

第69回 日本産科婦人科学会 学術講演会
2017年4月13日 専攻医教育プログラム1

産婦人科と遺伝学

広島大学病院 産婦人科/遺伝子診療部
兵頭麻希

ヒトの染色体

生物の形質は遺伝子によって決まる！

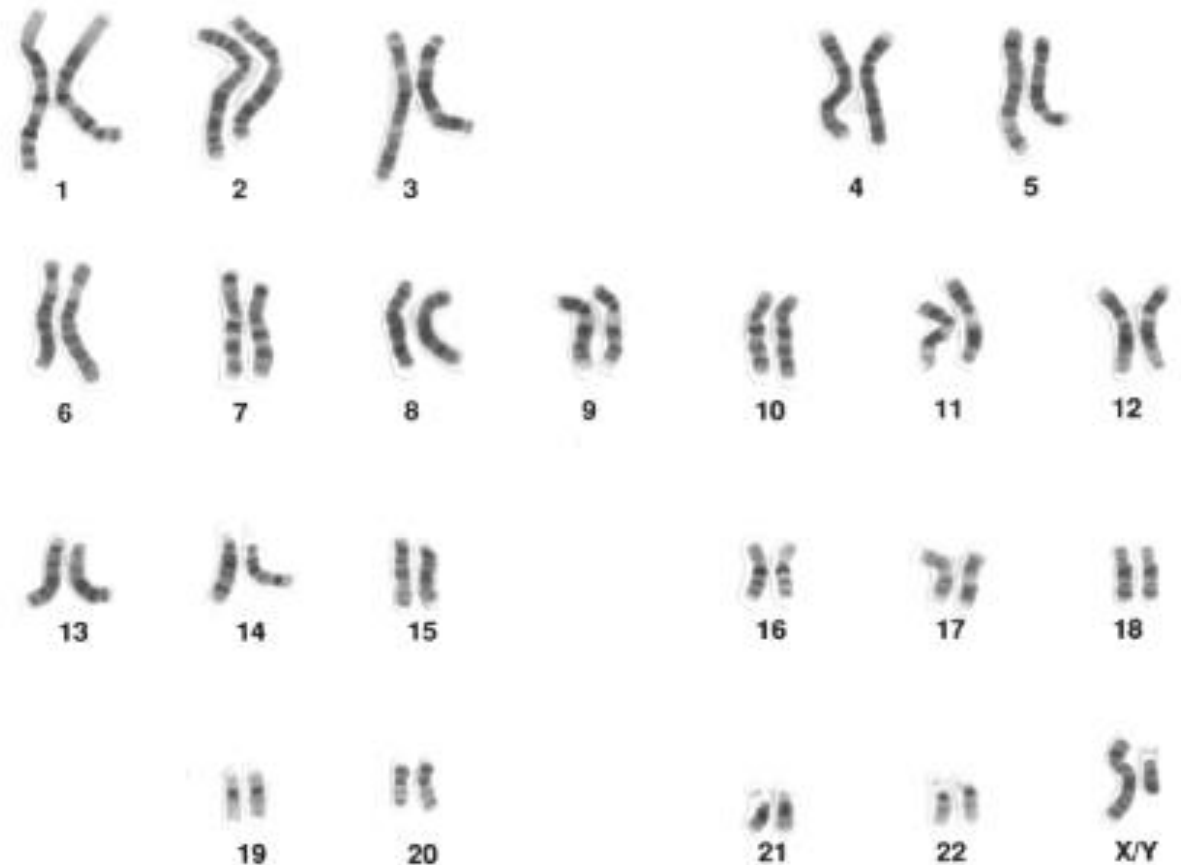
常染色体; 22対(44本)

性染色体; X、Y(2本)

計 46本

男性; 46, XY

女性; 46, XX



産婦人科でよく知られている疾患の 遺伝学的異常

■胎盤

全胞状奇胎：雄核発生(多くは46, XX、稀に46, XY)

部分胞状奇胎：三倍体(69, XXYなど)

- * 過剰染色体セットが

母由来か父由来かにより表現型が異なる

胎盤限局性モザイク Confined placental mosaicism (CPM)

- * FGRの原因の10～20%を占める

- * トリソミーレスキューにより生じると考えられる

- * 胎児、付属物に片親性ダイソミー Uniparental disomy (UPD)を生じることがある

■胎児：様々な染色体異常、単一遺伝子疾患など

■婦人科疾患

卵巣奇形腫：雌核発生(46, XX)

