO/46, XX と 46, XXq1 よりもすぐれていると言えるかは, なお症例を増やして検討する必要がある. ターナー症候群では 1 例を除き言語性 IQ にくらべ動作性 IQ の若干の低下をみており, 空間形態知覚の発達遅延によるものであるという, Money の所見に一致する成績であった.

82. 加藤暢生・山口康平・福島英生・中村勇久・鶴澤春生 (熊本大・体質医研・成人体質): 糖尿病, 肥満, 性腺不全および知能低下のみられた XYY の 1 例. Nobuo KATO, Kohei YAMAGUCHI, Hideo FUKUSHIMA, Nobuhisa NAKAMURA and Haruo UZAWA (Dept. of Geriatrics, Inst. of Constitutional Med., Kumamoto Univ., Kumamoto): **XYY with Diabetes Mellitus, Obesity, Hypogonadism and Mental Retardation.**

症例は 19 歳男子, 身長 172 cm, 体重 92 kg. 姉が insulin 依存性糖尿病, 父が境界型. 母妹は耐糖能正常. 10 歳時に耐糖能低下, IQ=74 および XYY とされた. その後 insulin 治療を成人科で継続していたが, 1977 年 1 月 20 日 (19 歳), insulin を 7 日間中断後, 軽い意識障害, 両下肢脱力を来し入院. 尿ケトン体 (-). 高浸透圧血症, 高 Na 血症があったが, 輸液と insulin 療法で 7 日後完全に復した. 内分泌機能検査では, 視床下部・下垂体・甲状腺・副腎には異常を認めず, 性腺機能低下, insulin 分泌の減少が著明であった. 体重減少を目的として insulin 中断後行った 400 cal, 1,200 cal ketogenic, および 1,200 cal 普通食による検査ではすべての期間を通じて尿ケトン体は陰性で, かつ, 空腹時血糖値の上昇も抑制されていた. このことから本例の糖尿病は, 典型的な若年発症型ではなく, 成人型のそれに類似していることがわかった. また組織生検所見では, 睾丸での生殖細胞減少, 腓腹神経での神経線維の減少, 腎糸球体での基底膜の肥厚と, Mesangial matrix の増殖等の所見が得られた. 以上のことから, 本例は XYY に合併した, 性腺機能低下および糖尿病と考えた, つまり各 end organ の障害に基づくものと解釈した. 肥満や知能低下については, 前者は成人型糖尿病, 後者は染色体異による二次的なものであろうと考えている.

〔追加〕 北川照男 (日大・小児) : 性腺低形成, 精神運動発達遅延, 肥満, 成人型糖尿病という特徴のほか, 特徴的な顔貌, アーモンド型の眼, とがった口, 低身長, 乳児期の筋緊張の低下を示す Prader Willi 症候群という疾患があり, ときに染色体異常を合併することが報告されている. 報告例には上記のような特徴がみられたかどうか調べることをおすすめする.

83. 広沢啓三・西浦信博・堺 俊明 (阪医大・神経精神)・西上英昭・赤木弘昭 (同放射線)・堤 重年 (済生会茨木病院・神経精神)・てんかんの臨床遺伝学的研究—ことに CT (Computed Tomography) 所見を参考として—. Keizo HIROSAWA, Nobuhiro NISHIURA, Toshiaki SAKAI (Dept. Neuropsychiat., Osaka Med. Coll., Osaka-Takatsuki), Hideaki NISHIGAMI, Hiroaki AKAGI (Dept. Radiol., Osaka Med. Coll., Osaka-Takatsuki) and Shigetoshi TSUTSUMI (Dept. Neuropsychiat., Saiseikai Ibaragi Hosp., Osaka-Ibaragi) : **Clinico-genetical Study of Epilepsy—with Special Reference to CT (Computed Tomography) Findings—**

従来てんかんの遺伝に関しては数多くの報告があり, 家系内負因の頻度に関してもかなりのバラツキがみられる. かかるバラツキの原因の一つとして, 真性てんかんと診断する際の検査における制約をとりあげることができる. 最近 CT scan の開発により頭蓋内の病変がより容易に発見できるようになってきたので, 本法を従来てんかんと診断されていた症例に適用して器質的病変の除外につとめ, いわゆる真性てんかんについての家系調査を行った.

症例は全部で 43 例で, 調査時の年齢分布は 11 歳から 35 歳までが大多数を占め, 平均年齢は 27.3 歳であった. 全症例 43 例のうち, 従来真性てんかんと診断されていたものは 18 例であるが, そのうち 6 例は CT 施行により脳孔症, 脳室異常, 高度の脳萎縮などの異常所見が認められた. したがってこれらを真性てんかん群より除外して症候性てんかん群に算入した後, 真性てんかん 12 例, 症候性てんかん 31 例の両群について, てんかんをはじめ各種精神病や神経疾患などの家系内負因の頻度を検討した. てんかんの負因は真性てんかん群では 12 例中 2 例 (16.7%) で症候性てんかん群 31 例中 1 例 (3.2%) に比べ高率で, 小児けいれん, 夜尿の負因も同様, 真性てんかん群に高率に認められた. これに対し精神分裂病, うつ病, 自殺, 神経症, 精神薄弱, 痴呆, 神経系疾患などの負因は症候性てんかん群に多く認められた.

84. Yutaka HASE, Keiko HAYASHI, Tsuneo TSURUHARA, Sazanami YAMAGUCHI, Hiroko YAMAMOTO, Toshiaki OURA (Osaka Child. Med. Center, Osaka), Yumiko ISHITOBI, Harumi ISHIKAWA and Akie FUJIMOTO (Osaka Environ. & Public Health Assoc., Osaka) : **Histidinemia Detected by Newborn Screening.**

Histidinemia, first recognized by Dr. Ghadimi *et al.*, is caused by inherited deficiency of histidase activity that catalyzes conversion of histidine to urocanic acid.

More than half of biochemically affected children have had mild mental retar-

dation and/or speech difficulty, while others have seemed normal. Formerly clues to screen histidinemia were positive FeCl_3 test due to increased urinary excretion of imidazole pyruvic acid and positive Cuprizon reaction due to increased urinary excretion of histidine. Since these reactions are mostly negative in the newborn period, bacterial inhibition assay, so called Guthrie test, has been introduced to detect increased histidine in the blood of the newborn. Incidence of histidinemia seems to be between 1 : 11,000 and 1 : 20,000, according to European and American scientists.

In our survey five suspicious histidinemic newborns were detected with blood histidine levels of 16, 8-12, 6-8, 6-8 and 6-8 mg/dl respectively at 5 to 7 days of age. No urocanic acid was demonstrated in 4 out of 5 cases by thin layer chromatography. Second specimens again revealed high blood histidine levels of 12, 10, 6, 6 and 6 mg/dl respectively. The third determination of blood histidine at about one or two months after birth resulted in high levels of 16, 9 and 6 mg/dl in 3, 4 mg/dl in 1, and below 2 mg/dl in 1.

The first three cases had increased urinary excretion of histidine, imidazole lactic acid and imidazole acetic acid by one dimensional paper chromatography, although urine FeCl_3 test was negative. By a simple paperchromatographic analysis using ammonia-emulsified stratum corneum of the skin of the three patients (Dr. Levy's method), no urocanic acid was detected, implying absence of histidase in the skin.

In other two cases blood histidine dropped to normal range at the third examination, and urocanic acid was detectable in the skin, though there was much less urocanic acid than normal in one case, suggesting a variant type of histidinemia. Histidine and histidine metabolites were not increased in the urine of the latter two patients.

All patients have been developing normally except one with possible variant type of histidinemia, showing slightly delayed developmental milestones.

When histidine intake was reduced to 80 mg/kg/day or less, blood histidine was constantly kept below 10 mg/dl. Therefore low-histidine diet was not instituted in these patients.

Of about 60,000 newborn test so far performed by the end of September, 1977, three were diagnosed histidinemia, one was diagnosed histidinemia variant. So the incidence of histidinemia in Japan is quite comparable to that of Caucasian population, namely one in 11,000 to one in 20,000.

