

2021年4月22日（木）

日本産科婦人科学会専攻医教育プログラム

# 産婦人科と遺伝学

兵庫医科大学病院  
産科婦人科・遺伝子医療部  
澤井英明

第73回日本産科婦人科学会学術講演会  
利益相反状態の開示

筆頭演者氏名： 澤井英明

所 属： 兵庫医科大学病院 遺伝子医療部 産婦人科

私の今回の演題に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。



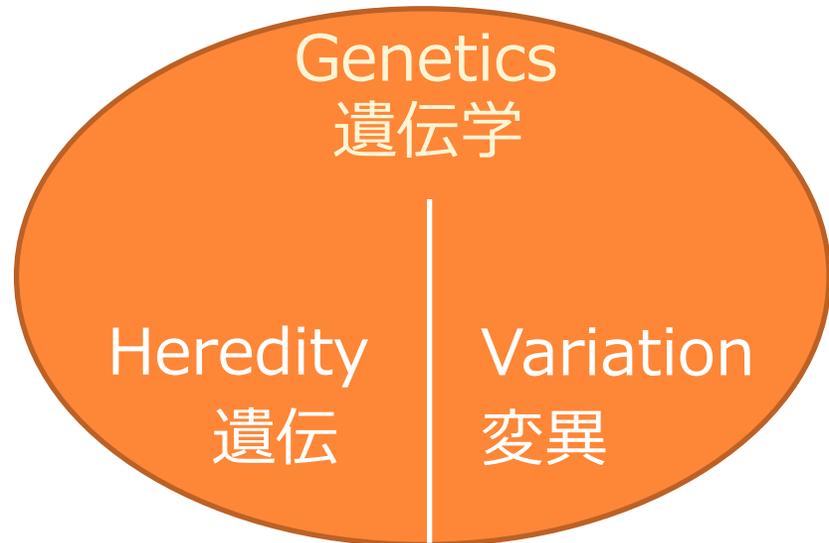
# 遺伝学とGENETICS

WIKIPEDIA 日本語版と英語版 から

- 日本語： **遺伝学**は、生物の遺伝現象を研究する生物学の一分野である。遺伝とは世代を超えて形質が伝わっていくことである。
- 英語： **Genetics** is the study of genes, heredity, and genetic variation in living organisms

# 遺伝学とは継承と多様性の学問

- 日本語の遺伝学： 親の基質を子が受け継ぐこと
- 英語のGenetics：
  - Heredity 遺伝 (日本語の狭義) ・ 継承：親の基質を子が受け継ぐこと
  - &
  - Variation 突然の変化や多様性



ダウン症って、  
遺伝しないの  
に遺伝病な  
の？

# 産婦人科における遺伝医療と 遺伝カウンセリングの位置付け

## 腫瘍

- 遺伝性腫瘍  
例) BRCA1遺伝子変異による家族性の卵巣癌、乳癌
- がんゲノム医療  
例) がん細胞の遺伝子の変化を標的とする薬物治療

## 周産期

- 出生前診断  
例) 羊水検査、妊婦採血による非侵襲的検査など
- 遺伝性疾患  
例) 出生児の先天的な疾患

## 生殖・ 内分泌

- 生殖補助医療  
例) ICSIやART妊娠での染色体異常など
- 着床前診断  
遺伝病や流産を防ぐ、不妊治療
- 習慣流産  
例) カップルの染色体異常

遺伝医療・遺伝カウンセリング  
産婦人科のすべての領域で重要

# 産婦人科における遺伝医療 よく聞く 遺伝カウンセリング とは

遺伝学的情報および  
すべての関連情報を提供



クライアント（患者・家族）の抱える  
遺伝的課題→自ら意思決定できるように支援

遺伝医療は患者＋遺伝情報を共有する家族の問題でもある  
→診療に限定されず、遺伝カウンセリング とされている

# 産婦人科における遺伝医療と 遺伝カウンセリングの位置付け

## 腫瘍

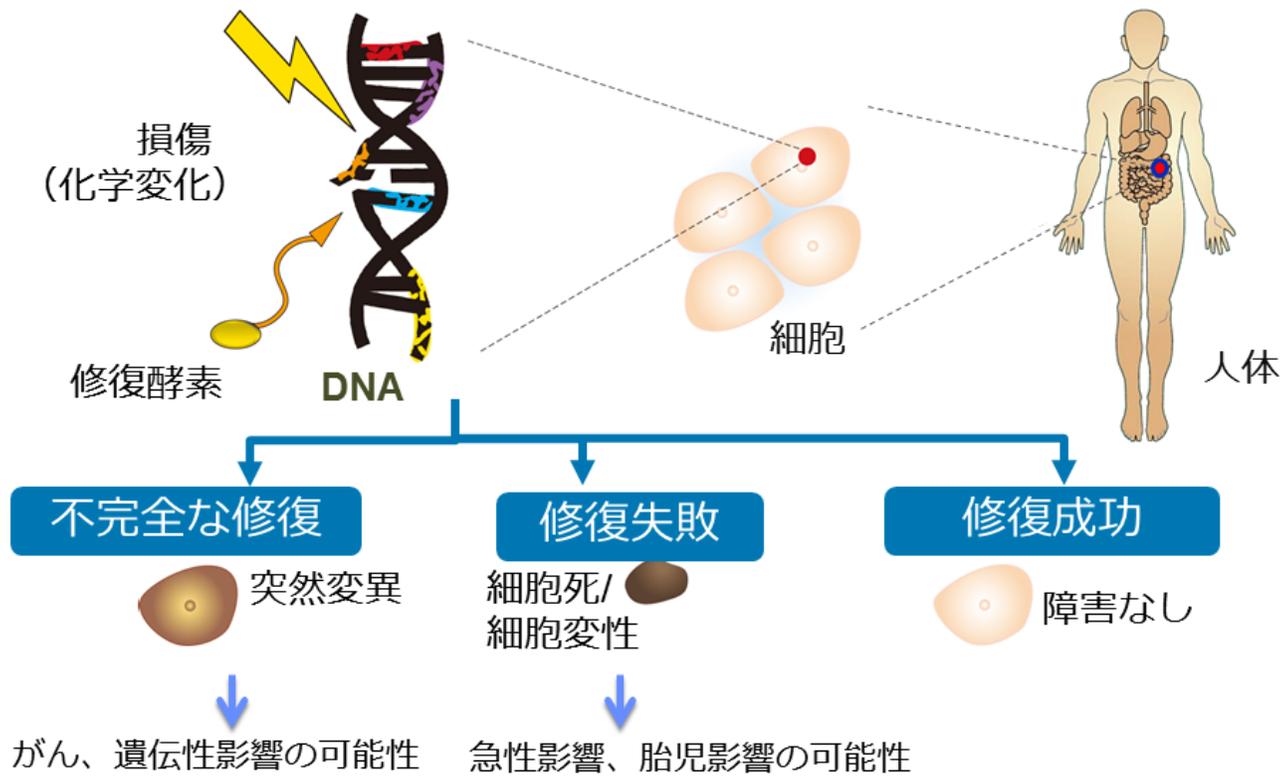
- 遺伝性腫瘍  
例) BRCA1遺伝子変異による家族性の卵巣癌、乳癌
- がんゲノム医療  
例) がん細胞の遺伝子の変化を標的とする薬物治療