「遺 伝」とは・・

「遺伝性疾患」とは・・・

genetic disorder

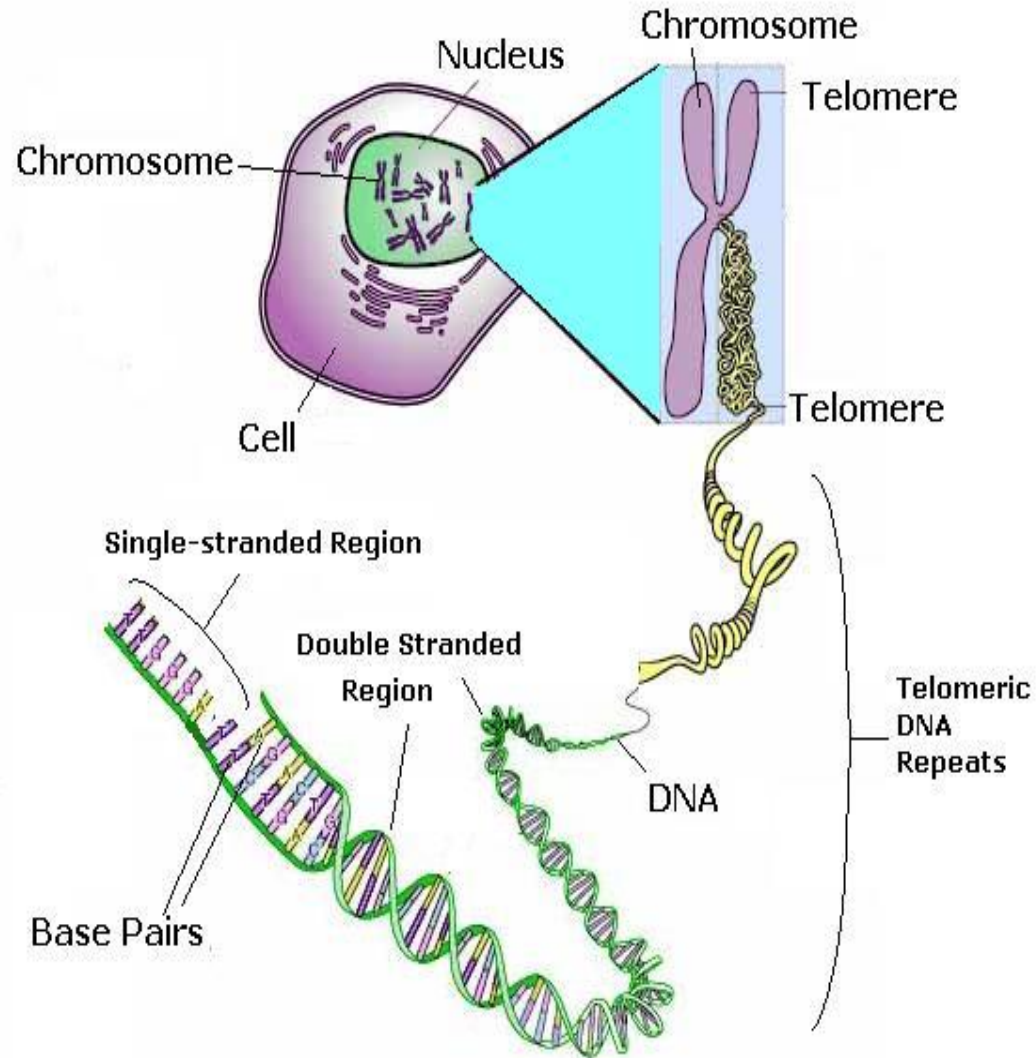
≠

inheritance disease

(≡ hereditary disease

≡ familial disease)

細胞～核～染色体～DNA



染色体レベルの異常

- ・数の異常
- ・構造の異常
- ・UPDなど

DNAの塩基の変異

- ・点変異、欠失、重複、挿入



遺伝子レベルの異常

- ・ミスセンス変異
- ・ナンセンス変異
- ・フレームシフト変異

エピゲノム変異

遺伝学的検査 と 遺伝カウンセリング

日本医学会

**「医療における遺伝学的検査・診断に
関するガイドライン」**

2011 年2月

- 1) すでに発症している患者の診断を目的として行われる
遺伝学的検査
- 2) 非発症保因者診断, 発症前診断, 出生前診断を目的
に行われる遺伝学的検査
- 3) 未成年者など同意能力がない者を対象とする遺伝学
的検査
- 4) 薬理遺伝学的検査
- 5) 多因子疾患の遺伝学的検査(易罹患性診断)

遺伝子関連検査の分類と定義

1) 病原体遺伝子検査(病原体核酸検査)

ヒトに感染症を引き起こす外来性の病原体(ウイルス, 細菌等微生物)の核酸(DNA あるいはRNA)を検出・解析する検査

2) ヒト体細胞遺伝子検査

癌細胞特有の遺伝子の構造異常等を検出する遺伝子検査および遺伝子発現解析等, 疾患病変部・組織に局限し, 病状とともに変化し得る一時的な遺伝子情報を明らかにする検査

3) ヒト遺伝学的検査

単一遺伝子疾患, 多因子疾患, 薬物等の効果・副作用・代謝, 個人識別に関わる遺伝学的検査等, ゲノムおよびミトコンドリア内の原則的に生涯変化しない, その個体が生来的に保有する遺伝学的情報(生殖細胞系列の遺伝子解析より明らかにされる情報)を明らかにする検査

遺伝学的検査・診断を実施する際に考慮すべき 遺伝情報の特性

- 生涯変化しないこと.
- 血縁者間で一部共有されていること.
- 血縁関係にある親族の遺伝型や表現型が比較的正確な確率で予測できること.
- 非発症保因者(将来的に発症する可能性はほとんどないが, 遺伝子変異を有しており, その変異を次世代に伝える可能性のある者)の診断ができる場合があること.
- 発症する前に将来の発症をほぼ確実に予測することができる場合があること.
- 出生前診断に利用できる場合があること.
- 不適切に扱われた場合には, 被検者および被検者の血縁者に社会的不利益がもたらされる可能性があること.