〔質問〕 北川照男 (日大・小児) : 東京都・神奈川県の新生児マス・スクリーニングでも現在までに4例のヒスチジン血症を発見し, その発生頻度は1~2万に1例と考えている。これらはいずれも

低ヒスチジンミルクで治療されており、血中ヒスチジン値を 5 mg/dl 前後に維持している。IQ の低下ばかりでなく性格や情緒的な異常の発症の危険を予防する点で、治療乳を与えることを考慮する必要はないか。

〔答〕 大浦敏明：1) ヒスチジン血症は、血中ヒスチジンの増量をガスリーテストで検査しても成績不定で、尿中ヒスチジンの増量をみるクブリゾン反応でも発見は困難である。昨年よりわれわれは、ガスリーテストでヒスチジンの高値をみたものに、血液濾紙からのエタノール抽出液の薄層クロマトでウロカン酸の出現の有無をみる方法を併用するようになって、発見率が急に高まった。今後この方法の普及により、わが国の頻度がかかなり高いことが証明されるであろう。

2) ヒスチジン血症の治療に関しては現在世界的に、必要とするものと、不必要とするものと2つある。われわれは最近まで、タンパク摂取量のコントロールだけで、低ヒスチジン食による治療は行わなかったが、今後は 4~5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上であれば、少なくとも乳児期には低ヒスチジン食を与える方針である。

85. **Kikumaro AOKI, Fumiyuki ITO** (Dept. Pediat., Jikei Univ., Tokyo), **Takeshi MORI, Yasutoshi ARAI** (Children's Health Center, Saitama) and **Misao OWADA** (Dept. Pediat., Nihon Univ., Tokyo) : **Phenylketonuria in Saitama Prefecture.**

Phenylketonuria (PKU) is an inherited metabolic disorder and it is well recognized that early diagnosis and early initiation of treatment with phenylalanine-restricted diet produce a good result. In Saitama prefecture, eight cases of PKU have been registered as specially defined disorders. The oldest case is now ten years old. Therefore, eight cases have been detected during past ten years. There should be another cases which have not been diagnosed and treated yet. Before the introduction of metabolic disorder screening program for neonates by Guthrie method, tests for the condition were applied mainly to patients with suspected or established mental retardation. The cases reported in this communication had been already retarded when they were diagnosed. In one case, however, the mother noticed a peculiar smell of urine of her baby at one month, and the diagnosis of PKU was confirmed by further investigation. He is now seven years old and his IQ is about 90. His parents are the first cousins each other, and this is the only family having consanguineous marriage. Another case was diagnosed at seven month when the baby showed a convulsive attacks, and urine was positive for ferric chloride test. The treatment was started by low phenylalanine milk, but the convulsive attack was not improved and eczema became worse. At eight months blood phenylalanine level was measured by us and it was below normal. Phenylalanine deficiency syndrome was suspected and the phenylalanine intake was reevaluated. His IQ is now about 40. Other six cases were diagnosed after one year old and there was no improvement of intelligence after initiation

of treatment with phenylalanine restricted diet.

It should be noticed that in every case the urine was tested for PKU at around three months and the result was negative. The Guthrie test for neonatal screening of PKU including other metabolic disorders such as histidinemia, maple syrup urine disease, homocystinuria, and galactosemia has started since this February in Saitama prefecture. We are hoping that PKU will be diagnosed as early as possible.

〔追加〕 村上氏廣 (愛知県心身障害者コロニー・発達障害研) : 愛知県 (衛生部) では昭和 49 年度より毎年, 国立精研, 名古屋市衛研, 愛知県コロニー, 愛知県産婦人科医会の協力によって先天代謝異常の Guthrie test による検査を年間約 8 万の出生児中, 毎年約 2 万例について行い, 過去 3 年間, 約 6 万例中, 各年度とも 1 例ずつの PKU が検出されている。上記 PKU のほか, 産婦人科医会では別に 1 例のガラクトース血症を発見した。本県の Guthrie test の対象は, フェニルケトン尿症, ヒスチジン尿症, ホモシスチン尿症および楓シロップ尿症である。

86. 多田啓也 (東北大・小児)・大浦敏明 (大阪市立小児保健センター)・川村正彦 (名城病院・小児)・北川照男 (日大・小児)・和田義郎 (名市大・小児)・松田一郎 (熊本大・小児)・山下文雄 (久留米大・小児) : フェニルケトン尿症の早期治療成績. Keiya TADA (Dept. Pediat., Tohoku Univ., Sendai), Toshiaki OURA (Osaka City Children's Center, Osaka), Masahiko KAWAMURA (Meijo Hosp., Nagoya), Teruo KITAGAWA (Dept. Pediat., Nihon Univ., Tokyo), Yoshiro WADA (Dept. Pediat., Nagoya City Univ., Nagoya), Ichiro MATSUDA (Dept. Pediat., Kumamoto Univ., Kumamoto) and Fumio YAMASHITA (Dept. Pediat., Kurume Univ., Kurume) : **Results of Early Dietary Treatment of Phenylketonuria.**

フェニルケトン尿症 (PKU) の新生児マス・スクリーニングの普及に伴い, わが国においても本症の早期治療がようやく行われるようになった。本報告は厚生省研究班において生後 3 か月以前に治療開始した PKU の症例 11 例 (うち 4 例はガスリー法により新生児期に診断したものである) の追跡調査をまとめたものである。全例, 1~3 歳時点で DQ は正常範囲にあり, 脳波所見にも異常は認められず, 早期治療の効果が確認された。ただし, 11 例中 9 例に治療開始後 10~45 日の間にフェニアラニン (PA) 欠乏症状 (不機嫌, 食欲不振, 体重増加不良, 低蛋白血症, 貧血等) が出現し, 摂取 PA 量を増加することによって改善をみた。これらの症例のデータをもとに以下の結論が得られた。0~3 か月 : 70~50 mg/kg/day; 3~6 か月 : 60~40, 6~12 か月 : 50~30 の摂取 PA 量を一応の目安として治療を開始し, 空腹時血中 PA 値が乳児期には 4~8 mg%, 幼児期では 4~12 mg% の間に維持されるよう摂取 PA 量を定める。維持量は症例により個体差があるので, とくに治療開始 1 か月間はできるだけ頻回に (週 2~3 回) 血中 PA 値を測定し, さらに臨床症状, 体重増加, 血清蛋白値, 血色素値に留意し, PA 欠乏症状の出現を避ける。とくに治療開始 1~2 か月間は専門病院に入院して治療方針を確立することが必要である。

87. 大和田操・崎山武志・西谷 修・北川照男 (日大・小児) : **Gaucher 病の出生前診断, 10 例の経験.** Misao OWADA, Takeshi SAKIYAMA, Osamu NISHIYA and Teruo KITAGAWA (Dept. Pediat., Nihon Univ., Tokyo) : **Prenatal Diagnosis of Gaucher's Disease, Experience of 10 Cases.**

Gaucher 病は, 糖脂質 glucocerebroside を分解する酵素 β -glucosidase の先天的な障害症で, β -glucosidase の欠損のために glucocerebroside が網内系臓器に蓄積する予後不良の疾患である。われわれは, 過去6年間に 10 例の Gaucher 病の high risk pregnancy に対して出生前診断を行ったので, その経験について報告する。

乳児型 6 例, 成人型 3 例, 若年型 1 例の計 10 例の Gaucher 病患児をもつ母親の再度の妊娠 16~20 週に羊水穿刺を行い, 羊水細胞を培養し, 細胞中の β -glucosidase 活性を測定した。その結果, 3 例において β -glucosidase 活性の著明な低下を認め, 胎児を Gaucher 病と診断した。両親の希望により中絶し, 胎児の皮膚を培養し, fibroblasts の β -glucosidase 活性を, 合成基質と天然基質を用いて測定したところ, いずれも著明な活性低下が認められた。胎児の脾の天然基質水解能は著しく低下していたが, 合成基質水解能はわずかながら認められた。肝の β -glucosidase 活性は, 合成基質を用いると, いずれも対照と差が認められず, 天然基質水解能も 1 例において, 正常の 1/3 程度の活性を認めた。また, 胎児の肝・脾には Gaucher 細胞が認められ, 薄層クロマトグラフィーにおいて, 対照に比較して glucocerebroside と hematoside の増加が認められた。

以上から, Gaucher 病の出生前診断は培養羊水細胞の β -glucosidase 活性を合成基質, 天然基質のいずれかを使用して測定しても可能であるが, 異常の成績を得た場合の診断の確認には, 胎児の皮膚 fibroblasts の β -glucosidase を合成または天然基質を使用して測定するか, 胎児の脾の β -glucosidase を天然基質を用いて測定するのが良いと思われた。

〔質問〕 和田義郎 (名市大・小児) : 1) 肝と腎の β -glucosidase では性質上異なった点があるか。

2) 最近報告のみられる酵素の replacement therapy についてどのように考えるか。

〔答〕 大和田操 : 4MU- β -glucosidase は, DEAE cellulose column や isoelectric focusing などを用いた場合, 肝, 脾で異なった pattern を示す。glucocerebroside については, 測定法その他で, 検討していない。文献では, いくつかの報告がある。

〔答〕 北川照男 : Gaucher 病に対する β -glucosidase の replacement therapy は各所で試みられており, 本年 8 月のコペンハーゲンにおける国際神経化学シンポジウムでもその workshop がもたれ討論されている。精製酵素の投与と臓器移植の方法が討論の中心であったが, いずれも研究段階で一般に使用されるにはいたっていない。

88. Zen-ichi OGITA, Kazuko HAYASHI, Kanji IWAHASHI (Dept. Biochem. Pathol., Res. Inst. Wakan-yaku, Toyama Univ., Toyama) and Akira TAKAHARA (Fujinoki Hosp., Toyama) : **Serum Cholinesterase Isozymes and the Predisposition to Diseases.**

Harris *et al.* (1962) reported that serum cholinesterase (chE) activity could be separated into at least four isozymes which have been designated C₁, C₂, C₃ and C₄. The C₄ component is the major enzyme, containing most of the serum chE

activity. In a few sera, a fifth, slower moving component was found by Harris *et al.* (1972). This is designated the C_5 component. Other additional components such as C_6 (Ashton and Simpson, 1966), C_{7a} and C_{7b} (Van Ros and Drvet, 1966) were named on the basis of a four component serum chE system. Harris *et al.* (1963) reported that the extra component " C_5 " increased the activity of the enzyme by 30% in the sera of individuals classified as C_5+ . Neitlich (1966) reported that an adult male, without history of mental illness or physical abnormality, had an extra band and a consistently elevated serum chE activity which was three times higher than normal. Increased serum chE activity subsequently has been reported by numerous investigators in thyrotoxicosis, schizophrenia, hypertension, acute emotional disorders and the nephrotic syndrome. We (1969) previously reported that a serum neuraminidase-like enzyme might be controlled by genetic factors and that the production of certain extra components depended on the level of the neuraminidase-like activity. It also was reported that the level of chE activity could be altered by the combination of proteolytic and neuraminidase-like enzymatic destruction of the C_4 component under certain pathological conditions.