遺伝医療・遺伝カウンセリング  
産婦人科のすべての領域で重要

# 遺伝子からみた発がんのしくみ

人体影響の発生機構

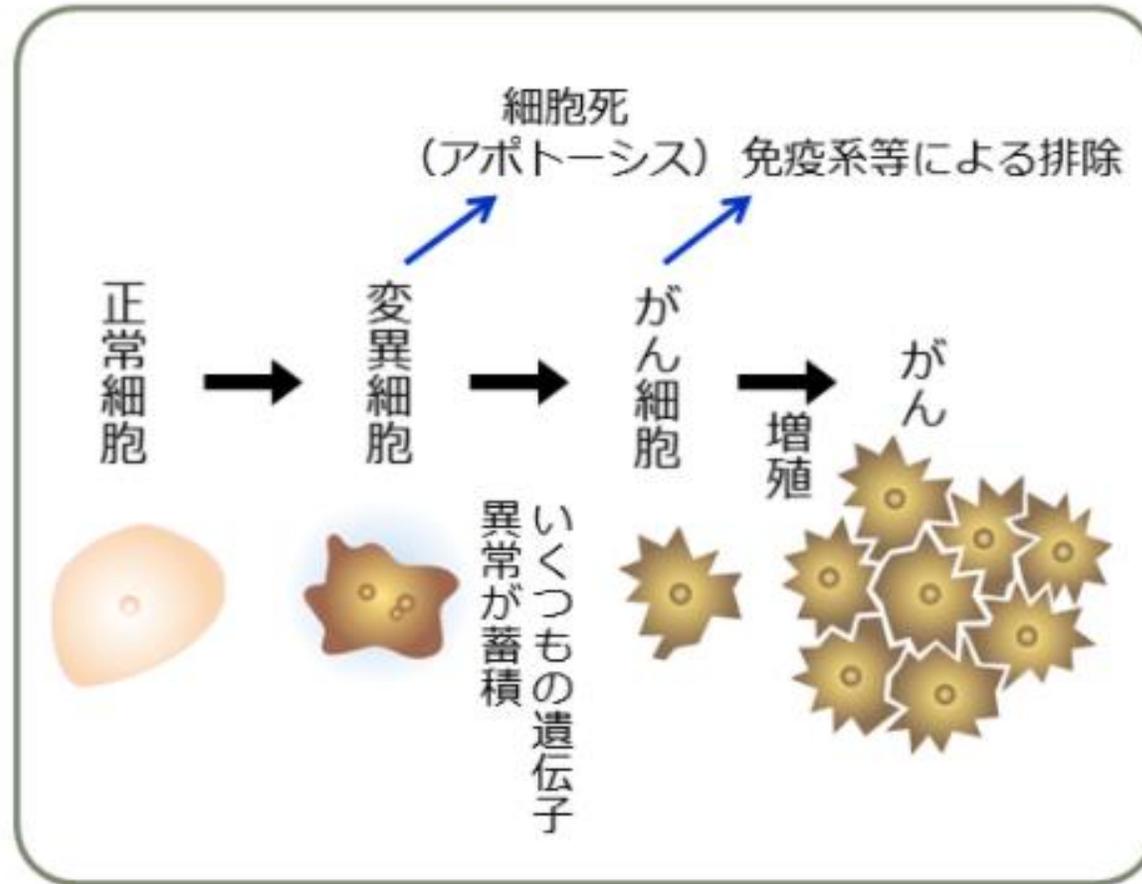
DNA→細胞→人体



遺伝子の変異→ がん の原因

環境省ホームページ  
発がんの仕組み

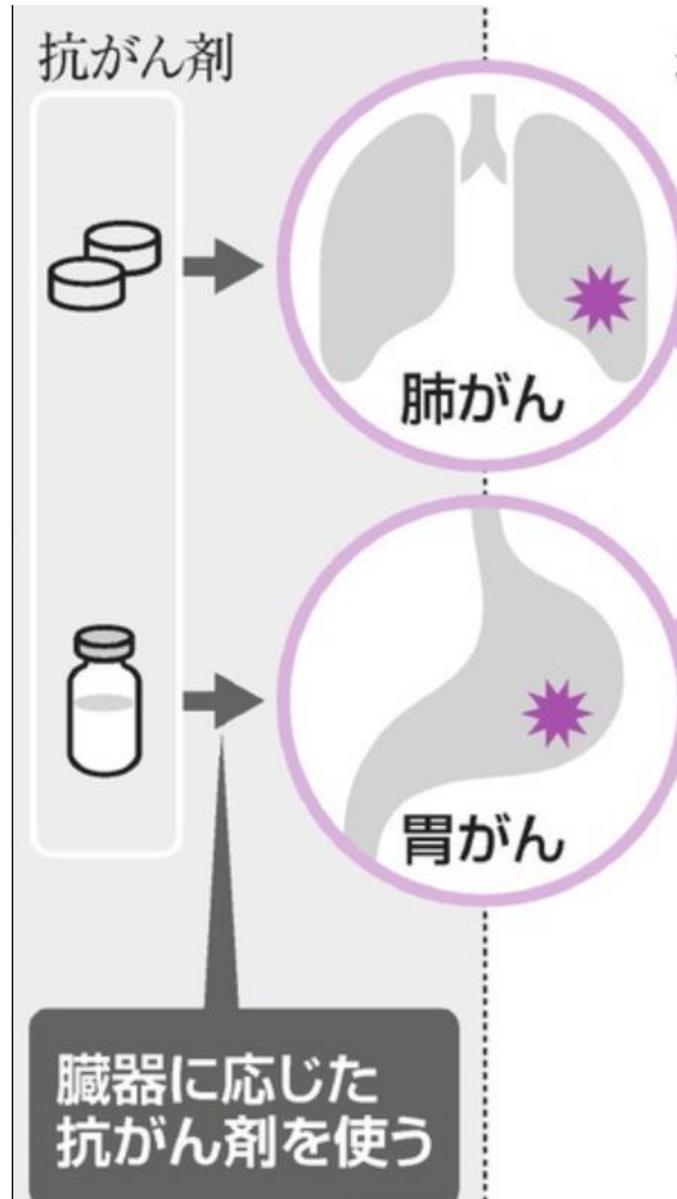
# 遺伝子からみた発がんのしくみ



環境省ホームページ  
発がんの仕組み

遺伝子の変異 → がん の原因

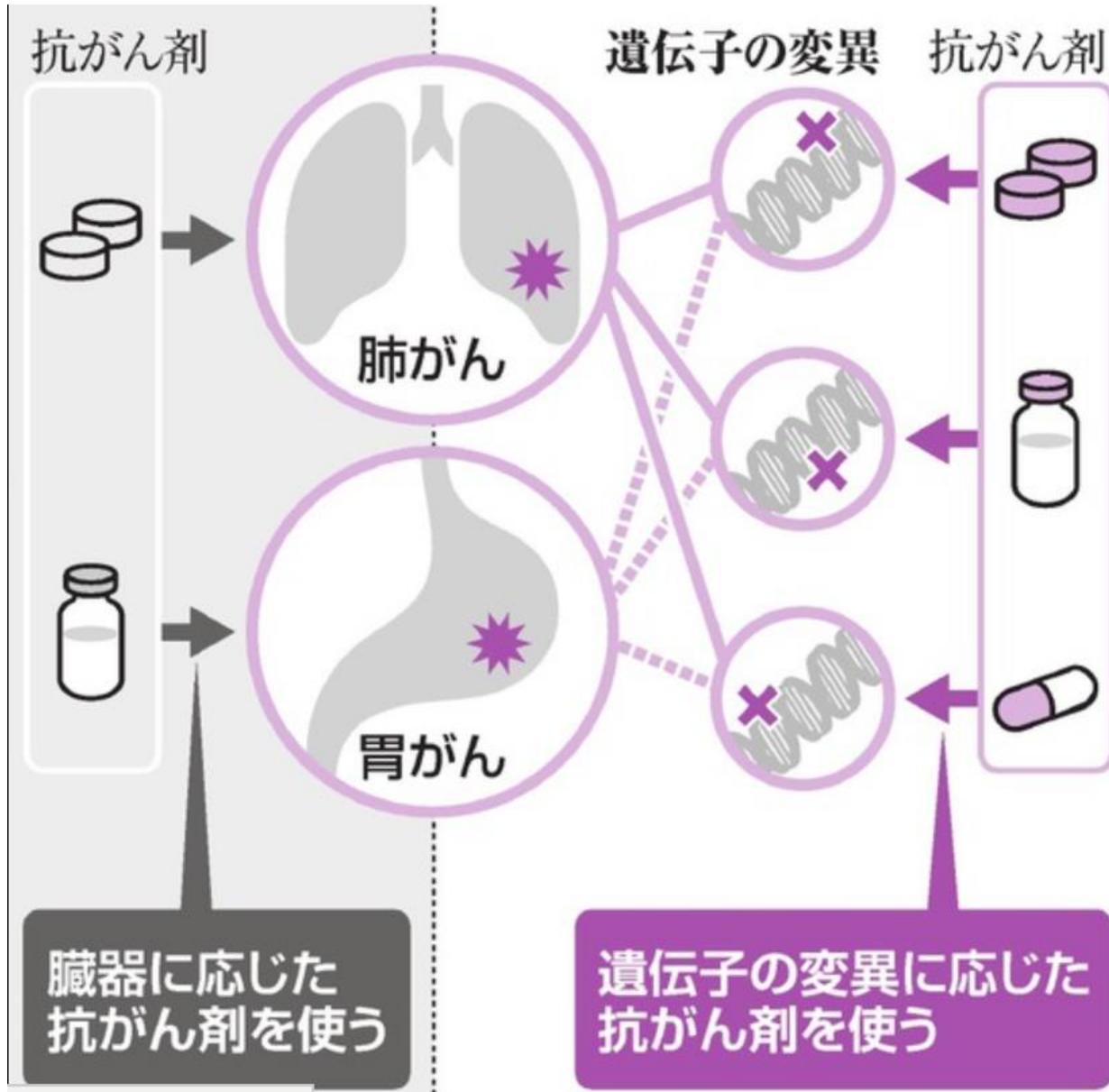
# 従来の薬剤によるがんの標準治療 臓器別の薬剤承認



子宮癌には薬剤Aが承認  
卵巣癌には薬剤Bが承認  
肺癌には・・・  
胃癌には・・・

薬剤C:卵巣癌には未承認。複  
数の臓器では承認されている  
治療薬で、海外では有効性が  
確認されていても、卵巣癌に  
は使用できない

# がんゲノム医療によるがんの新しい治療 遺伝子変異ごとの薬剤承認



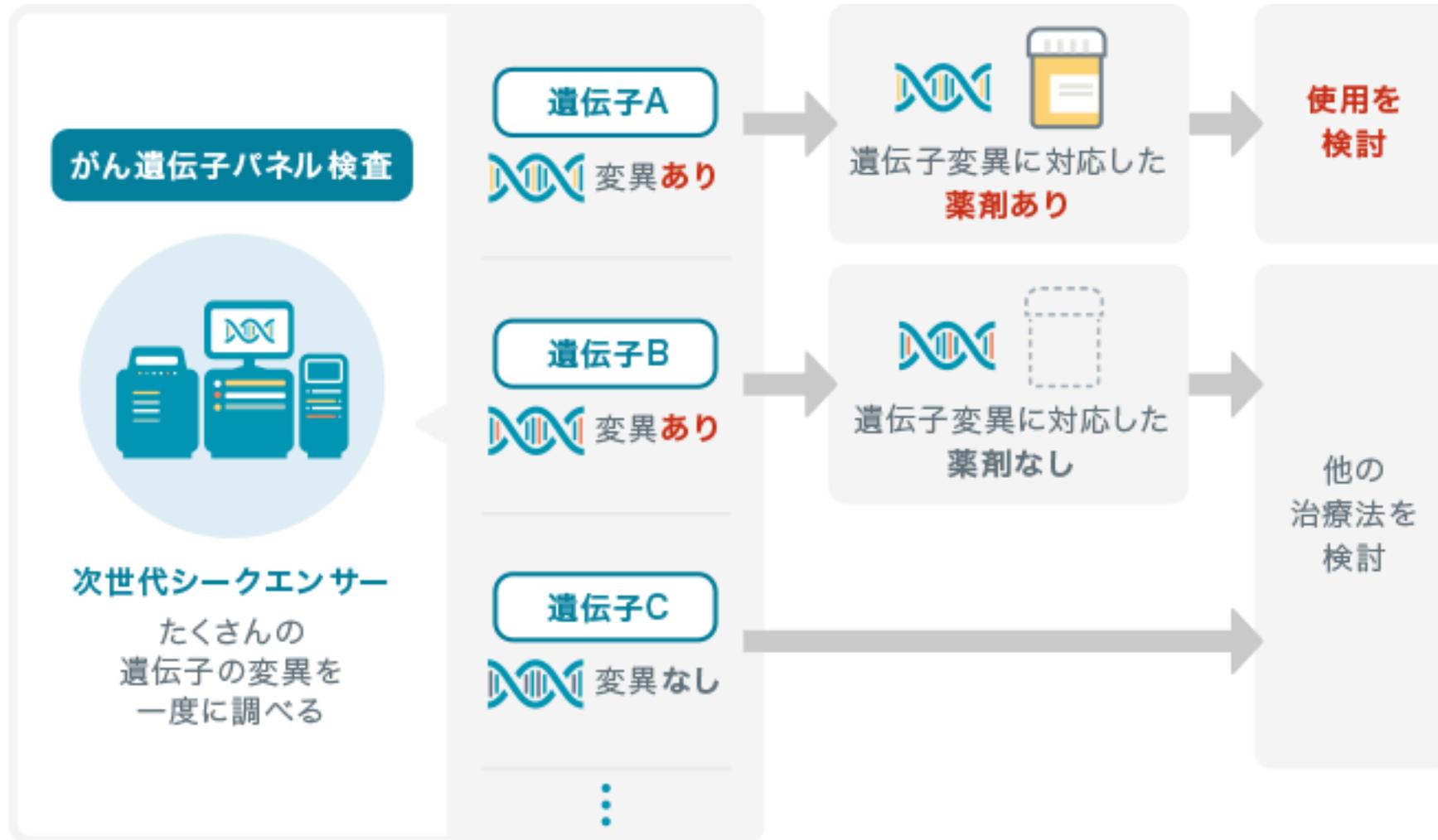
臓器に応じた  
抗がん剤を使う

遺伝子の変異に応じた  
抗がん剤を使う

同一遺伝子変異  
が原因で発症し  
ているがん  
↓  
病変のある臓器  
にかかわらず、  
その遺伝子変異  
に効果のある薬  
剤を使用できる。

朝日新聞  
2018年10月28日

# がんゲノムプロファイリング検査



# がんの原因となる遺伝子変異 ～遺伝性か非遺伝性か～

(1) **生殖細胞系列変異**：個体を形成するすべての細胞に共通して存在し、遺伝情報として子孫に伝えられ得る変異であり、生涯変化することはない。

検体として血液、口腔粘膜等の人体のすべての細胞を用いても検査が可能。