表1. 遺伝学的検査実施時に考慮される説明事項の例

- 1) 疾患名: 遺伝学的検査の目的となる疾患名・病態名
- 2) 疫学的事項: 有病率, 罹患率, 性比, 人種差など
- 3) 病態生理: 既知もしくは推測される分子遺伝学的発症機序, 不明であればその旨の説明
- 4) 疾患説明: 症状, 発症年齢, 合併症, 生命予後などの正確な自然歴
- 5) 治療法: 治療法・予防法・早期診断治療法の有無, 効果, 限界, 副作用など

6) 遺伝学的事項:

- ・遺伝形式: 確定もしくは推定される遺伝形式
- ・浸透率, 新規突然変異率, 性腺モザイク等により生じる確率
- ・再発(確)率: 同胞ならびに子の再発(確)率(理論的確率と経験的確率)
- ・遺伝学的影響: 血縁者が罹患する可能性, もしくは非発症保因者である可能性の有無

7) 遺伝学的検査:

- ・遺伝学的検査の目的(発症者における遺伝学検査の意義), 検査の対象となる遺伝子の名称や性質など
- ・遺伝学的検査の方法: 検体の採取法, 遺伝子解析技術など
- ・遺伝学的検査により診断が確定する確率: 検査精度や検査法による検出率の差など
- ・遺伝学的検査によりさらに詳しくわかること: 遺伝型と表現型の関係

- ・遺伝学的検査結果の開示法: 結果開示の方法やその対象者
 - ・発症者の遺伝学検査の情報に基づいた、血縁者の非発症保因者診断、発症前診断、出生前診断の可能性、その概要と意義
- 8) **社会資源に関する情報:** 医療費補助制度、社会福祉制度、患者支援団体情報など
- 9) **遺伝カウンセリングの提供について**
- 10) **遺伝情報の特性:**
- ・遺伝学的情報が血縁者間で一部共有されていること.
 - ・発症者の確定診断の目的で行われる遺伝学的検査においても、得られた個人の遺伝学的情報が血縁者のために有用である可能性があるときは、積極的に血縁者への開示を考慮すべきであること
- 11) **被検者の権利:**
- ・検査を受けること、受けないこと、あるいは検査の中断を申し出ることについては自由であり、結果の開示を拒否することも可能であること
 - ・検査拒否、中断の申し出、結果の開示拒否を行っても、以後の医療に不利益を受けないこと
 - ・検査前後に被検者が取りうる選択肢が提示され、選択肢ごとのメリット・デメリットが平易に説明されること

(注:ここに掲げた事項は、これらすべてを遺伝学的検査実施前に説明しなければならないということではなく、被検者の理解や疾患の特性に応じた説明を行う際の参考として例示したものである。)

遺伝カウンセリングの定義 (米国人類遺伝学会1975)

