

## Klinefelter 症候群にかんする臨床的研究

## II. Xg 式血液型検査による X 染色体不分離現象の解析

京都大学医学部泌尿器科学教室

小 松 洋 輔  
友 吉 唯 夫  
吉 田 修

## CLINICAL STUDIES ON KLINEFELTER'S SYNDROME

II. ANALYSIS OF NON-DISJUNCTION OF X CHROMOSOME  
BY MEANS OF Xg BLOOD GROUP TEST

Yosuke KOMATSU, Tadao TOMOYOSHI and Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University*

The origin of an additional X chromosome in XXY Klinefelter's syndrome was investigated by Xg blood group as a marker. Five patients and their parents received the test for this blood group.

One out of five families showed father Xg (a+), mother Xg (a-) and son Xg (a+), suggesting X chromosome non-disjunction at the first meiosis in spermatogenesis. The sex chromosome of this patient could be described as  $X^P X^M Y$ , and the reports of such are still few. It is interesting that the patients with this type of chromosome anomaly usually have young fathers at their birth.

## はじめに

XXY 型 Klinefelter 症候群は両親のいずれかの配偶子形成過程,あるいは接合体の初期分裂における X 染色体不分離現象によって発生すると考えられる。過剰 X 染色体の由来を知ることによって,不分離現象が生じた過程を明らかにすることが可能である。

当初,この目的に X 染色体上に座位する色盲遺伝子が標識として用いられた<sup>1,2)</sup>。その後, Mann<sup>3)</sup>によって, X 染色体上に座位する血液型抗原 Xg<sup>a</sup>が発見され,ヒトの性染色体の不分離現象の研究に有用な手段となった。Xg 式血液型が XXY 型 Klinefelter 症候群の X 染色体不分離の解析に応用されたのは 1963 年 Frøland<sup>4)</sup>によるものが最初であり,父の精子形成過程における不分離現象の結果生じた症例が記載された。

本邦では抗血清の入手がむずかしいためか, Klinefelter 症候群に Xg 式血液型検査がおこなわれた報告

に接しない。われわれは 5 例の XXY 型 Klinefelter 症候群と,その両親について, Xg 式血液型検査をおこなったところ, 1 例に過剰 X 染色体の由来を明らかにすることができた。

## 対象と方法

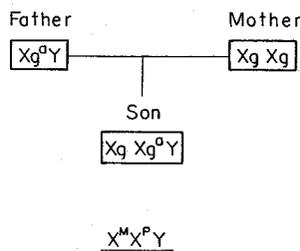
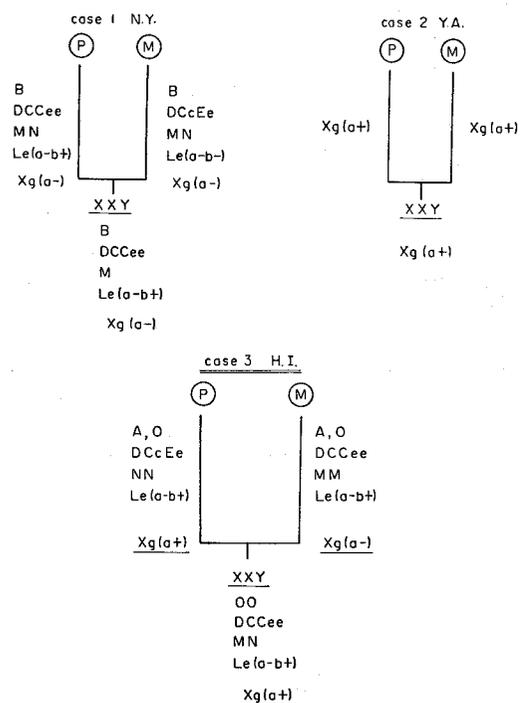
対象は不妊あるいは類官宦症状を主訴として来院した Klinefelter 症候群の 5 例である (Table 1)。末梢血による核型は全例とも 47, XXY である。Xg 式血液型検査は京都府赤十字血液センターにおいておこなった。ABO 式, MN 式, Rh 式, Lewis 式の常染色体性血液型をあわせて検査し,親子関係を確認した。

## 成 績

5 症例とその両親についての Xg 式血液型および常染色体性血液型を Fig. 1 に示した。Klinefelter 症候群の 4 例は Xg (a+), 1 例は Xg (a-) であっ

Table 1. Data on patients with Klinefelter's syndrome.