The aim of this investigation was to relate the qualitative and quantitative changes of the serum chE isozymes to certain hereditary conditions and other diseases. Studies on the frequency of the E_2^+ allele responsible for the extra components have been somewhat impaired in the past due to its variable expression and low electrophoretic resolution.

An improved electrophoretic procedure (Ogita & Markert, 1977) for studying the extra components in the serum have permitted a more accurate and more detailed description of the frequency of the genes responsible for the extra bands. Cholinesterase activity was measured spectrophotometrically using benzoylcholine as substrate, and the phenotypes of the E_1 locus were determined by means of dibucaine inhibition of activity under standard conditions. The population tested for phenotypes at both loci (E_1 and E_2), consisted of 1,413 Japanese who were randomly selected from the cities of Tokyo, Hiroshima and Toyama. The C_5+ phenotype was found in about 3% of the 1,413 Japanese people tested, and the percentages of serum samples with other extra components, C_6 and C_7 , were 0.42% and 0.14%, respectively. Individuals who were heterozygous and homozygous for the E_1^s and E_1^a genes were not encountered, so that an estimate of these gene frequencies in Japanese population could not be made.

The preliminary results of our studies suggest that slight electrophoretic differences between the C_4 components present in the sera of different individuals may be demonstrated by this improved electrophoretic method. Further experiments

are now in progress.

〔質問〕 北川照男 (日大・小児) : 演題には罹病性体質との関係とあるが, どのような関係がみられたのか.

〔答〕 荻田善一 : C5+ 表現型の個体の chE 活性値は 30% 程度 C5- の個体よりも高い. 電気泳動法的解析により, その個体の健康時における活性値を推定し, 病態時における活性値を比較したいと考えている. 現在罹病性体質と活性値との関係の検討を以上のような方法で行いつつあり, 結論は研究が進展した後にしたいたいと思っている.

89. **Ken-ichi YAMAMURA** (Cent. Lab. for Clin. Invest., Osaka Univ. Hosp., Osaka) and **Zen-ichi OGITA** (Dept. Biochem. Pathol., Res. Inst. Wakan-yaku, Toyama Univ., Toyama) : **LDH Isozyme Subband Formation by Epigenetic Modification and its Physiological Role.**

Isozymes may be encoded in two or more genes or may be epigenetically formed by post-translational modifications of polypeptide chains. Lactate dehydrogenase (LDH) is a classic example of an isozyme system encoded by more than one gene; three LDH genes—A, B, and C—exist in most vertebrate organisms.

By using a micro-vertical polyacrylamide gel electrophoretic method, developed by Ogita *et al.*, 15 LDH isozymes have been separated and identified in a number of mouse organ and tissue homogenates (*i.e.* heart, skeletal muscle, liver, *etc.*). The zymogram pattern of these homogenates shows five closely spaced subband at the position normally occupied by the single A₄ tetramer band. This pattern suggests that there are two types of A subunits, produced either by duplicated A genes or by epigenetic modification of some of the A subunits. The zymogram pattern of a kidney homogenate shows another kind of A subunit. Thus, it is concluded that mouse tissue homogenates contain three types of A subunits. These are named A¹, A², and A³ in accord with their electrophoretic mobilities.

Homogenate treatment with glutathione resulted in the initial conversion of the A² subunit to A¹ and then to A³. Following cysteine treatment of the homogenates the A¹ subunit was first transformed to A² and then to A³. Conversely, homogenate treatment with hydrogen peroxide or dialysis for 16 hours against Tris-HCl buffer (pH 7.2) resulted in the conversion of the A³ subunit to either A¹ or A². Thus, the epigenetic explanation was proved correct; the subbands are generated by three types of subunits, each of which are interconvertible by treatment of the homogenates with reducing agents such as reduced glutathione and cysteine, or oxidizing agent such as hydrogen peroxide.

No differences in the kinetic properties of purified A₄¹ and its transformed form (A₄³) for pyruvate and lactate were observed. Heat stability at 56°C revealed that

A_4^3 was more stable than A_4^1 .

The addition of a high concentration of reduced glutathione to the tissue homogenates resulted in loss of LDH 1 and LDH 2 activities concomitant with a sharp increase in LDH 4 and LDH 5 activities. LDH 4 and LDH 5 were produced from purified LDH 3 following the addition of a high concentration of reduced glutathione. These results suggest that LDH isozymes which contain the B subunit first dissociated into each subunit (dissociation occurs more easily if LDH isozymes contain more B subunit) following which only A subunit recombination occurs in the presence of reduced glutathione. It also appears that tissue specific LDH isozyme patterns may be determined not only by the rate of production of each subunit but also by the characteristics of epigenetic modification.

The LDH zymogram pattern of human red cell hemolysate also showed many subbands. Although the molecular basis of these subbands remains poorly understood, reduced glutathione or cysteine have no effect on LDH isozyme patterns. Further experiments now are in progress.

90. 山口雅也 (九大・一内)・戸嶋裕徳・池田秀夫・古賀義則・吉岡春記 (久留米大・三内)・柳瀬敏幸・伊東盛夫・藤野武彦 (九大・一内) : 特発性心筋症の遺伝学的研究. M. YAMAGUCHI (1st Dept. Med., Kyushu Univ., Fukuoka), H. TO-SHIMA, H. IKEDA, Y. KOGA, H. YOSHIOKA (3rd Dept. Med. Kurume Univ., Kurume), T. YANASE, M. ITO and T. FUJINO (1st Dept. Med., Kyushu Univ., Fukuoka) : **Genetic Study of Idiopathic Cardiomyopathy.**

特発性心筋症 (ICM) は、原因不明の予後不良な疾患として昨今関心をもたれている難病の一つであるが、その病因に関連して、ICM の発症における遺伝的要因の関与を検討した。ICM は本来単一の entity をもつ疾患ではなく、病因的にも多様なものが含まれている可能性が強いため、現在行われている臨床病型分類に従って家系の分析を行った。

家族の遺伝学的解析の結果と、臨床的病型分類の関係は、かならずしも一致せず、たがいに overlap する部分がある。閉塞性肥大型心筋症は、外国における報告にもあるように、常染色体性優性遺伝子による異常である。しかし非閉塞性肥大型の場合、その一部は家系分析上閉塞型と identical であるが、一部は優性の仮説に合致せず異質的である。この部分はさらにいくつかの型に分けられ、今後より詳細な検討が必要である。うっ血型心筋症は、ウイルス感染など病因のはっきりしたものを除けば、近親婚率が非常に高く (64.3%)、子における分離比も 0.196 ± 0.059 で常染色体性劣性遺伝の仮説に矛盾しない。しかし一部に肥大型心筋症とくに対称性肥大型の末期像としてうっ血型を示す場合がある。そのほか感染・中毒の影響も考慮され、病因は単純ではない。

対称性肥大型は、いまだ例数が少なく、かつ独立した entity であるかどうか不明であるが、一般に同胞間発現が多く、近親婚も少なくない。とくに兄と妹が対称肥大型で母親が典型的なうっ血型を示す家系の存在は、本型がうっ血型に近縁の病型であることを示している。この型についても今後の研究の進展が期待される。

91. 古賀繁喜・坂元藤雄・松下兼介・矢野正敏・松下兼知 (鹿児島県福山町重症心身障害児施設オレンジ学園) : 脊髄小脳変性症の1家系. Shigeki KOGA, Fujio SAKAMOTO, Kensuke MATSUSHITA, Masatoshi YANO and Kanetomo MATSUSHITA (Orange-Gakuen Hospital of Cerebral Palsy, Fukuyamacho, Kagoshima) : **A Study of a Family with Spino-cerebellar Degeneration.**