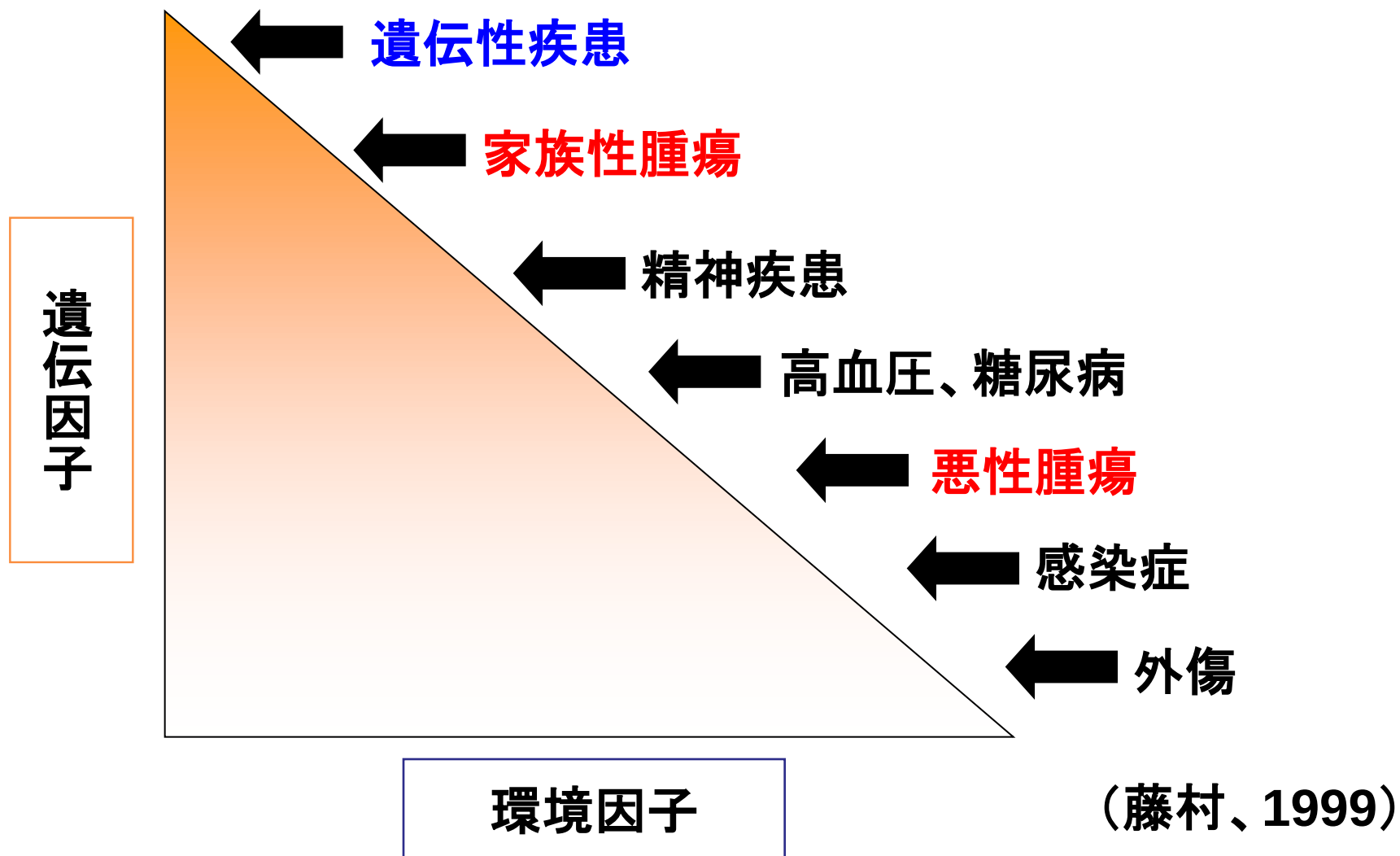
遺伝カウンセリングとは、ある家系の遺伝性疾患の発症や発症のリスクに関連した人間的問題を扱うコミュニケーションの過程である。この過程には、適切な訓練を受けた1人以上の人間が当事者や家族に以下の援助を行うことが含まれる。

- 1) 診断、疾患のおおよその経過、実施可能な治療法などの医学的事実を理解すること
- 2) その疾患に関与している遺伝様式、および特定の血縁者に再発するリスクを正しく評価すること
- 3) 再発のリスクに対応する為のいくつかの選択肢を理解すること
- 4) リスクとその家族の最終目標、その家族の倫理的・宗教的価値基準などを考慮したうえで、適切と思われる一連の方策を選択できるようにし、その決断にしたがって、実行できるようにすること
- 5) 患者またはリスクのある家族に対して実行可能で最もよい調整を行うこと

産婦人科領域における 遺伝相談 = 遺伝カウンセリング ≠ *Informed consent*

- 1) 周産期：児の先天異常と出生前診断
- 2) 腫瘍：家族性腫瘍、薬剤遺伝子検査
- 3) 生殖：不妊症、不育症
- 4) 女性のヘルスケア
：性分化異常、月経異常を来たす先天性疾患