(2) **体細胞変異**：受精後もしくはは出生後に、**後天的に獲得される遺伝子変異**であり、原則として次世代に受け継がれることはない。

**がん細胞にみられる遺伝子変異の多くが体細胞変異。**



# 通常のがん と 遺伝性腫瘍

## 体細胞変異

### Somatic mutations

- Occur in *nongermline* tissues
- Cannot be inherited

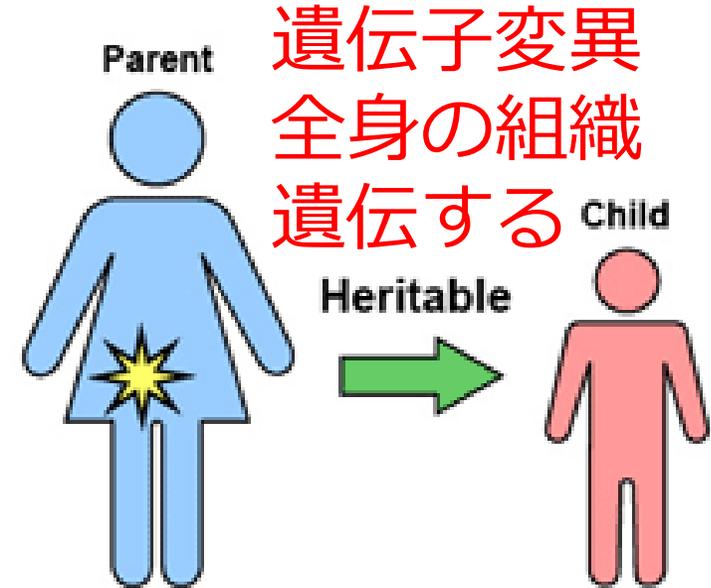


遺伝子変異は腫瘍組織に限定（例：乳癌）

## 生殖細胞系列変異

### Germline mutations

- Present in egg or sperm
- Can be inherited
- Cause cancer family syndrome



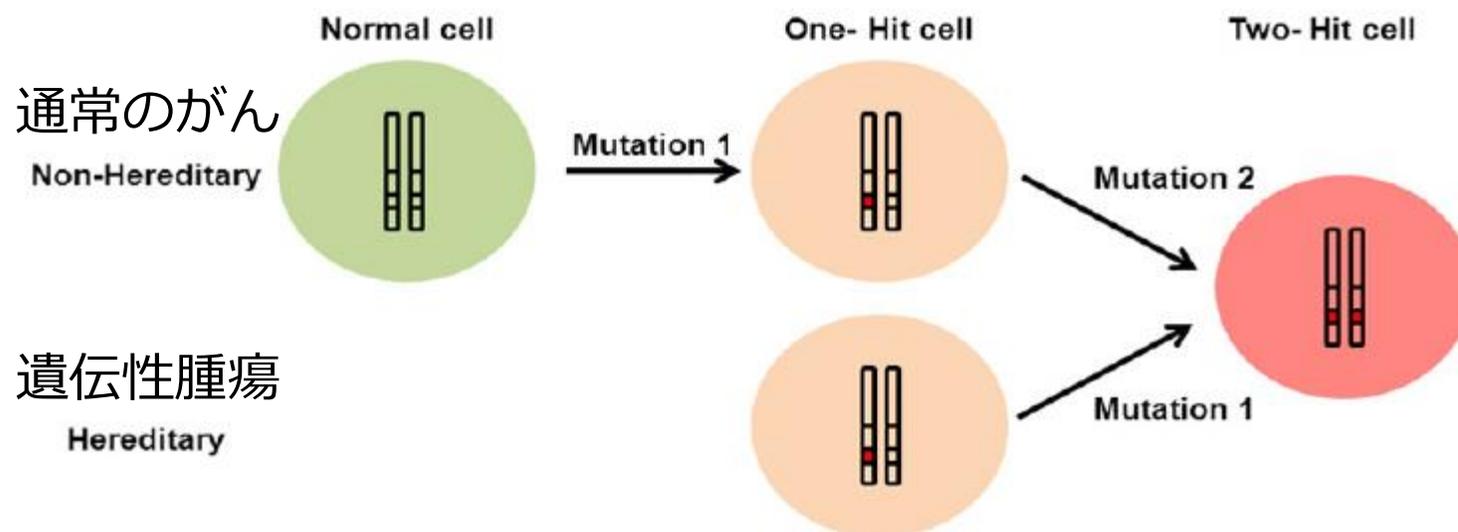
卵子や精子にも  
遺伝子変異あり

All cells  
affected in  
offspring

# 遺伝子変異と遺伝性腫瘍の関連

常染色体上の遺伝子は2本あり、通常は一方の遺伝子に変異が生じてても、もう一方の遺伝子が正常であるため、その時点では癌化しない。

残ったもう一方の遺伝子にも変異が起きると初めて癌化する。  
有名な「癌化の2ヒット説」



遺伝的に出生時点で、一方の遺伝子に変異が入っている（生殖細胞系列変異（germline mutation））、「1ヒット」しただけで癌化する可能性があるため、若年で発がんする。

# 遺伝性腫瘍の種類 一部に遺伝子変異

主な腫瘍	遺伝性腫瘍の病名	遺伝子
大腸癌	リンチ症候群（旧名：遺伝性非ポリポーシス大腸がん（HNPCC）） 子宮体癌や卵巣癌とも関連	ミスマッチ修復遺伝子(MSH2, MLH1, MSH6, PMS2等)
	家族性腺腫性ポリポーシス（FAP：家族性大腸腺腫症）	APC