症例は25歳の男子。家系内に同様症状の発症者を男子で5名に認めている。発端者の臨床症状は知能発育障害、眼球振盪、言語障害(緩徐、発語障害)、頭部ならびに上肢の振戦、手指のアテトーゼ様運動とその姿勢、四肢の腱反射亢進と病的反射の出現、筋トーマスの亢進、四肢の遠位性筋萎縮とそれに相応する部位の筋力低下、視神経萎縮、脊柱側弯、膝関節拘縮、尖足など多彩な症状を認める。Friedreich, Marie, Roussy-Levy, Refsum, Marinesco-Sjögren, Bassen-Kornzweich, 遺伝性産性失調症、遺伝性(家族性)痙性対麻痺、汎発性硬化症などとは臨床像ならびに検査所見などから鑑別可能である。結局、本症は、広い意味での Cerebro-Olivo-Ponto-Cerebellar Atrophy (COPCA) と考えた方が妥当のようであり、きわめて稀な遺伝性変性性疾患の1家系であろうと考えられる。本来 Olivo-Ponto-Cerebellar Atrophy ではかかる症例は少ないものと考えられ、私どもの症例は COPCA の障害を伴う稀有な家族性遺伝性疾患に該当するものと考えたので、ここに報告した。

92. 貞森直樹・栗山一孝・西野健二・市丸道人(長崎大・原研内科)・高瀬俊夫・奥田忠美・吉岡章・福井弘(奈良医大・小児)・鎌石昇太郎(放影研・長崎) : **Homozygous von Willebrand 病の1家系.** Naoki SADAMORI, Kazutaka KURIYAMA, Kenji NISHINO, Michito ICHIMARU (Dept. Hemat., Nagasaki Univ., Nagasaki), Toshio TAKASE, Tadami OKUDA, Akira YOSHIOKA, Hiroshi FUKUI (Dept. Pediat., Nara Med. Univ., Nara) and Shotaro NERIISHI (RERF, Nagasaki) : **A Family of Homozygous von Willebrand Disease.**

発端者: 21歳女性。家族歴: 両親はいとこ結婚で、兄妹は2歳のとき出血傾向にて死亡し、同胞と父方家系に6人の難聴者あり。既往歴: 15歳時に卵巣出血のため右卵巣摘出術。現病歴: 生後臍帯脱落時に出血持続。生後9か月時に奈良医大小児科で、von Willebrand 病(以下 v.W.)の診断をうけ、本邦第1例目として報告。初潮は12歳のときで、以後月経のたびに遷延性性器出血を認め、徐々に貧血症状が出現してきたため昭和52年5月長崎大原研内科入院。現症: 眼瞼結膜は軽度貧血様で、感音性難聴と遷延性性器出血あり。検査結果: 赤血球数 306×10^4 , 血色素量 5.1 g/dl, 白血球数 4,800, 血小板数 23.5×10^4 , 血清鉄 36 γ /dl と低値を示し鉄欠乏性貧血。出血時間 20分以上, プロトロンビン時間 13.8 秒(正: 10.0), 部分トロンボプラスチン時間 70.2 秒(正: <40), ガラスビーズ法による血小板粘着能 16%(正: 25~50), von Willebrand 因子活性 3%以下(VIII R: WF, 正: 60~150), 第VIII因子関連抗原 6%以下(VIII R: AG, 正: 60~150), 血漿第VIII因子活性 2.4%(VIII: C, 正: 60~200)などの結果より v.W. 病であることを再確認。家系図より、常染色体性劣性遺伝形式が疑われ、保因者を検出する目的で家系中13人の非出血者に対して、VIII R: WF, VIII R: AG, VIII: C を検査した。結果: 父は VIII R: WF 50%, VIII R: AG 44%, VIII: C 100% で、母は VIII R: WF 48%, VIII R: AG 59%, VIII: C 100% と VIII R: WF の低下を認め heterozygote であることを確認。その他4人の非出血者にも VIII R: WF の低

下をみた。すなわち、いずれも heterozygote である両親より、homozygote の発端者が生れたことが判明。考察：v.W. 病症例の多くは常染色体性優性遺伝形式を示すが、少数例に伴性遺伝を、また本症のごとく常染色体性劣性遺伝形式を示すものが報告されている。このように多彩な遺伝形式を示す v.W. 病は、類似した出血異常を示す heterogenous group の総称と考えられ、今後開発されるであろうパラメータによって細分類されることを期待する。なお、家族性難聴は常染色体性優性遺伝を示し v.W. 病の遺伝とは無関係と思われた。

93. **Akira MATSUI, Shigeru TOMIZAWA** (Dept. Pediat., Gunma Univ., Maebashi), **Toshiyuki FUKASAWA, Masao TAKEUTSI** (Maebashi Red Cross Hosp., Maebashi), and **Takeshi MATSUDA** (Dept. Anat., Toyama Med. & Pharmaceut. Univ., Toyama) : **Genetic Analysis of Familial Hematuria.**

Genetic analysis was performed on 20 families with familial hematuria. About 236 family members including 24 propositi were investigated. Urinalysis was done in 215 of them and the remaining 21 had already died. Family history showed that 4 members deceased from renal disease and 17 from others, in which hematuria was observed in 2 individuals. Out of 24 propositi, 19 individuals were detected by means of urine mass screening test at school or kindergarden. Five of them were detected through medical examination. The follow-up study has been done from 6 months to 8 years and 8 months with an average of 3 years. Renal biopsy was done for 6 propositi. Minimal changes were observed in 5 and slight proliferative changes in one.

Genetic analysis revealed an autosomal dominant type of inheritance, because affected individuals were observed in every generation and in both sexes. Finally a priori and a posteriori method were sufficient to conform the hypothesis.

〔質問〕 柳瀬敏幸 (九大・一内) : 家族性血尿の entity ないしは位置づけを教えてほしい。Alport syndrome や特発性腎出血などとの関係において。

〔答〕 松井 晶 : Alport syndrome との鑑別は難聴、白内障などの身体所見の異常がみられないことで可能である。特発性腎出血の中で、家族性に2世代以上にわたり血尿がみられる場合に本症とする。

94. **Yoshimichi SAITO and Yasuo SUGIURA** (Dept. Orthop. Surg., Nagoya Univ., Nagoya) : **Clinico-genetic Study on Familial Hypophosphatemic Rickets.**

Owing to remarkable improvement of nutritional conditions after the World War II, vitamin D deficient (alimentary) rickets had almost completely disappeared in Japan. We can, however, still observe in rare occasion other types of rickets

such as hepatic rickets, coeliac rickets, renal tubular rickets, renal glomerular rickets, familial hypophosphatemic rickets (FHR).

FHR is a heritable metabolic bone disease characterized by permanent hypophosphatemia, severe ricketic clinical and roentgenologic bone changes, resistance for vitamin D therapy and familial occurrence.

Thirteen cases of FHR experienced by us during these 10 years were studied as probands. Parents and siblings of the probands were examined clinically, roentgenologically and biochemically. Intrafamilial occurrence showing dominant trait was observed in 9 families out of 13. All of the affected individuals showed marked dwarfism, often associated with knee deformity, and hypophosphatemia. In the affected children, serum alkaline phosphatase level was markedly high, while in the affected adults, the level was within normal limit. In the affected children, the temporary zone of calcification of the long tubular bones was irregular, frayed and indistinct with generalized bone atrophy. In the affected adults, marked generalized bone atrophy of the long tubular bones with coarse trabeculation was observed.

Continuous oral administration of high dose of active vitamin D₃ was found to be effective for the treatment of FHR. For the treatment of knee deformity, temporary epiphyseodesis by stapling was performed for young children and modified pendulum osteotomy was performed for the children of later age.

Surveying the pedigree charts obtained, all the daughters of the affected fathers were affected and no male-to-male transmission was observed in 8 families out of 9. So, the mode of transmission in these families was considered to be X-linked dominant. In the remaining one family, however, male-to-male transmission and male-to-female non-transmission were observed, so the mode of transmission in this family was considered to be autosomal dominant.

In reviewing the literature, FHR has been considered to be X-linked dominant heritable disease since the report by Winters *et al.* in 1958. Liebe in 1939, Gigliotti *et al.* in 1971 and Bianchine *et al.* in 1971, however, reported one family with FHR, respectively, in which male-to-male transmission was observed. Bianchine *et al.* concluded that the mode of transmission in their family was autosomal dominant. The one family in the present series would be the 4th one with autosomal dominant inheritance.

So, there might exist genetic heterogeneity in FHR, the type of X-linked dominant inheritance and the type of autosomal dominant one.