遺伝について



- 正確な家系図の作成

- 遺伝形式、リスク評価、血縁者間での影響

- 正確な診断

- 遺伝因子（遺伝子異常 or 染色体異常 or その他）

- または 環境因子

- 家系内での再発危険率の予測

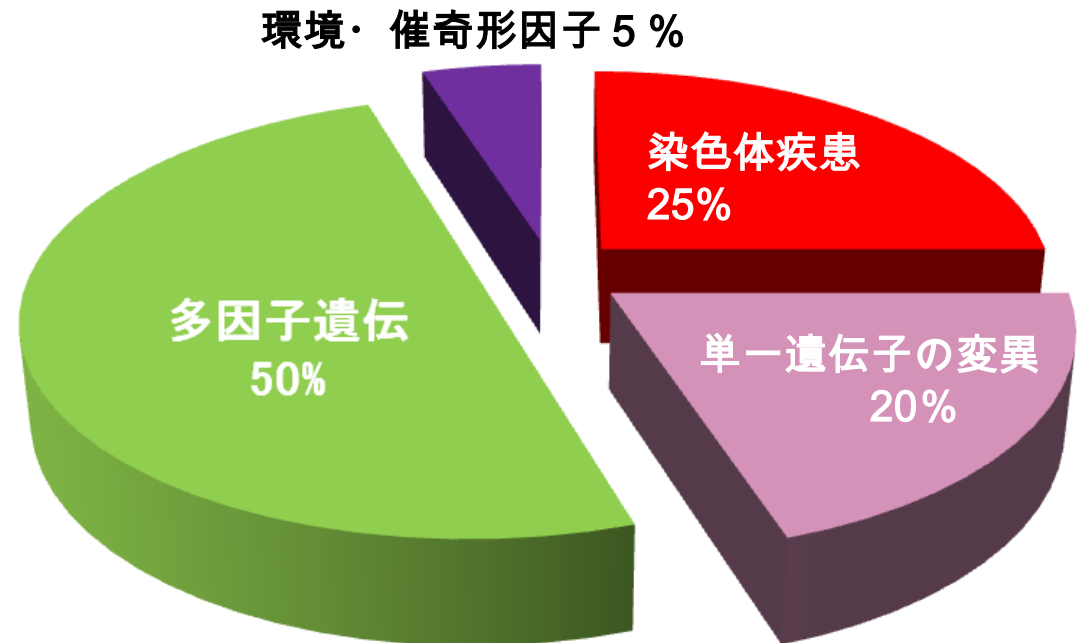
- : 理論的再発率と経験的再発率

先天性疾患と染色体疾患

NIPTコンソーシアム説明用資料より

「先天性疾患は、出生児の3.0～5.0%にみられます！」

先天異常症の原因内訳



出生前診断とは

妊娠中に胎児が何かの疾患に罹患していると思われる場合や、胎児の異常はあきらかでないが、何らかの理由で胎児が疾患を有する可能性が高くなっていると考えられる場合に、その正確な病態を知る目的で検査を行うことが基本的な出生前検査、診断の概念である。

日本産科婦人科学会

先天異常と出生前遺伝カウンセリング

先天異常の正確な診断＝原因検索、鑑別診断

遺伝因子(遺伝学的異常)は？

環境因子(感染症、催奇形因子など)は？

→次子妊娠への再発率の予測、予防などに役立つ

統計学的および医学的なリスク評価

疾患の予後・転帰の推定、治療方法

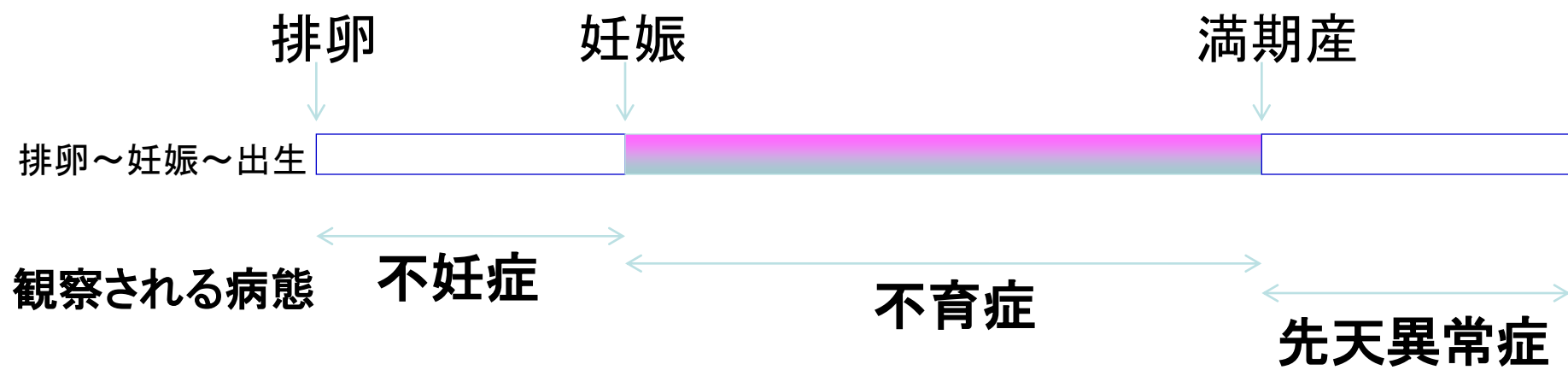
母体の妊娠管理、出生後までの心理社会的支援

出生後の児のfollow or グリーフケア

次子妊娠までのfollow

次子妊娠時の出生前診断

不妊症・不育症・先天異常児の出生と染色体異常の関係



一般にこれらは全く別の病態と思われがちだが
染色体異常が原因の場合は・・・



染色体異常の及ぼす程度の差により、
不妊症，不育症，先天異常児となる。

出生前診断に関するガイドライン

狭義の出生前診断:絨毛採取、羊水穿刺など侵襲的な出生前診断では下記のような妊娠について考慮される。

- 1) 高齢妊娠
- 2) 夫婦のいずれかが染色体異常の保因者
- 3) 染色体異常児分娩の既往
- 4) 妊婦が重篤なX連鎖遺伝病の保因者(ヘテロ接合体)
- 5) 夫婦のいずれもが重篤な常染色体劣性遺伝病の保因者(ヘテロ接合体)
- 6) 夫婦のいずれかが重篤な常染色体優性遺伝病のヘテロ接合体
- 7) その他、重篤な胎児異常のおそれのある場合