Case	Age	Paternal age at birth	Maternal age at birth	Birth rank	Karyotype
1. N. Y.	34	47	37	8/8	47, XXY
2. Y. A.	30	39	29	4/6	47, XXY
3. H. I.	34	26	24	3/9	47, XXY
4. Y. I.	19	33	30	1/2	47, XXY
5. M. N.	27	23	23	1/4	47, XXY



X<sup>M</sup> : maternal origin of the X chromosome  
X<sup>P</sup> : paternal origin of the X chromosome

Fig. 2. Xg genotype of H. I. family.

形成過程の第一成熟分裂において、X染色体の不分離現象がおきた結果、XY という2個の性染色体をもった精子が生じ、これが母のX染色体1個をもつ正常の卵子と接合して、性染色体構成XXYの息子が生まれたと考えられる (Fig. 3).

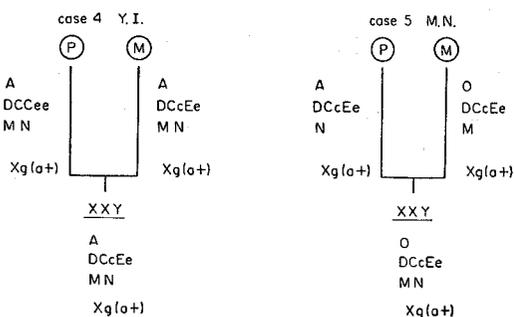
他の4例は、両親、息子とも Xg<sup>a</sup> にかんする表現型が同じであり、過剰X染色体の由来を明らかにできなかった。

考 察

Xg 式血液型は他の血液型が常染色体上に、その支配遺伝子が座位するのに対して、X染色体上に Xg<sup>a</sup> 抗原を支配する遺伝子 Xg<sup>a</sup> がある特異な血液型である。抗 Xg<sup>a</sup> 抗体による凝集反応によって、Xg (a+) と Xg (a-) の2型に分けられる。Xg<sup>a</sup> 遺伝子は Xg 遺伝子に対して完全に優性である。Xg 遺伝子も抗原をつくっていると推定されるが、対応する抗体は発見されていない<sup>5-8)</sup>。

Xg<sup>a</sup> 遺伝子はX染色体上の短腕にあり、Gerald ら<sup>9)</sup>によれば、Fig. 4 のように短腕上に配列していると考えられている。

Nakajima<sup>10)</sup> は日本人98名 (男47, 女51) について Xg 式血液型分布を調べ、Xg<sup>a</sup> 遺伝子頻度は0.643, Xg (a+) の表現型頻度は男子59.6%, 女子87.2%と報告した。日本人の Xg<sup>a</sup> 遺伝子頻度は白人 (イギリス) 0.661<sup>8)</sup> にほぼ等しく、黒人の0.550<sup>11)</sup>, 中国人の



(P) : Pater (M) : Mater

Fig. 1

た。case 3 は息子と父が Xg (a+)、母は Xg (a-) であった。したがって Xg<sup>a</sup> にかんする遺伝子型は父は Xg<sup>a</sup>Y、母は XgXg であり、息子は Xg<sup>a</sup>XgY であると考えられた (Fig. 2)。すなわち、息子は父から Xg<sup>a</sup> 遺伝子をうけたと考えられる。これは父の精子

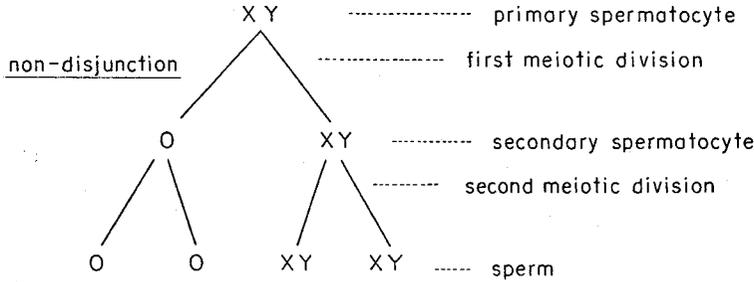
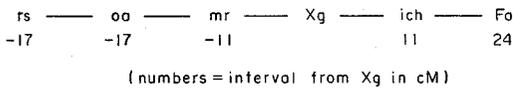


Fig. 3



rs : retinoschisis  
 oa : ocular albinism  
 mr : mental retardation  
 ich : ichthyosis  
 Fo : Fabry's disease

(cited from Gerald et al.<sup>9)</sup>)

Fig. 4. Tentative map of ? Xp (short arm of X chromosome)

0.46<sup>12)</sup>より高い。表現型頻度には各人種とも著明な性差があり、女子の Xg (a+) の頻度が男子より高い<sup>8, 10-12)</sup>。