〔質問〕 北川照男 (日大・小児) : 低リン血症性 VD 抵抗性くる病は、消化管のリンの転送障害や腎尿細管のリン転送障害の程度が各症例において必ずしも同一ではなく、遺伝的異質性があるとされ

ている。また、 $1\alpha(\text{OH})\text{VD}_3$ や $1:25(\text{OH})_2\text{VD}_3$ を与えてみると、 VD_3 と同様にその治療に著しく抵抗性を示すものと、やや効力が高いものがあり、反応性が多様であるといわれている。報告例で male to male transmission を認めた症例のそれらの所見において何か特徴がみられたか。

〔答〕 斉藤好道：Male to male transmission を示した家系の発端者には、 $1\alpha(\text{OH})\text{-D}_3$ を使用していない。

〔追加〕 杉浦保夫：われわれも家族性低リン血症性くる病に対して $1\alpha\text{D}_3$ 治療を行っているが、治療に反応してX線学的所見の改善するものも多いが、なかにはかなりの大量を中性リンとともに長期間投与しても血清リン値の改善のまったく認められないものもあり、ご意見のように $1\alpha\text{D}_3$ 治療に対する反応性に基づいた臨床的細分類を今後試みたいと考えている。

95. 和田義郎 (名市大・小児)・成沢邦明 (東北大・小児) : **Methylenetetrahydrofolate reductase 欠損症の家族的検索**. Yoshiro WADA (Dept. Pediat., Nagoya City Univ., Nagoya), Kuniaki NARISAWA (Dept. Pediat., Tohoku Univ., Sendai) : **Family Study of Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency.**

ガスリー法が施行されることとなったが、これは血中メチオニンの上昇を来すシスタチオン合成酵素欠損型 (いわゆる古典的) ホモシスチン尿症を検出するためのもので、メチオニンの上昇がなければ陰性の結果を示すこととなる。われわれは今般2例の知能障害児の尿でシアン化ニトロプルシッド反応が陽性でありながら、血中メチオニンは正常範囲内にあるホモシスチン尿 (血) 症を発見し、検索の結果 methylenetetrahydrofolate reductase の欠損によるものであることを明らかにした。しかし、うち1例は生後17日目に無呼吸発作、哺乳困難で発症し38日目に死亡。他の1例は4か月目に全身痙攣で発症、その後呼吸停止発作が出現し、次第に重症化して9か月目に死亡している。剖検では大脳皮質の神経細胞の減少が特徴的であり、第1例は全身的な出血傾向、第2例は汎発性の血栓症を伴っていた。臓器についての酵素学的検索では reductase の欠損以外にシスタチオン合成酵素の活性が第1例で検出されず、第2例で約50%に減少していることが認められた。

末梢白血球を使用して家族の methylenetetrahydrofolate reductase 活性を測定すると、2家系ともに患者と obligated heterozygotes と正常対照群との間に明瞭な差が認められ、保因者の検索に有用であることを確かめることができた。

〔質問〕 大浦敏明 (大阪市立小児保健センター) : 1) 治療はどうしたらよいか。

2) 本例にみられた外表奇型との関連はどう考えるか。

〔答〕 和田義郎 : 1) 治療には過剰な代謝産物を減らし、不足する物質を補うことが必要なので、この場合には $\text{N}^5\text{-methyl THF}$ 以後の葉酸派生物やシスタチオン以下の含硫アミノ酸派生物を補うことが考えられる。ただしシスタチオンは現実には無理なので、シスチンあるいはシステインを考えるべきであろう。

2) 含硫アミノ酸代謝異常症には奇形を伴うことが多いと思うが、なぜかは判らない。Webbed neck, high-arched palate などは Case 1 にのみ認められ、原疾患との関連は不明である。

96. 浜口秀夫・近藤郁子・坂内四郎* (筑波大・医・人類遺伝・生化*) : 家族性大腸ポリープ症患者由来培養繊維芽細胞の増殖特性と生化学的性状. Hideo HAMAGUCHI, Ikuko KONDO and Shiro BANNAI* (Div. Hum. Genet. & Biochem.,* Inst. Basic Medicine, Univ. Tsukuba, Ibaraki) : **Growth Characteristics and Some Biochemical Properties of the Cultured Skin Fibroblasts from Patients with Familial Polyposis Coli.**

最近家族性大腸ポリープ症患者皮膚由来培養繊維芽細胞は潜在的な異常を示し、腫瘍細胞または胎児細胞と類似していることが指摘されている。私たちはこれらの点について詳細に検討するために、4例の患者由来繊維芽細胞と4例の年齢のマッチした健康人由来繊維芽細胞、2例の胎児由来繊維芽細胞、1種のSV40ウイルスで腫瘍化した細胞(W98-Va-C)について、1%、2%、5%、10%、20%の牛胎児血清添加MEM培地での増殖、透析血清添加MEM培地での増殖、シスチン無添加-シスタチオン添加培地での増殖、カルシウム濃度0.02 mM、0.05 mM、0.2 mM、0.5 mM、1.88 mM培地での増殖、細胞の総脂質とレシチンのステアリン酸/オレイン酸比、およびLDHアイソザイムパターンについて調べた。その結果、患者由来細胞は、1) 接触阻害を示すこと、2) 種々の血清濃度培地で増殖するさいの最大細胞到達密度と世代時間に健康人由来細胞と差がなく血清要求性が正常であること、3) シスチン要求性、4) カルシウム要求性は健康人由来細胞と差がなく腫瘍細胞と異なること、5) 細胞のステアリン酸/オレイン酸化および6) LDHアイソザイムパターンは健康人由来細胞と差がなく、成人型であり胎児型でないことが判明した。基本的には家族性大腸ポリープ症患者由来培養繊維芽細胞の増殖特性と生化学的性状は健康人由来細胞にきわめて近いと考えられる。今後は潜在している異常を顕在化させる条件を見出すことが本症の突然変異遺伝子の作用を解明していくうえで重要であると思われる。

97. Kohei SHIOTA and Ei MATSUNAGA (Dept. Human Genet., Nat. Inst. Genet., Mishima) : **Factors Associated with the Causation of Malformations in Human Embryos.**

It is known that the frequency of some common malformations is far higher in human embryonic population than in newborns and that almost all of the defective embryos are eliminated before birth. Therefore an early intrauterine population would provide us with a good opportunity for epidemiologic studies of human malformations.

3,608 undamaged embryos from the large collection of human conceptuses of the Human Embryo Center for Teratological Studies, Kyoto University, were used for the present study. The specimens had been obtained through artificial or spontaneous termination of pregnancy, and the present sampling was not biased for the outcome of the embryo, *i.e.*, live or dead, and normal or abnormal.

To explore the role of parental and environmental factors working before and/or during pregnancy, the incidence of abnormal embryos was compared between the groups which were subdivided with respect to the factor examined. Significant

increase in the number of the externally malformed was observed in the groups of threatened or spontaneous abortion, ectopic pregnancy and uterine myoma. The incidence of malformed embryos was also significantly higher among the cases whose mothers had suffered from thyroid diseases and whose mothers had taken progestagens during pregnancy. As we indicated previously (Matsunaga and Shiota, 1977), intake of progestagens and occurrence of threatened abortion may not be causal factors. Further, it was suggested that advanced maternal age (≥ 45), first pregnancy (primigravida), and frequent miscarriages might have something to do with the production of malformations, and these factors need further detailed analysis. Positive association of malformations was not verified with paternal age, parental consanguinity, pregnancy interval, method of contraception, maternal ill health except thyroid diseases, consumption of drugs other than progestagens, irradiation, parental occupation, nor with smoking and drinking habit of the mother.

98. **Yasuo SUGIURA** (Dept. Orthop. Surg., Nagoya Univ., Nagoya) and **Toyo-shi TSURUTA** (Dept. Orthop. Surg., Mie Univ., Tsu) : **Clinical, Roentgenographic and Pathohistological Studies of Lethal Short-limbed Dwarfism.**

Thirty-two cases of lethal short-limbed dwarfism which have been collected by us for these 5 years were reported clinically, roentgenographically and pathohistologically.

Achondrogenesis (1 case): The baby showed hydropic appearance, had markedly short limbs and expired several minutes after birth. Ossification of the vertebral bodies was severely retarded at the lumbar and sacral regions. The iliac, pubic and ischial bones were poorly ossified. The long tubular bones were very short and relatively broad. The zone of resting cartilage was lobularly separated by invasion of connective tissue rich in vessel. Columinization of hypertrophic cartilage cells was very poor and irregular in distribution.

Thanatophoric dwarfism (6 cases): The babies had markedly short limbs and a relatively large head. The upper limbs were abducted in a shape of the so-called "Hampelmann Stellung." The vertebral bodies were markedly flat and intervertebral spaces were very broad. Vertical diameter of the iliac bones was decreased. The long tubular bones were markedly short and bowed with metaphyseal flaring. The most prominent abnormality was marked hypertrophy of the perichondral sleeve where membranous bone formation was observed. The ordinal growth plate remained at only 1/3 of bone displaying encochondral ossifi-

cation. Columization of hypertrophic cells, however, was markedly limited.

Hypophosphatasia, congenital lethal form (5 cases): The babies were markedly hydropic, and had markedly short, soft limbs and a "boneless" head. Almost entire part of the skull was unossified. In 4 cases, almost whole part of the spine and tubular bones was unossified. In one case, the major change was observed in each broadened metaphyseal region where the ossification was irregular and frayed. The zone of hypertrophic cells was irregular and many times wider than that in normal neonatal baby. The long tongue consisting of cartilage cells protruded deeply into the marrow of the diaphysis.

Osteogenesis imperfecta, recessive lethal form (10 cases): The babies showed short-limb type of dwarfism with deformed limbs. Some cases showed thick bone type, while others showed thin bone type. Furthermore, there were some cases which showed an intermediate type of them.

Short rib-polydactyly syndrome (3 cases): The babies showed short-limb type of dwarfism with postaxial or axial polydactyly in both hands and feet. The ribs were extremely short. The long tubular bones were markedly short with a ragged appearance at each end of them.