乳癌・卵巣癌	遺伝性乳癌卵巣癌症候群	BRCA1, BRCA2
骨軟部肉腫	リー・フラウメニ症候群	TP53
皮膚癌	遺伝性黒色腫	CDKN2A
泌尿器癌	ウィルムス腫瘍（腎芽腫）	WT1
	遺伝性乳頭状腎細胞がん	FH
脳腫瘍	フォン・ヒッペル-リンドウ症候群	VHL
眼腫瘍	網膜芽細胞腫	RB
内分泌系腫瘍	多発性内分泌腫瘍症（MEN）1型	MEN1
	多発性内分泌腫瘍症（MEN）2型	RET

# 産婦人科における遺伝医療と 遺伝カウンセリングの位置付け

## 周産期

- 出生前診断  
例) 羊水検査、  
妊婦採血による  
非侵襲的検査  
など)
- 遺伝性疾患  
例) 出生児の  
先天的な疾患

遺伝医療・遺伝カウンセリング  
産婦人科のすべての領域で重要

# 周産期と遺伝医療 ～出生前診断～

- 妊娠中に胎児の疾患の有無を検査し診断すること。
    - 羊水検査を中心とした胎児の遺伝学的検査（染色体検査や遺伝子診断）
    - 母体採血による遺伝学的検査。
    - 超音波断層法を中心とした画像診断
  - どのような時に実施するか
    - 妊娠中に胎児が何らかの疾患に罹患していると思われる場合
    - 胎児の異常は明らかでないが、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
- その正確な病態を知る目的で検査を行う

狭義の出生前診断

侵襲的検査：確定診断  
(羊水穿刺・絨毛穿刺)

染色体分析

マイクロアレイ

心臓など特定の臓器の形態  
や機能の異常に対する積極  
的な胎児スクリーニング検  
査 胎児超音波検査

超音波検査

通常の妊婦健診での標  
準的な超音波検査(胎  
児発育などの標準的な  
超音波検査) 通常超音  
波検査

無侵襲的検査：  
非確定的な検査

母体血清マーカー  
検査

NIPT (母体血胎  
児染色体検査)