出生前診断を目的に行われる遺伝学的検査

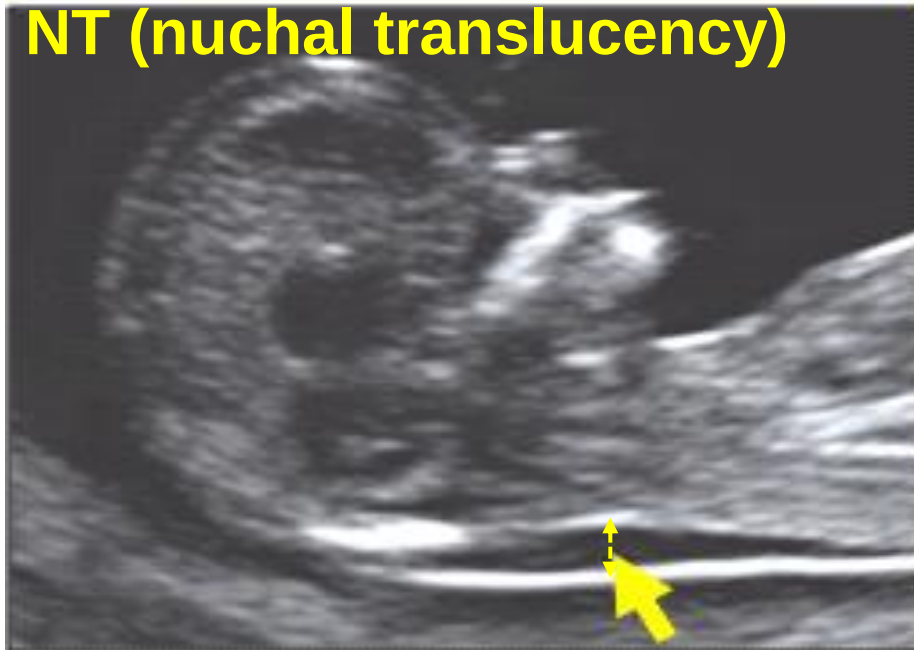
出生前診断には、広義には羊水、絨毛、その他の胎児試料などを用いた細胞遺伝学的、遺伝生化学的、分子遺伝学的、細胞・病理学的方法、着床前診断、および超音波検査などを用いた画像診断的方法などがある。

出生前診断には、医学的にも社会的および倫理的にも留意すべき多くの課題があることから、**親の妊娠・出産・その後の育児体験に多大なインパクトを与える**ことから、検査、診断を行う場合は日本産科婦人科学会等の見解を遵守し、適宜**遺伝カウンセリング＜配慮ある情報提供とケア＞**を行った上で実施する。

超音波検査による妊娠初期出生前診断



NT (nuchal translucency)



胎児超音波計測資格



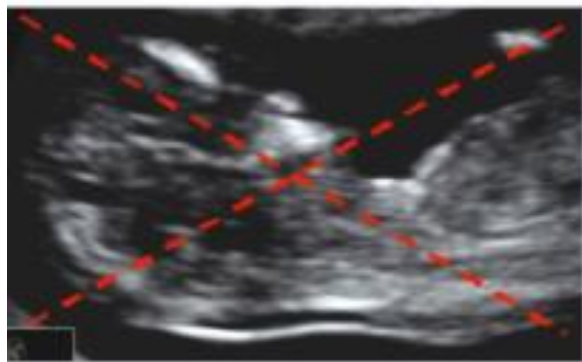
Fetal Medicine Foundation (FMF)
<http://www.fetalmedicine.com/>



Nuchal Translucency Quality
Review (NTQR)
<https://www.ntqr.org/SM/>

正確なNT計測

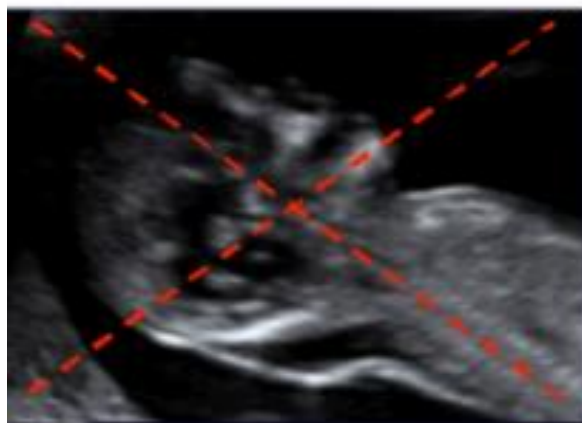
① 測定時期: CRL=45~84mm (11w0d~13w6d)