Klinefelter 症候群における Xg (a+) の表現型頻度は Race ら<sup>13)</sup> が 252 例の XXY 型について集計しているが、その頻度は 82.5% であった。これは北ヨーロッパ白人の Xg (a+) 表現型頻度の男子 65.9%、女子 88.4% に比べると、女子に近い分布がみられる。いっぽう XO 型 Turner 症候群では Xg (a+) の頻度は男子の分布に近いといわれる<sup>9)</sup>。

Xg 式血液型を標識として、XXY の過剰 X 染色体の由来が父か、母かを明らかにできる場合は限られている。Race ら<sup>13)</sup> は由来を明らかにできる症例は全体の 1/9 ぐらいであろうと推定した。

両親および Klinefelter 症候群の息子の Xg 式血液型が次の組み合わせになった場合に過剰 X 染色体の由来を知ることが可能である (Fig. 5)。

A) 父 Xg (a+), 母 Xg (a-), 息子 Xg (a+)  
 Xg<sup>a</sup> にかんして、父は Xg<sup>a</sup>Y, 母は XgXg, 息子は Xg<sup>a</sup>XgY の遺伝子型であるから、息子の過剰 X の由来は父であることがわかる。しかも、X 染色体不分離現象は父の精子形成過程の第一成熟分裂に起こった場合しか考えられない。

B) 父 Xg (a+), 母 Xg (a-), 息子 Xg (a-)  
 遺伝子型は父 Xg<sup>a</sup>Y, 母 XgXg, 息子は XgXgY となるから、息子の 2 個の X はともに、母に由来したことになる。

C) 父 Xg (a+), 母 Xg (a+), 息子 Xg (a-)  
 父は Xg<sup>a</sup>Y であり、母が Xg<sup>a</sup>Xg のヘテロ接合体で、息子が XgXgY であると考えられる。したがって、この場合も息子の X 染色体は父由来ではなく、母に由来したものである。

B) および C) の場合は不分離現象の生じた過程は A) のように一つではなく、三つの可能性が考えられる。その一つは正常 XY 接合体の初期分割における不分離である。第二の可能性は卵子形成過程の第二成熟分裂における不分離であり、さらには第一成熟分裂における不分離である。ただし、C) ではこの場合、Xg<sup>a</sup> 遺伝子座と動原体との乗り換えをともなった不分離である。

Race ら<sup>13)</sup> は文献例および自家症例の集計をおこなっているが、これによれば XXY 型 Klinefelter 症候群の両親に Xg 式血液型が調べられた 87 例では過剰 X の由来が明らかになったのは 10 例 (11.5%) にすぎ

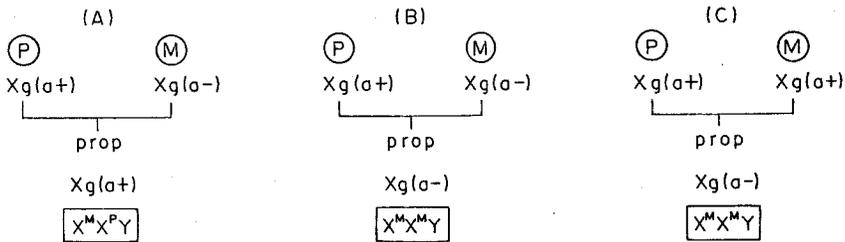


Fig. 5

ない。うち、父由来は3例、母由来は7例である。片親しか調べられなかった41例では5例(12.2%)で明らかにされ、父由来は2例、母由来は3例となっている。両者を合計した128例中、父由来5例、母由来10例の計15例(11.7%)にのみ過剰X染色体の由来が明らかになったことになる。Xg式血液型を標識として用いても、過剰Xの由来を知り得る機会はけっして多くないことがわかる。

Raceら<sup>13)</sup>はこれらの資料にもとづいて推定をおこない、XXY型Klinefelter症候群の40%は父に、60%は母に過剰X染色体が由来するとした。

われわれは5例のKlinefelter症候群と、その両親にXg式血液型を調べ、そのうち1例に過剰X染色体の由来が父であることが明らかにできた。われわれの成績は少数例で、たまたま発見できたものであろう。日本人のXg<sup>a</sup>遺伝子頻度は白人とほぼ等しいことから、発見の頻度もこれに準ずるものと考えられる。

X<sup>p</sup>X<sup>M</sup>Y型Klinefelter症候群の出生時父年齢平均はFerguson-Smithら<sup>14)</sup>の28.5歳(2例)、Frølandら<sup>15)</sup>の31.5歳(4例)、Borgaonkarら<sup>16)</sup>の25歳(1例)が報告されている。