NT測定や胎児鼻骨の  
有無などの染色体異  
常に対する積極的な  
胎児スクリーニング  
検査

(欧米のgenetic  
sonographyに相当)

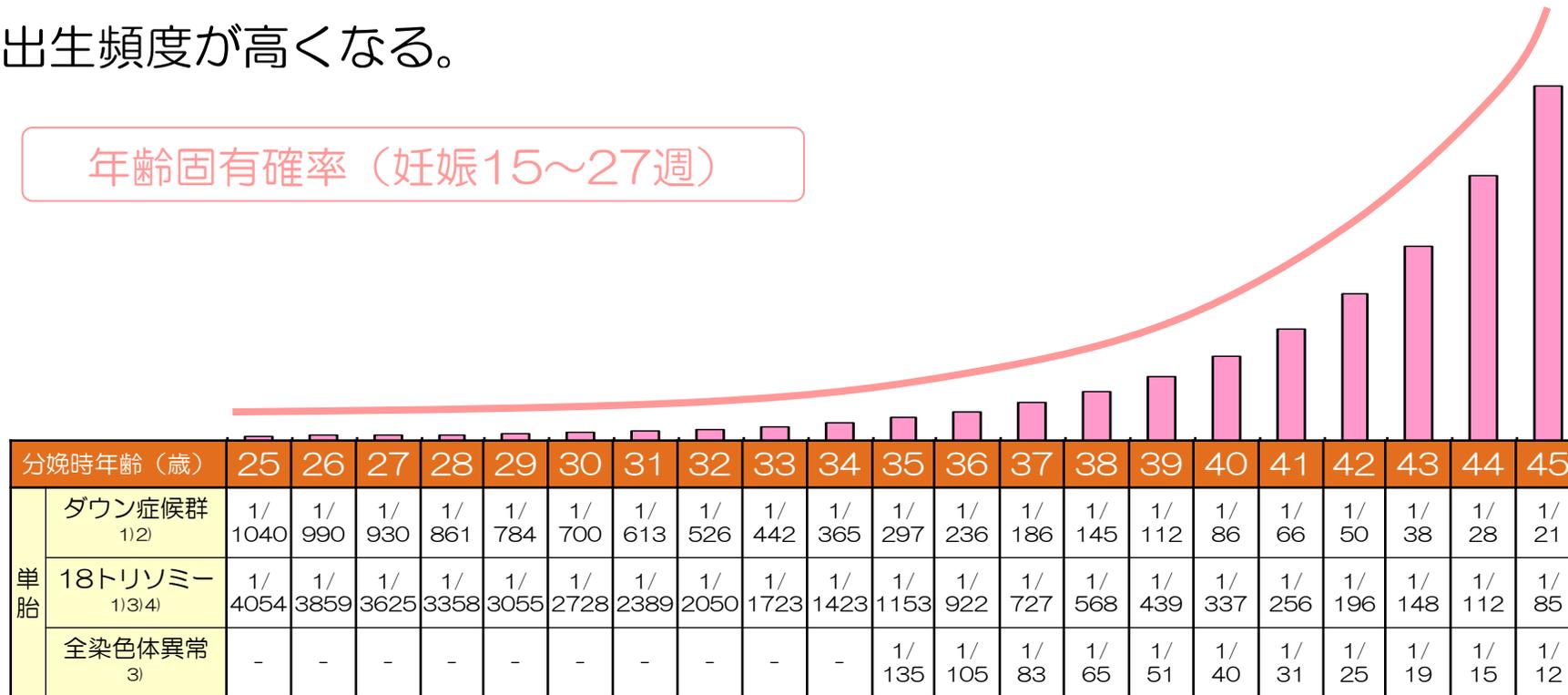
この部分が遺伝学的検査に相当

超音波検査には、「妊婦健診時に行われる『通常超音波検査』」  
と、「胎児形態異常診断を目的とした『胎児超音波検査』」の  
2つがある。産婦人科診療ガイドライン 産科編