Chondrodysplasia punctata, recessive rhizomelic type (2 cases): omitted.

Unclassified lethal short-limbed dwarfism (5 cases): omitted.

99. 練石昇太郎 (放影研)・三舟求真人 (長崎大・熱研)・松崎みどり (長崎大・小児):
Y 関連遺伝子の血清学的証明法 (Wachtel ら). Shotaro NERIISHI (RERF,
Nagasaki), Kumato MIFUNE (Inst. Tropical Med., Nagasaki Univ., Naga-
saki) and Midori MATSUZAKI (Dept. Pediat., Nagasaki Univ., Nagasaki):
Serologic Detection of a Y-linked Gene (Wachtel, S.S. *et al.*).

雄マウスの皮膚を雌マウスに移植すると拒絶反応が起るのは、Histocompatibility Y (H-Y) 抗原の存在による。この抗原は他種のそれと共通抗原であるのでヒト H-Y 抗原とマウス H-Y 抗体とが反応する。Wachtel らはこれを臨床的検索に応用した (*New. Engl. J.M.*, 295, 750, 1976)。XX male や XX 半陰陽の症例でモザイクの可能性を染色体による検索によって決定がえられない場合にこのテストにより結論をつけることが可能である。演者らは XX male 1名, XX 半陰陽 1名計 2名の患者についてテストを試み H-Y (+) の判定をした。今後の問題点は、1) H-Y 抗体を経済的に収量するのに腹水瘧による腹水を血清の代用にすることが可能か、2) マウス精子反応の判定により客観的な方法を用いることである。

100. **Hideo MATSUMOTO, Tokiko MIYAZAKI** (Dept. Legal Med., Osaka Med. Sch., Takatsuki), **Keiichi OMOTO** (Dept. Anthropol., Univ. Tokyo, Tokyo), **Shogo MISAWA and Shoji HARADA** (Dept. Community Med., Univ. Tsukuba, Ibaraki) : **Distribution of the Gm and Km Allotypes among the Negritos in Philippine.**

The Gm allotypes are located on the heavy chains of IgG molecules and Km allotypes are localized on the light chains common to all classes of immunoglobulins. And it is well known that the Gm allotypes are transmitted as haplotypes (complexes of alleles at closely linked loci), that is in patterns reminiscent of the Rh-Hr and HL-A systems. The distribution of the haplotypes varies markedly among different races and ethnic groups and characteristic arrays of haplotypes are known to exist in the major races of mankind.

The Aetas (Negritos), the oldest of living aboriginals, found as the scattered groups in the Philippine Islands are called "Pygmies in Oceania." But as to which phylogenetic relationships of the Negritos belong still remain obscure. The present report is concerned with the results of the analysis of distribution of the Gm and Km allotypes observed among the three populations of Negritos in Philippine Islands particularly on Luzon and Mindanao using Gm(1), (2), (3), (5), (6), (11), (13), (14), (15), (16), (17), (21), and Km (1) systems.

Among the three Negrito populations, from seven to six Gm phenotypes, which can be explained by the presence of the four haplotypes, $Gm^{1,17,21}$, $Gm^{1,2,17,21}$, $Gm^{1,3,5,11,13,14}$ and $Gm^{1,5,11,13,14,17}$ were observed if we exclude two cases with the unusual phenotypes of Gm(1, 3, 5, 11, 13, 14, 15, 17) and Gm(1, 2, 5, 11, 13, 14, 15, 17, 21) among the Negritos in Zambales, Luzon. Gm phenotypes with Gm(1, 3, 5, 11, 13, 14) were observed in markedly high frequencies as 78% in Zambales, Luzon, 89% in Agusan, Mindanao, and 93% in Bataan, Luzon, respectively. It is generally recognized that Caucasoids have neither Gm(15) nor Gm(16) and African Negroes have only Gm(15) except for Gm(16), while Gm(15) and Gm(16) occur together in Mongoloids. On the basis of the Gm data, Mongoloids populations can be divided into two groups, one is a "Northerner group" characterized by high frequencies of $Gm^{1,21}$, $Gm^{1,2,21}$, and $Gm^{1,13,15,16}$ and a very low frequency of $Gm^{1,3,5,13}$. The other is a "Southerner group" characterized by a remarkably high frequency of $Gm^{1,3,5,13}$ and lower frequencies of $Gm^{1,21}$, $Gm^{1,2,21}$, and $Gm^{1,13,15,16}$ haplotypes. In this sense, the Gm patterns of the Negritos can be said to be rather similar to those of the Southerner groups. A striking aspect of the Gm data of these populations is that high homogeneity was found between the Negritos in Philippine and Negrito in Malay regarding the four Gm haplotype

frequencies and that Gm phenotypes, in which Gm(15, 16) characteristic of Mongoloid populations occur together, were not observed at all but even two cases of the unusual phenotypes with Gm(15) except for Gm(16) which have been found so far only among African Negros, were observed in the Zambales Negritos. The Km¹ frequencies for the three populations are from 0.163 to 0.257, a relatively low values within various populations thus far investigated in Asia.

101. J. Constans, M. Viau (Centre d'Hemotypologie, Toulouse), G. Pison and A. Langaney (Museum de l'Homme, Paris) : **Additional Data on the Gc¹ Subtypes Frequencies in Human Populations and New Variants of the Gc¹ and Gc² Genes among an African Sample.**

Recently we published a newly immunofixation and isofocusing electrophoresis procedure for the study of the group-specific component (Gc) system. A greater extent of polymorphic variations was revealed, than was known previously: two Gc¹ subtypes Gc^{1F} and Gc^{1S} were described. In this paper we presented additional data obtained in the study of an African population from Senegal (Peulhs). New variants of the Gc¹ and Gc² genes were observed. These results confirmed the wide geographical variations of the Gc¹ subtypes. The new procedure set by us in the Gc classification should be useful for studies on human population genetics. (Full text will be submitted for publication to the Jap. J. Human Genet.).

〔追加〕 尾本恵市 (東大・理・人類) : Dr. Constance の方法 (薄層ポリアクリルアミドゲル等電点分画と immunofixation) を追試するため, 日本人健康成人 129 名の Gc 型を検査したところ, Gc^{1F}, Gc^{1S} の存在が確認できた. また, 稀な変異型遺伝子 Gc¹ が 1% 近い頻度で存在している可能性が示された. 表現型の分布と推定遺伝子頻度は表のとおりである.

Screening of Gc subtypes by isoelectric focusing-immunofixation among 129 healthy adult Japanese (K. Omoto & K. Miyake, 1977)

Phenotypes	Number observed (%)	Number expected
1F-1F	32 (24.81)	28.37
1F-1S	30 (23.26)	32.83
1S-1S	8 (6.20)	9.49
1F-2	27 (20.93)	30.48
1S-2	23 (17.83)	17.63
2-2	7 (5.43)	8.19
1F-J	0	0.94
1S-J	1 (0.77)	0.55
2-J	1 (0.77)	0.51
J-J	0	0.01
Total	129 (100.00)	129.00

Allele frequencies estimated

Gc^{1F} : 0.4690 ± 0.0311

Gc^{1S} : 0.2713 ± 0.0277

Gc^2 : 0.2519 ± 0.0270

Gc^J : 0.0078 ± 0.0055

$\chi^2=4.0011$, Df=4, $p>0.30$

102. **Tomotaka SHINODA** (Dept. Chem., Tokyo Metropol. Univ., Tokyo) and **Akira SHIMIZU** (Dept. Med., Osaka Univ., Osaka) : **Amino Acid Sequence of a Human Cryo-Bence-Jones Protein.**

The sequence analysis was carried out on the tryptic peptides and cyanogen bromide fragments obtained from completely reduced and S-aminoethylated lambda type Cryo-Bence-Jones Protein, NIG-48. The peptides were sequentially analysed by manual Edman degradation procedure. All the PTH-amino acids, except two, were successfully identified by high pressure liquid chromatography in silica gel system. The characteristic feature of the variable region sequence of the protein is shown in the following and is classified into a new subgroup, V₁VI:

Asn-Leu-Met-Leu-Ile-Gln-Pro-Pro-Ser-Val-Ser-Glu-Ser-Pro-Gly-Lys-Thr-Val-Thr-Met-Ser-Cys-Thr-Arg-Thr-Ser-Asp-Ser-Ile-Ala-Ser-Asn-Tyr-Val-Gln-Trp-Tyr-Arg-Gln-Arg-Pro-Gly-Gly-Ala-Pro-Thr-Thr-Leu-Ile-Tyr-Asp-Thr-Asn-Gln-Arg-Pro-Tyr-Gly-Val-Pro-Asn-Arg-Phe-Ser-Gly-Ser-Phe-Asp-Ser-Ser-Ser-Asn-Ser-Ala-Ser-Leu-Thr-Ile-Ser-Gly-Leu-Thr-Asn-Asp-Asp-Thr-Ala-Met-Tyr-Phe-Cys-Gln-Ser-Tyr-Asp-Ser-Ser-Asn-Leu- () -Val-Phe-Gly-Gly-Gly-Thr-Lys-Leu-Thr-Val-Leu-Ser-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro-Ser-Val-Thr-Leu-Phe-Pro-Pro-Ser-Ser-Glu-Glu-Leu-Gln-Ala-Asn-Lys-Ala-Thr-Val-Leu-Cys-Leu-Ile-Ser-Asp-Phe-Tyr-Pro-Gly-Ala-Val-Thr-Val-Ala-Trp-Lys-Ala-Asp-Ser-Ser-Pro-Val-Lys-Ala-Gly-Val-Glu-Thr-Thr-Thr-Pro-Ser-Lys-Glx-Ser-Asx-Asx-Lys-Tyr-Ala-Ala-Ser-Ser-Tyr-Leu-Ser-Leu-Thr-Pro-Glu-Gln-Trp-Lys-Ser-His-Arg-Ser-Tyr-Ser-Cys-Gln-Val-Thr-His-Glu-Gly-Ser-Thr-Val-Glu-Lys-Thr-Val-Ala-Pro-Thr-Glu-Cys-Ser

As to the constant region, two amino acid interchanges, tentatively referred to as Ts factor, were found in the T₁3a peptide at positions 133-134; instead of Ala-

Thr-Leu-Val-Cys- sequence in the common lambda chain, Ala-Thr-Val-Leu-Cys- sequence was demonstrated. It is not yet clear whether such interchanges are related to any new serologic factor(s) of the lambda chain.