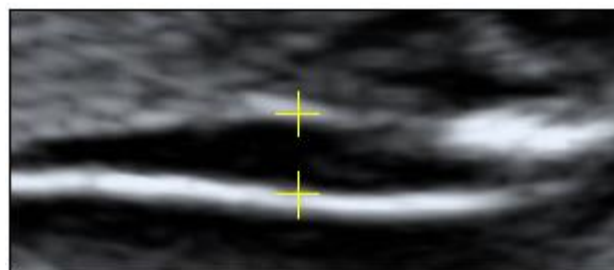
② 断層面
True mid-sagittal
section



③ 拡大率
Magnification



④ 胎児の姿勢
Neutral
fetal position



⑤ エコ輝度: 皮膚が最も薄く線状となる状態まで下げる

⑥ +カーソルで最大透過部のon to onを計測

様々な胎児超音波 ソフトマーカー

脈絡叢のう胞 (Choroid plexus cyst)

鼻骨 (Nasal bone)

顔面角 (Facial angle)

後頸部の肥厚・襞 (Nuchal fold)

心室内高輝度エコー (Cardiac echogenic focus)

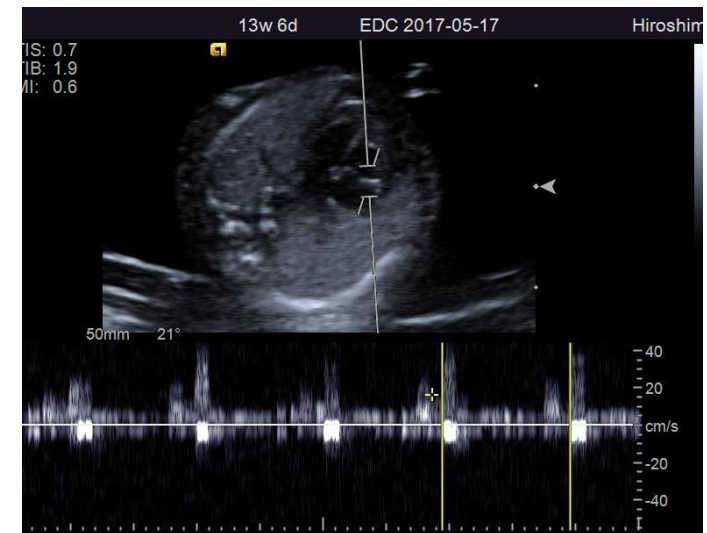
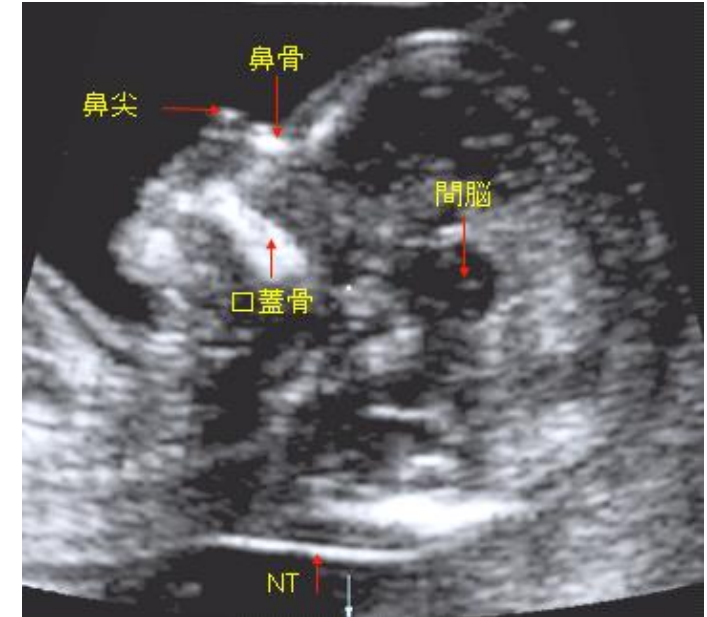
FHR

エコー源性腸管 (Hyperechoic bowel)

腎盂拡大 (Renal pyelectasis)

静脈管 (Ductus venosus) 血流

三尖弁 (Tricuspid) 血流



胎児染色体疾患の出生前検査の比較

NIPTコンソーシアム説明用資料より

	超音波マーカー検査 (NTなど)	クアトロ検査	母体血中胎児染色体検査	絨毛検査	羊水検査
非確定的検査/確定検査	非確定的検査			確定検査	
実施時期	11-13週	15-18週	10-22週	11-15週	15週以降
対象疾患	ダウン症候群 18/13トリソミー	ダウン症候群 18トリソミー 開放性二分脊椎	ダウン症候群 18/13トリソミー	染色体疾患全般 (感度99.1%)	染色体疾患全般 (感度99.7%)
ダウン症感度	80-85%	80-85%	99.1%	99.9%	99.9%
検査の安全性	非侵襲的	非侵襲的	非侵襲的	流産率約1% 腹部に穿刺	流産率約0.3% 腹部に穿刺
特徴	ダウン症候群の80%以上を検出 クアトロテスト受検者の陰性的中率は99.98%		母児に無侵襲	確定診断	
			ダウン症の検出率が高く 偽陰性が少ない (0.1%以下) 陰性的中率99.99%	早期からの診断可能	妊娠15週以降に施行
限界	偽陽性率が高い(5%程度)		羊水検査でわかる染色体疾患の 2/3程度の異常しか検出できない (羊水検査でのFISH法での診断と同様) 胎盤性モザイクの検出	侵襲性(腹部に穿刺) 流産・破水・出血・母体損傷などの副作用リスク	
				胎盤性モザイクの検出	
検査費用 (施設で異なる)	14,000円	21,000円	210,000円	112,500円	112,500円