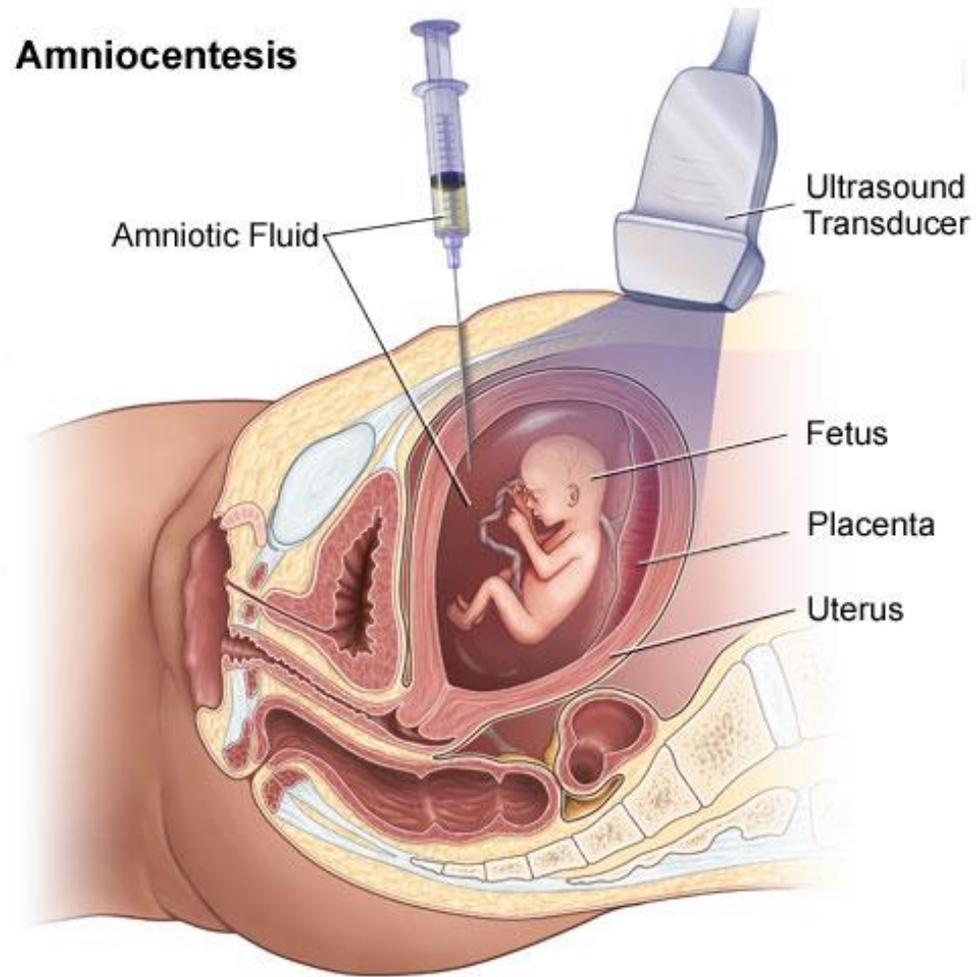
# 母体年齢と染色体異常の出生頻度

母体年齢が高くなるほど、ダウン症候群や18トリソミーの出生頻度が高くなる。

年齢固有確率（妊娠15～27週）



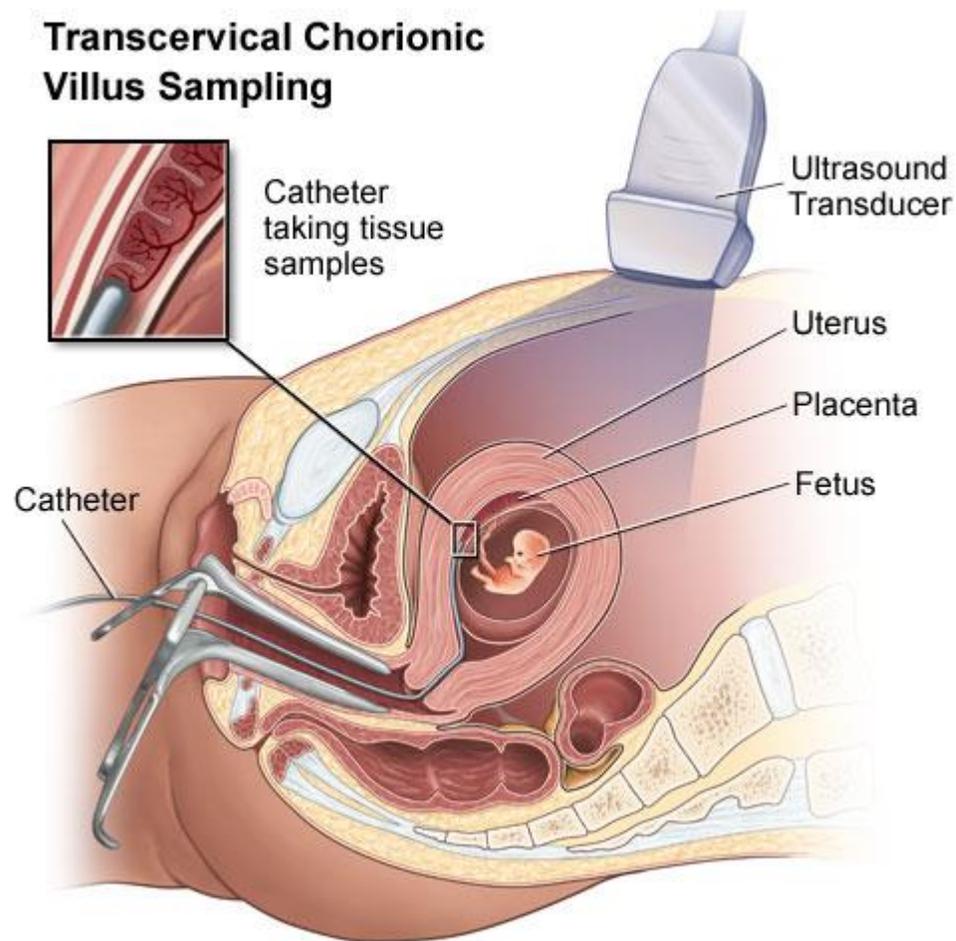
# 羊水検査の手法



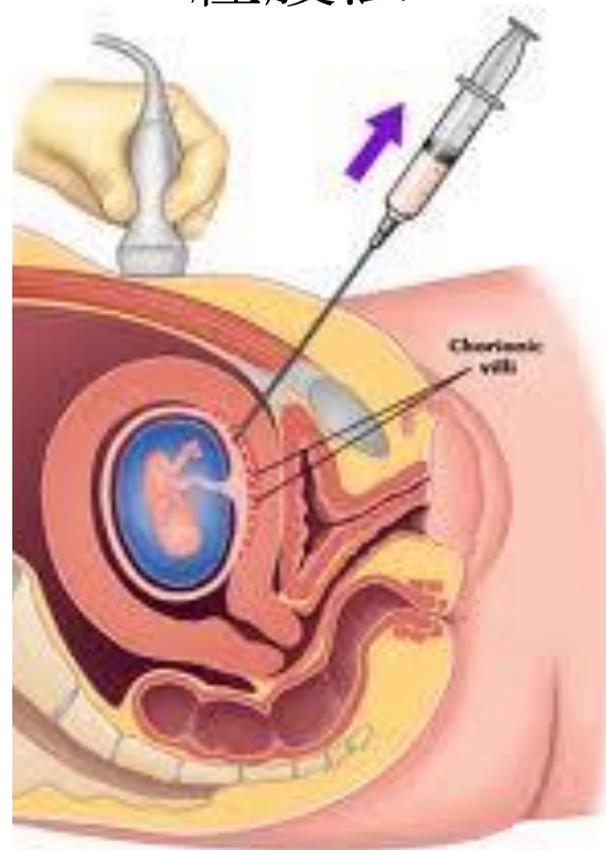
# 絨毛検査の手法

## 経膣法

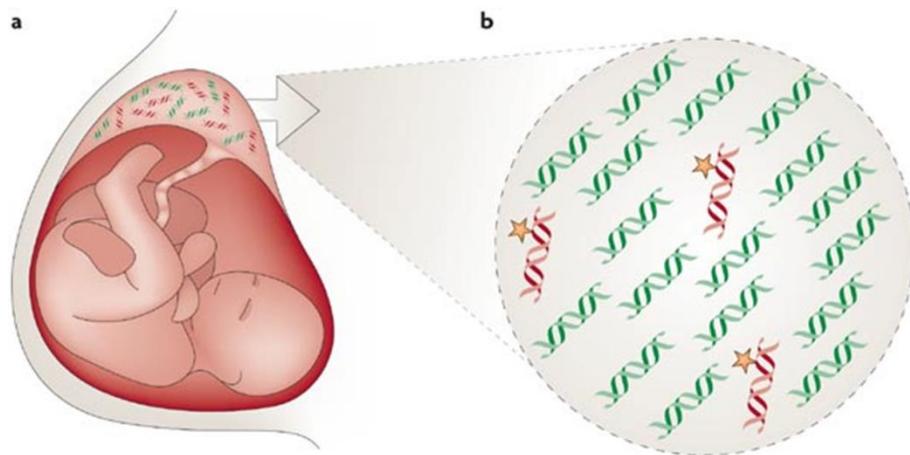
### Transcervical Chorionic Villus Sampling