103. 片桐 一・池田久実・板倉克明 (旭川医大・二病理)・守内順子・丸山直記・脇坂明美 (北大・一病理): ヒト B リンパ球アロ抗原と疾患との相関. M. KATAGIRI, H. IKEDA, K. ITAKURA (Dep. Path., Asahikawa Med. College, Asahikawa), J. MORIUCHI, N. MARUYAMA and A. WAKISAKA (Dep. Path., Hokkaido Univ., Sapporo): **Two HLA-linked B-cell Alloantigens Specified by Separate Loci and Their Association with Organ-specific Auto-immune Diseases.**

HLA に密接に連鎖する遺伝子 (群) にコードされる B リンパ球アロ抗原はマウスの I_a 抗原に相当するものとして免疫応答に重要な役割りを果しているものと考えられる。

このヒトのいわゆる I_a 抗原は通常細胞障害性試験を用いて検索され、現在 HLA-DR 遺伝子座に 7 個の対立遺伝子が明らかにされている。われわれは、培養 B-リンパ球細胞株から Brij 58 を用いて可溶化し部分精製した抗原と妊産婦血清あるいは腎移植患者血清との間の反応の阻止能を各人のリンパ球について radioimmunoassay で調べる方法を確立した。本法は優れた感度と定量性を有している。

この方法により HLA に連鎖する遺伝子によってコードされる 2 つの B リンパ球アロ抗原 (2075 抗原, Hon 抗原) を明らかにした。HLA-A, -B, -D に関して homozygous な細胞から得た可溶性抗原材料には、これらの Hon 抗原と 2075 抗原はおのおの別の分子として存在し、したがってそれぞれの抗原は別々な遺伝子にコードされる抗原である。2075 抗原は HLA-DR 座の DRw4 に相当する抗原とみなされ、もう一方の Hon 抗原は新しい B リンパ球アロ抗原とみなされる。これらの抗原の phenotype frequency は 2075 抗原では、32.4% (24/74), Hon 抗原では 52.7% (39/74) である。

これらの両抗原の陽性者、特に Hon 抗原陽性者は Vogt-小柳-原田病、若年性糖尿病患者に健康者にくらべ有意に高率に見出された。

104. Takehiko SASAZUKI, Setsuya NAITO,* Yoichi KOHNO, Itsuo IWAMOTO, Hidetoshi KANEOKA, Nobuo OHTA, Masako TANIMURA and Reiko HAYASE (Dept. Human Genet., Med. Res. Inst., Tokyo Med. & Dent. Univ., Tokyo; *Dept. Int. Med., Fukuoka Univ. Sch. Med., Fukuoka): **Genetic Control of Immune Response in Man. I. Association between an HLA Haplotype and Low Responsiveness to Tetanus Toxoid in Man.**

Ninety-two Japanese premedical students were given a primary intramuscular immunization with tetanus toxoid (5 Lf of alum precipitated form). The *in vitro* immune response of 1×10^5 or 2×10^5 cells to purified tetanus toxoid was tested in triplicate in 0.2 ml medium in flat bottomed microtiter trays before and two weeks after the immunization by incorporation of thymidine.

Because the amount of thymidine incorporated was distributed bimodally, it was

possible to identify, of 92 individuals 14 (15.2%) low responders and 78 (84.8%) high responders. All 92 individuals were then typed for their HLA-A and B specificities. There was no distortion in HLA antigen frequencies in this population compared with the random Japanese population. The 78 high responders did not show any association with a particular HLA specificity. Low responders, on the other hand, showed a significant association with HLA-B5. Eight (57.1%) out of 14 low responders had HLA-B5 whereas 22 (28.2%) out of 78 high responders had this specificity ($\chi^2=4.52$). Since HLA-B5 is in strong linkage disequilibrium with HLA-D HO in the Japanese population, HLA-D specificities of 12 low responders and 62 high responders were determined by the mixed lymphocyte reaction using two HLA-D HO homozygous typing cells. Of 12 low responders 7 (58.3%) had HLA-D HO whereas only 7 of 62 high responders (11.3%) had this HLA-D specificity ($\chi^2=14.50$). Thus, low responsiveness to tetanus toxoid showed stronger association with HLA-D HO than with HLA-B5.

Because HLA-D codes for the antigens which elicit the mixed lymphocyte reaction, this locus has been assumed to be comparable to the I-region of the murine H-2 complex, where immune response genes and immune suppression genes are located. The possibility exists, therefore, that the low responsiveness to tetanus toxoid in man might be controlled by a dominant immune suppression gene.

105. Masako TANIMURA, Setsuya NAITO,* Itsuo IWAMOTO, Yoichi KOHNO and Takehiko SASAZUKI (Dept. Human Genet., Med. Res. Inst., Tokyo Med. and Dent. Univ., Tokyo; *Dept. Int. Med., Fukuoka Univ. Sch. Med., Fukuoka) : Genetic Analysis of HLA-D "Region."

The major histocompatibility complex in man, the HLA gene complex, probably codes not only for histocompatibility antigens but also for immune responsiveness and control of disease susceptibility. Because HLA-D codes for antigens which stimulate mixed lymphocyte culture reaction (MLR), the HLA-D "locus" is assumed to be comparable to I "region" of the murine H-2 complex, where the genes controlling the immune responsiveness to various antigens are located.

It is possible that the HLA-D "locus" in man may, like the I "region" of the murine H-2 complex, be divisible into several subregions by using B cell alloantigens. In order to clarify the genetic structures of HLA-D "locus" we investigated the relation between HLA-D antigens and B cell alloantigens in man by comparing the data obtained from the Caucasian and the Japanese populations.

HLA-Dw1 through Dw8, which were common type in the Caucasians, were identified as DRw1 through DRw8 by B cell alloantigens (DR antigens).

DHO and DYT, the new HLA-D specificities found in the Japanese population, were identified as DRw2 and DRw4 respectively by B cell serology. Thus HLA-DHO and Dw2 were both identified as DRw2, but they were mutually strongly stimulatory in MLR indicating that they were different in HLA-D specificity. Similar HLA-DYT and Dw4 were identified as DRw4 by B cell serology, however, they were mutually strongly stimulatory in MLR. Dw2 and DHO, were thus identical in DR specificity but different in HLA-D specificity. Similar relation was also found between Dw4 and DYT.

There might be four possible explanations for these observations.

- 1) HLA-D and DR specificities might be coded for by different genes on closely linked distinct loci which might be in strong linkage disequilibrium.
- 2) The DR specificity might be coded for by a gene in the HLA-D "region," and might represent a part of the antigens responsible for determining HLA-D specificity.
- 3) The DR specificity might be exactly equivalent to HLA-D and there might be another locus, comparable to mouse "M-locus," not linked to HLA but responsible in part for stimulation in MLR.
- 4) DR might be a part of the several antigenic determinants on a single molecule coded for by single gene on the HLA-D "locus."

106. **Itsuo IWAMOTO, Yoichi KOHNO, Takehiko SASAZUKI** (Dept. Human Genet., Tokyo Med. and Dent. Univ., Tokyo), **Takehisa KANEKO and Noboru KASHIWAGI** (Dept. Transplantation, Kitasato Univ., Sagami-hara) : **HLA-D Antigens in the Japanese Population.**

The major histocompatibility complex (MHC) in man, the HLA system, probably codes not only for histocompatibility antigens but also for immune responsiveness and control of disease susceptibility. Because HLA-D codes for antigens which stimulate mixed lymphocyte culture (MLC) reaction, the HLA-D "locus" is assumed to be comparable to I "region" of the murine H-2 complex, where the genes controlling the immune responsiveness to various antigens are located.