Frølandらの31.5歳はX<sup>M</sup>X<sup>M</sup>Y型の父年齢33.8歳より若く、より一般集団の平均父年齢に近いことが指摘された。自験例のX<sup>p</sup>X<sup>M</sup>Y型の出生時父年齢は26歳であり、若い父である。少数例の報告であるが、これらの事実は精子形成過程における不分離現象は年齢とは無関係であることを示唆しているのではなかろうか。自験例の父は若年より糖尿病があったといわれるが、不分離現象との因果的關係は、もちろん明らかではない。

染色体不分離現象をおこす原因は現在なお明らかではないが、母側ではその要因の一つに高齢が挙げられている。しかし父側については不分離現象をおこしやすい条件すら、手がかりが得られていない。X<sup>p</sup>X<sup>M</sup>Y型Klinefelter症候群は父の不分離現象の要因の解明に手がかりを与える格好のモデルである。さらに多くの症例の集積が望まれる。

### おわりに

XXY Klinefelter 症候群5例とその両親について、Xg式血液型を標識として、過剰X染色体の由来を調べた。その結果、1例は父Xg(a+)、母Xg(a-)、息子Xg(a+)で、父の精子形成過程の第一成熟分裂でX染色体不分離現象がおこったと考えられた。すなわち、X<sup>p</sup>X<sup>M</sup>Yと表記される型で、文献的にも、かかる症例の報告はまだ少数であるが、出生時父年齢が

比較的若いことが共通しており、注目された。

本研究にご援助いただいた 本学法医学教室 上田政雄教授、同放射能基礎医学教室 土井田幸郎講師、京都府日赤血液センター 佐治博夫課長に深謝する。本論文の要旨は第62回日本不妊学会関西支部集談会で報告した。

### 文 献

- 1) Nowakowski, H., Lenz, W. und Parada, J.: Diskrepanz zwischen Chromatinbefund und genetischem Geschlecht beim Klinefelter-syndrome. *Acta Endocrinol.*, **30**: 296, 1959.
- 2) Stern, C.: Colour-blindness in Klinefelter's syndrome. *Nature*, **183**: 1452, 1959.
- 3) Mann, J. D., Cahán, A., Gelf, A. G., Fisher, N., Hamper, J., Tippet, P., Sanger, R. and Race, R. R.: A sex-linked blood group. *Lancet*, **1**: 8, 1962.
- 4) Frøland, A., Johnsen, S. G., Andresen, P., Dein, E., Sanger, R. and Race, R. R.: Non-disjunction and XXY men. *Lancet*, **2**: 1121, 1963.
- 5) 古畑種基: 血液型学, 第2版, P.230, 1966, 医学書院, 東京.
- 6) 中嶋八良: ABO, MNSs, Rh 以外の血液型. 医学のあゆみ, **68**: 616, 1969.
- 7) 古川 研: 免疫遺伝学—血液型. 医学のあゆみ, **73**: 447, 1970.
- 8) Race, R. R. and Sanger, R.: The X-linked blood group system Xg. *Acta haemat.*, **31**: 205, 1964.
- 9) Gerald, P. S., and Brown, J. A.: Report of the committee on the genetic constitution of the X chromosome. *Cytogenetics*, **13**: 29, 1974.
- 10) Nakajima, H.: The Rh, MNSs, Duffy and Xg blood group frequencies in Japanese. — further tests on unrelated people— *J. Anthrop. Soc. Nippon*, **79**: 178, 1971.
- 11) Gavin, J., Tippet, P., Sanger, R. and Race, R. R.: The Xg blood groups of Negroes. *Nature*, **200**: 82, 1963.
- 12) Wong, H. B., Noades, J., Gavin, J. and Race, R. R.: Xg blood groups of Chinese. *Nature*, **204**: 1002, 1964.
- 13) Race, R. R. and Sanger, R.: Xg and sex-chromosome abnormalities. *Brit. med. Bull.*,

- 25: 99, 1969.
- 14) Ferguson-Smith, M. A., Mack, W. S., Ellis, P. M., Dickson, M., Sanger, R. and Race, R. R.: Parental age and the source of the X chromosomes in XXY Klinefelter's syndrome. *Lancet*, **1**: 46, 1964.
- 15) Frøland, A., Sanger, R. and Race, R. R.: Xg blood groups of 78 patients with Klinefelter's syndrome and of some of their parents. *J. med. Genet.*, **5**: 161, 1968.
- 16) Borgaonkar, D.S. and Mules, E.: Comments on patients with sex chromosome aneuploidy: dermatoglyphs, parental age, Xg blood group. *J. med. Genet.*, **7**: 345, 1970.

(1975年3月1日迅速掲載受付)