## 経腹法



# 母体血による無侵襲的出生前遺伝学的検査 ～新型出生前検査 NIPT～

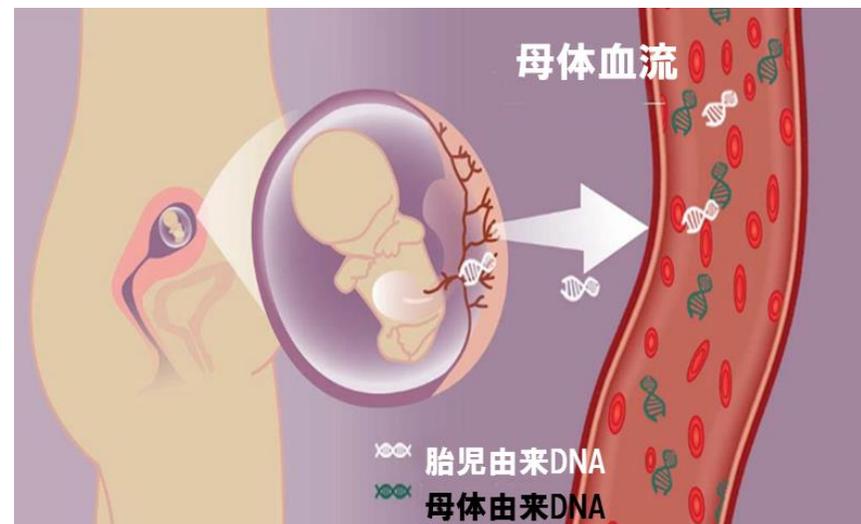


母体血 母体血中の  
DNAのうち10%程  
度が胎児由来

胎盤で胎児DNAが母体血中に移行

13, 18, 21トリソ  
ミーの

Ariosa社HPより改変



# 無侵襲的出生前遺伝学的検査

## NIPT: NON-INVASIVE PRENATAL TESTING

胎盤絨毛細胞に由来する母体血中胎児cell-free DNAを用いて、胎児の染色体異常を検出する無侵襲的な出生前遺伝学的検査

### 利点

- 非侵襲的な検査（採血）
- 妊娠10週から可
- 高い検出率

21トリソミー：99%以上\*

### 課題

- ・ 検査対象は3つの常染色体トリソミーのみ（日本）
- ・ 13, 18, 21トリソミー
- ・ 対象者は、ハイリスク妊娠に限定（日本）

# 出生前遺伝学的検査のまとめ

	確定診断検査		非確定診断検査		
	羊水検査	絨毛検査	母体血清マーカー検査	複合検査（超音波＋母体血清マーカー検査）	N I P T
検体	胎児細胞	胎児細胞	母体血中胎児由来蛋白	超音波検査＋母体血中胎児由来蛋白	母体血中胎児由来DNA
安全性	流産リスク0.3%	流産リスク1%	流産リスクなし	流産リスクなし	流産リスクなし
精度	染色体の異数性と構造異常	染色体の異数性と構造異常  胎盤限局性モザイクが1%程度有り（絨毛検査でモザイク型染色体異常、胎児は正常）	21、18トリソミーとNTDの確率  21トリソミーの陽性的中率 平均して2%程度 陰性的中率 99.9%以上	21、18トリソミーとNTDの確率  21トリソミーの陽性的中率 平均して2%程度 陰性的中率 99.9%以上	21, 18, 13トリソミーの罹患可能性を高精度で算出 21トリソミーの陽性的中率 60～95% 陰性的中率 99.9%以上
実施週数	16週～	10～13週	15週～	10～13週	9週～

# 産婦人科における遺伝医療と 遺伝カウンセリングの位置付け

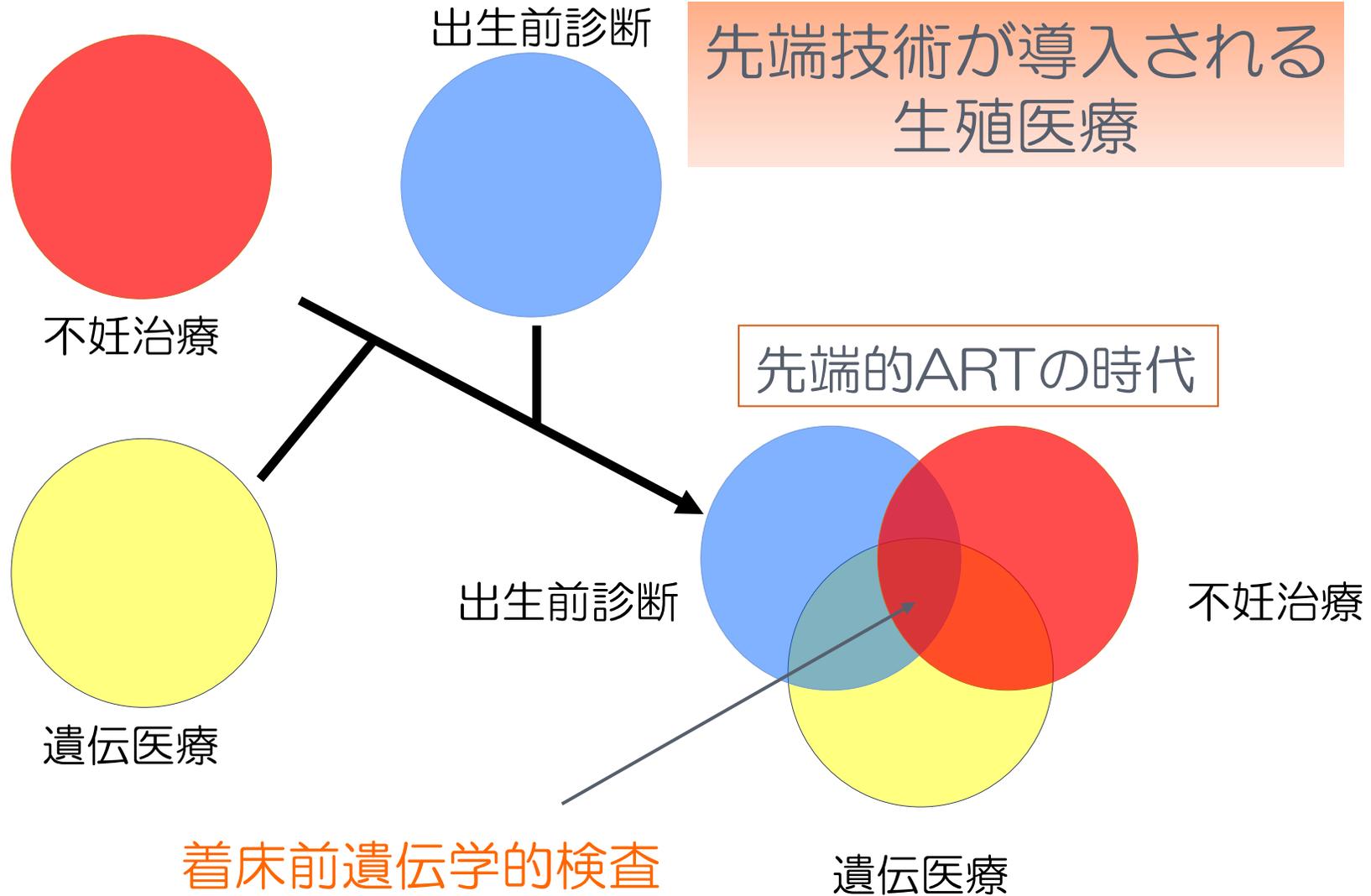
## 生殖・ 内分泌

- 生殖補助医療  
例) ICSIやART  
妊娠での染色体  
異常など
- 着床前診断  
遺伝病や流産を  
防ぐ、不妊治療
- 習慣流産  
例) カップルの  
染色体異常