染色体異常症の診療のまとめ

- 1) リスク評価 = 専門施設への受診や各種検査の必要性の検討
母体年齢 … 統計学的評価
超音波ソフトマーカー、母体血清マーカー … 臨床的評価
コンバインド検査 (First trimester screening)、NIPT
- 2) 表現型 <合併症の有無> = 臨床診断
超音波による形態異常スクリーニング
- 3) 染色体核型 = 確定診断
絨毛検査、羊水検査
- 4) 疾患の重症度・予後 = 方針決定
上記診断に基づき治療について検討

疾患・病態や遺伝型を
人の多様性として理解し、
その多様性と独自性を
尊重することが重要！

家族性腫瘍の遺伝カウンセリング

① 正確なリスク評価と情報提供

- 発症者での再発リスク
- 家族への遺伝のリスク・発症リスク
- 未発症者の将来の発症リスク

→ 遺伝性かどうかの正確な評価が必要

家系図・発症年齢・現病歴

＋ 遺伝子検査

② 治療への意思決定の支援

③ 予防・早期発見に関する適切な指導

遺伝性乳がん卵巣がん症候群

Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC)

Angelina Jolie



発端者：確定診断

非発症者：保因者診断/発症前診断

再発リスクや発症リスクの評価

BRCA1・2変異陽性ならハイリスク



リスク低減手術および治療・予防

- 1) 予防的乳房切除術
- 2) 予防的卵巣摘出術
- 3) PARP阻害剤による
化学療法
- 4) リスク別の検診制度

HBOCの特徴

- 若年（40歳以下）での乳がんの発症
- 卵巣がんの発症
- 複数回の原発性乳がん（同側・両側）
- 乳がんと卵巣がんの重複発症（異時性・同時性）
- 男性乳がん
- 乳がん、卵巣がんの家族歴

いずれか1つでも満たす場合には、遺伝性の可能性を考慮する

➡ 一般外来での拾い上げ：一次相談

家族性腫瘍における連携・協働

HBOC

乳腺外科

産婦人科
泌尿器科

Lynch
症候群

消化器
外科

産婦人科
泌尿器科

FAP

消化器
内科

消化器
外科

MEN

内分泌
内科

頭頸部
外科

Peutz-
Jeghers
症候群

消化器
内科
外科

泌尿器科

遺伝医療で必要とされるチーム医療

遺伝専門職：遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、遺伝認定看護師

一般臨床医：プライマリーケア、各科の専門の立場での対応はどこまで？

- 検査前の正確な情報提供、インフォームドコンセント
- 診断後の告知
- 告知後の疾患と関連する疾患に対する医学的対応

疾患に関連する各診療科の連携・コーディネート

- 血縁者の遺伝子診断
- 社会的障害に対する支援体制

これから求められる医療とは・・

症状・所見
(Phenotype)

臨床診断

+ 遺伝子診断

⇒ 発症後診断

治療方針決定
再発予防

遺伝子型
(Genotype)

遺伝子診断

⇒ 発症前診断

病気のリスクを知り
生活改善、予防で軽減する

文部科学省課題解決型高度医療人材養成プログラム

教育の対象

基本領域の専門医を有している医師のための on the job training

■教育領域

小児期から老年期
に至る全領域の
ケア・治療を経験

小児遺伝医療

成人遺伝医療

周産期遺伝医療

■演習内容

難治性疾患診断学

難治性疾患生命倫理学

遺伝カウンセリング

バイオインフォマティクス

遺伝外来演習

新規治療法研究演習

ゲノム解析演習

6大学合同カンファレンス

10ヶ月

6大学いずれかの
施設に所属しての研修

4週間

他施設での研修①

4週間

他施設での研修②

遺伝子医療部門で雇用し
身分(医員等)を保障

交通・宿泊費
を補助

連携大学 6 校による横断的教育体制

ヒトゲノム解析の臨床応用

がんセンターとの連携、生命倫理

チーム遺伝医療、遺伝学的検査

遺伝性神経筋疾患の遺伝医療、医師主導治験

多発性内分泌腫瘍症などの遺伝性腫瘍

包括的遺伝子診療、難病支援、治療開発研究

難病克服! 次世代スーパードクターの育成

NGSDプロジェクト

信州大学

札幌医科大学

東京女子医科大学

千葉大学

京都大学

鳥取大学