Sasazuki *et al.* (1977) reported previously that HLA-Dw3 was not observed in the Japanese population and that linkage disequilibrium between HLA-Dw1 and Bw35, between Dw2 and Bw7, and between Dw4 and Cw3 observed in Caucasians did not occur in the Japanese population. HLA-DHO and DYT, both of which were common in the Japanese population, on the other hand, were not observed in Caucasians.

In this study we further analyzed the HLA-D antigen system in the Japanese

population. HLA-A, B and C typing was performed by the standard method using the 7th International Histocompatibility Workshop (HW) sera and local sera obtained in Japan. HLA-D typing was performed by MLC reaction using HLA-D homozygous typing cells exchanged through the 7th HW (Dw1-Dw11) and the local HLA-D homozygous typing cells found throughout Japan. The data were analyzed by the double normalization method recommended by 7th HW.

Twelve HLA-D homozygous cells were newly found in the Japanese population, which were tested for their HLA-D specificities by carrying out MLR against each other and by using them as responders in MLR against HLA-D homozygous typing cells Dw1-Dw11. They were also used as stimulators in MLR against random Japanese responder panel.

There were 4 new HLA-D specificities identified among Japanese HLA-D homozygous cells; DSa(Sa A9, B7), DHO(HO A9, B5; Ma A9, B5; HS A9, B5), DYT (YT A9, Bw54; Wa A9, Bw54; KT3 A9, Bw54; KT1 A2, B40) and DEn(En Aw19, B12). These twelve homozygous cells were not identified as any of the well characterized HLA-D specificities, Dw1-Dw11, except Sa. Sa and Dw1 failed to stimulate each other and typed Japanese responder panel identically in MLR suggesting that Sa was identical to Dw1. The gene frequencies (gf) of HLA-D antigens and linkage disequilibrium in the Japanese population are as follows.

HLA-D	Gene frequency	Linkage disequilibrium	
w1	0.124±0.028	B7	D=0.012
w2	0.039±0.017	B12	D=0.019
w3	0	—	—
w4	0.074±0.024	B15	D=0.013
w5	0.038±0.015	B40	D=0.022
w6	0.040±0.014		NT
w7	0.026±0.013	B15	D=0.012
w8	0.021±0.021		NT
w9	0.078±0.043		NT
w10	0.024±0.014		NT
w11	0	—	—
HO	0.038±0.024	B5	D=0.049
YT	0.089±0.026	Bw54	D=0.048
Total	0.636		
Blank	0.364		

In summary, there were 11 HLA-D specificities, Dw1, Dw2, Dw4 to Dw10, DHO, and DYT, identified in the Japanese population with total gf of 0.636. Dw3 and Dw11 were absent from the Japanese population. Dw1, Dw2, Dw4, Dw5 and Dw7 were in linkage disequilibrium with B7, B12, B15, B40 and B15, respectively, in the Japanese population.

107. Yoichi KOHNO, Itsuo IWAMOTO, Hidetoshi KANEOKA, Nobuo OHTA, Masako TANIMURA, Reiko HAYASE and Takehiko SASAZUKI (Dept. Human Genet., Med. Res. Inst., Tokyo Med. and Dent. Univ., Tokyo): **The Association between HLA Specificities and Autoimmune Diseases in the Japanese Population.**

Association between particular HLA specificities and certain diseases has been reported from many laboratories. Especially it was shown that many autoimmune diseases had strong association with HLA-D specificities. Because HLA-D locus in man is assumed to be comparable to the murine I region, where immune response genes (I_r-genes) and immune suppression genes (I_s-genes) are located, it has been suggested that I_r-genes or I_s-genes might play important roles in the pathogenesis of these autoimmune diseases.

In Caucasians several organ specific autoimmune diseases (Graves' disease, myasthenia gravis, juvenile onset diabetes mellitus, chronic active hepatitis, Addison's disease and coeliac disease) have strong association with HLA-B8-Dw3 haplotype which was completely absent from the Japanese population.

We have studied the association between HLA-D specificities and Japanese patients with autoimmune diseases by a mixed lymphocytes culture reaction using typing cells homozygous for HLA-DHO, DYT and Dw3. HLA-DHO and DYT are new HLA-D antigens found in the Japanese population, both of which were completely absent in the Caucasians. Twenty-one (45.7%) out of 46 Japanese patients with juvenile onset diabetes mellitus (JOD) (relative risk=4.12, $\chi^2=10.80$). There was, however, no significant distortion in the incidence of HLA-DHO in the Japanese patients with JOD. Because in Caucasians both Graves' disease and JOD were associated with HLA-Dw3, it was suggested that there might be common initiating factors for developing Graves' disease and JOD. In the Japanese population these diseases were associated with different HLA-D specificities; Graves' disease with DHO and JOD with DYT. It is, therefore, suggested that there might be two distinct genes responsible for developing Graves' disease or JOD.

It might be reasonable to expect that a chromosome which has HLA-Dw3 and

a chromosome which has DHO or DYT would have same biological function responsible for the development of Graves' disease or JOD. In order to study common factors between HLA-Dw3 and DHO or between Dw3 and DYT, the correlation between HLA-D and Ia specificities was surveyed. HLA-Dw3 was identified as DRw3, whereas HLA-DYT was identified as DRw4 and DHO as DRw2. HLA-DHO, DYT and Dw3 showed completely different Ia specificities, however, it might still be possible that a common Ia specificities exists on a second or third Ia locus in the HLA-D "region" between HLA-DHO and Dw3 or between HLA-DYT and Dw3.

108. 宝来 聡・橋本正次・徳永勝士・尾本恵市 (東大・理・人類)・十字猛夫・宮本光子(東大病院・輸血部)・中嶋八良(東医歯大・法医):家系調査による HLA-A, HLA-B, Bf, GLO-I ハプロタイプの解析. Satoshi HORAI, Masatsugu HASHIMOTO, Katsushi TOKUNAGA, Keiichi OMOTO (Dept. Anthropol., Univ. Tokyo, Tokyo), Takeo JUJI, Mitsuko MIYAMOTO (Blood Transfusion Service, Tokyo Univ. Hospital, Tokyo) and Hachiro NAKAJIMA (Dept. Forens. Med., Tokyo Med. and Dent. Univ., Tokyo): **Haplotype Analyses of HLA-A, HLA-B, Bf and GLO-I Loci from Family Data.**

ヒトの第6染色体上には、MHCのHLA抗原を支配する遺伝子があり、血清蛋白 factor B (Bf型) および赤血球酵素 glyoxalase I (GLO-I) の多型を支配する遺伝子も同染色体上にあることが知られている。千葉および東京在住の約50家系、180名の家系調査により、HLA型、Bf型、GLO型の表現型および遺伝子型を明らかにし、HLA-A座、HLA-B座、Bf座、GLO座における各人のハプロタイプを決定し、各遺伝子座間の連鎖不平衡の存否をデルタ値による解析によって検討した。家系調査より主として両親のみを抽出し、ランダム標本(N=89)とし、ハプロタイプ解析を行った。なおこの標本におけるBf型の遺伝子頻度は、 $Bf^S=0.788$, $Bf^F=0.212$, GLO型では、 $GLO^2=0.954$, $GLO^1=0.046$ であった。

HLA-A座とB座間では、ハプロタイプ頻度は、Aw24-B5, A10-B40, Aw24-B7の順に高値であり、デルタ値による解析を行うと、Aw24-B7, Aw19-B15, A10-B40に有意の連鎖不平衡が認められた。一方、Bodmerの近似式により、同じランダム標本において、抗原頻度によるハプロタイプ頻度およびデルタ値による解析を行ったところ、家系調査によって明らかにした結果とは多少の差異が観察された。HLA座とBf座間においては、HLA-A10-Bf^F, HLA-B12-Bf^Fに連鎖不平衡の傾向が見られたが、GLO座との間では、HLA座、Bf座ともに有意の連鎖不平衡は観察されなかった。

学会記事 Newsletter

日本学術会議生物科学研究連絡会ならびに遺伝学研究連絡会の報告

日本学術会議第 11 期第 1 回生物科学研究連絡会ならびにこれに所属する遺伝学研究連絡会が昭和 53 年 6 月 16 日に開かれた。遺伝学研究連絡会の委員長には田島弥太郎氏、幹事には飯野徹雄氏が再選された。今期の活動の一つとして「医学教育における遺伝学」の問題をとりあげるようになった。また、生物科学研究連絡会は、従来から存在する微生物学、動物学、植物学、遺伝学、環境生物学、細胞生物学の 6 つの研究連絡会に、新たにプラスミッド研究連絡会を加えることを決定した。

(岡島道夫)

第 12 回 国際遺伝学会議 (東京 1968 年) の Proceedings の頒布について

このたび上記 Proceedings Vol. 1, 2, 3 の残部を 1 組 5,000 円 (送料込) で頒布することになりました。希望される方は遺伝学普及会にお申込み下さい。

Vol. 1: 一般講演要旨 (354 頁)

Vol. 2: 小シンポジウム, 科学展示説明 (369 頁)

Vol. 3: 会議記録, 招待講演, プログラム, 参加者名簿 (519 頁)

財団法人 遺伝学普及会

〒411 三島市谷田 1,111 国立遺伝学研究所内