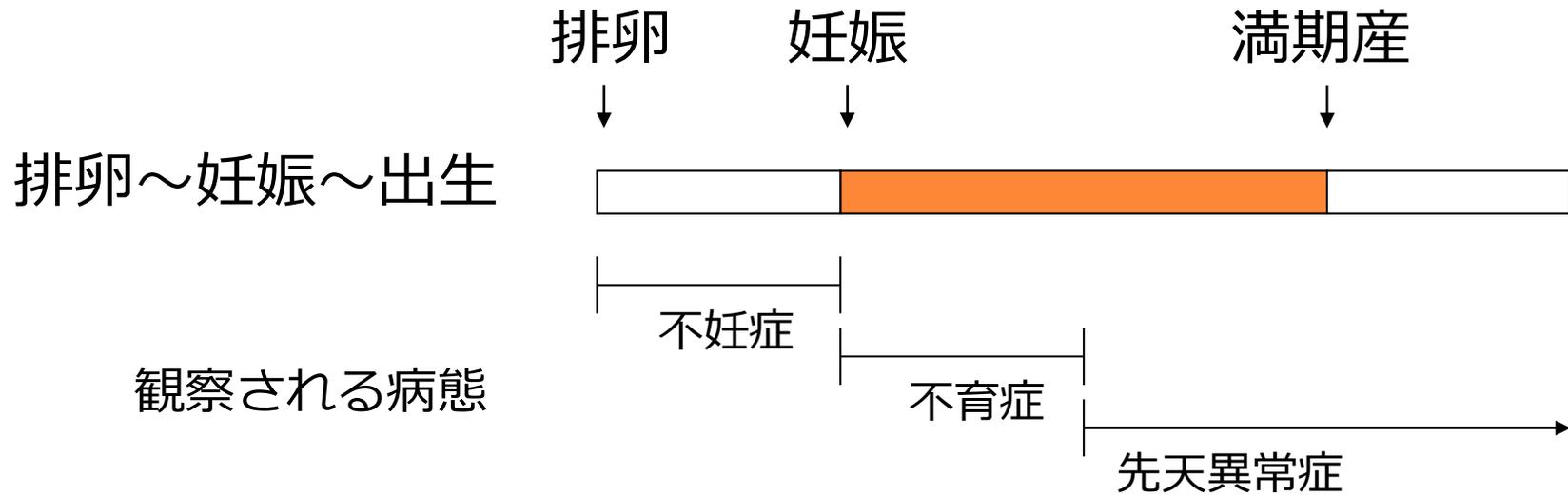
遺伝医療・遺伝カウンセリング  
産婦人科のすべての領域で重要

# 生殖医療と遺伝カウンセリング

独自の技術の普及の時代



# 不妊症・不育症・先天異常症と染色体異常の関係



染色体異常の生体に与える影響

一般にこれらはまった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 . . . . .



大きな  
染色体異常

小さな  
染色体異常

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



# 着床前遺伝学的検査

PGT-M (MONOGENIC DISORDERS)

着床前診断 FOR 単一遺伝子疾患

PGT-A: (ANEUPLOIDY)

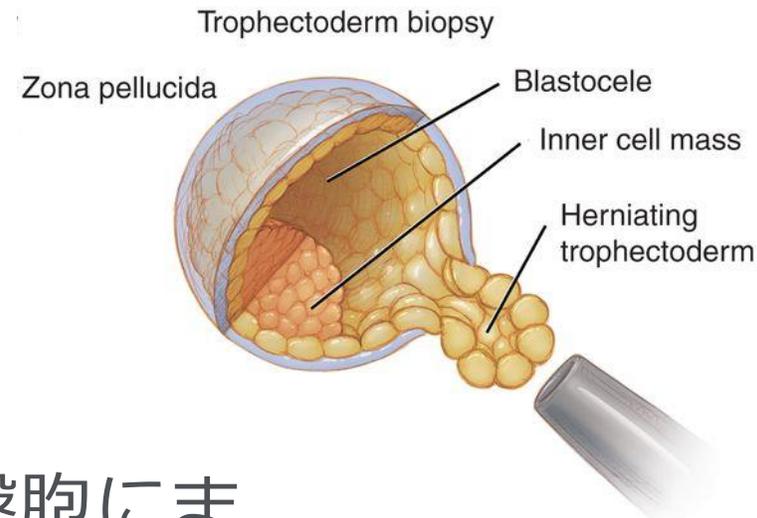
着床前診断 FOR 染色体異数性

PGT-SR: (STRUCTURAL  
REARRANGEMENT)

着床前診断 FOR 染色体構造異常

©2015 by Cold Spring Harbor Laboratory Press

Kassie J. Hyde, and Danny J. Schust Cold Spring Harb  
Perspect Med 2015;5:a023119



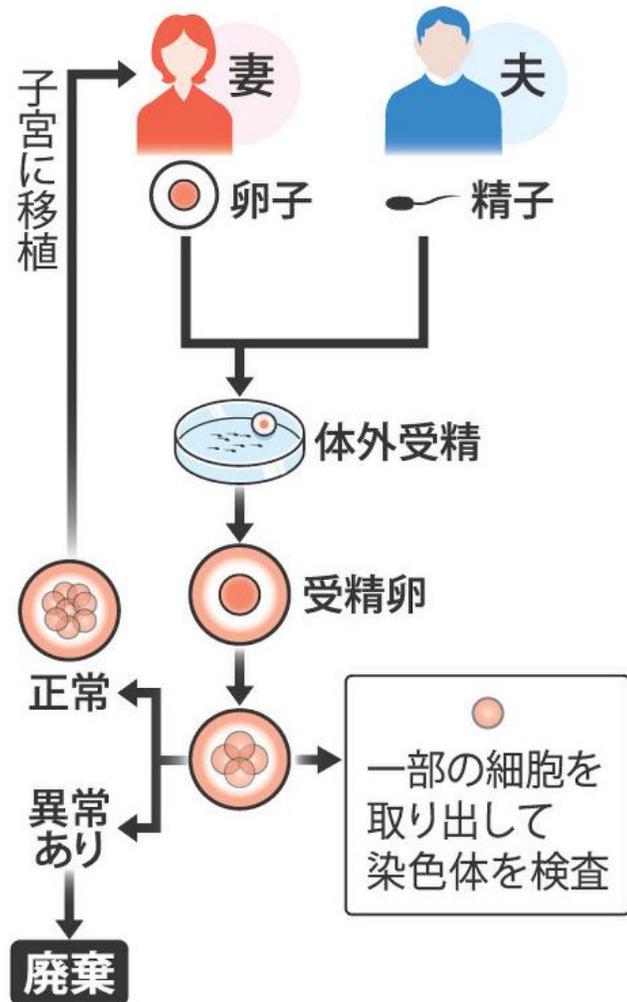
着床前遺伝学的検査：受精卵が胚盤胞にまで発生が進んだ段階でその遺伝子や染色体を解析して異常の有無を検査すること

# PGT-M, -SR, -A

	PGT-M (単一遺伝子疾患) 、-SR (染色体構造異常)	PGT-A (染色体異数性)
対象者	遺伝的原因による遺伝性疾患、 習慣流産	不妊症
検査対象	特定の遺伝子変異 特定の染色体不均衡型構造異常	全染色体の異数性 (数的異常)
対象者	遺伝病 (単一遺伝子病) 染色体転座保因者の習慣流産	体外受精を受ける患者で基本的には不特定 (年齢や習慣流産などを想定)
検査目的	特定の遺伝病の罹患卵や特定の 不均衡型の染色体転座卵を除く	すべての染色体の異数性 (数的異常) 卵を除く
日本の実施 状況	日本産科婦人科学会の指針に 従って実施中	日本産科婦人科学会が臨床研究として実施中

M: monogenic disorder, SR: structural rearrangement, A:aneuploidy

# 日本の着床前遺伝学的検査



- PGT-M (単一遺伝子疾患) , -SR (染色体構造異常) は日本産科婦人科学会の認定施設で医療行為として実施
- PGT-A (染色体異数性) は日本産科婦人科学会の特別臨床研究として実施

# 産婦人科における遺伝医療と 遺伝カウンセリングの位置付け

## 腫瘍

- 遺伝性腫瘍  
例) BRCA1遺伝子変異による家族性の卵巣癌、乳癌
- がんゲノム医療  
例) がん細胞の遺伝子の変化を標的とする薬物治療

## 周産期

- 出生前診断  
例) 羊水検査、妊婦採血による非侵襲的検査など)
- 遺伝性疾患  
例) 出生児の先天的な疾患

## 生殖・ 内分泌

- 生殖補助医療  
例) ICSIやART妊娠での染色体異常など
- 着床前診断  
遺伝病や流産を防ぐ、不妊治療
- 習慣流産  
例) カップルの染色体異常

遺伝医療・遺伝カウンセリング  
産婦人科のすべての領域で重要

## まとめ

産婦人科での遺伝医療は全領域に関連

最先端の医療を提供

基本的事項は産婦人科専門医として必ず知っておく必要がある