

2019. 4. 11

産婦人科と遺伝学

名古屋市立大学 産科婦人科
鈴木伸宏

遺伝学とは

遺伝学 (Genetics) とは、
「遺伝 (遺伝継承) (Heredity)
多様性 (Variation) 」



Mendel Museum

遺伝（遺伝継承）（Heredity）

生殖によって



Mendel Museum

親から子・孫に
体の形や色などの形質が伝わる
現象

多様性 (Variation)

遺伝子変異（異常）はまれな患者だけでなく
人類全て持っている



有性生殖（高等生物）では
多様性によって環境が変わっても適応できる
子孫ができる（種の保存）

遺伝情報の特徴

- ◆不変性：生涯変化しない
→一度知ると知らない状態に戻れない
- ◆予測性：将来の発症を予測できる可能性
→いつなるか分からない
- ◆共有性：家系で共通の情報を有する
→自分だけで決められないこともある
- ◆容易性：試料が得やすい
- ◆曖昧性：遺伝情報はあいまいで不確実である
ことの理解

遺伝子関連検査

◆病原体遺伝子検査

→ **感染症の病原体**（細菌・ウイルスなど）
核酸の検出や解析

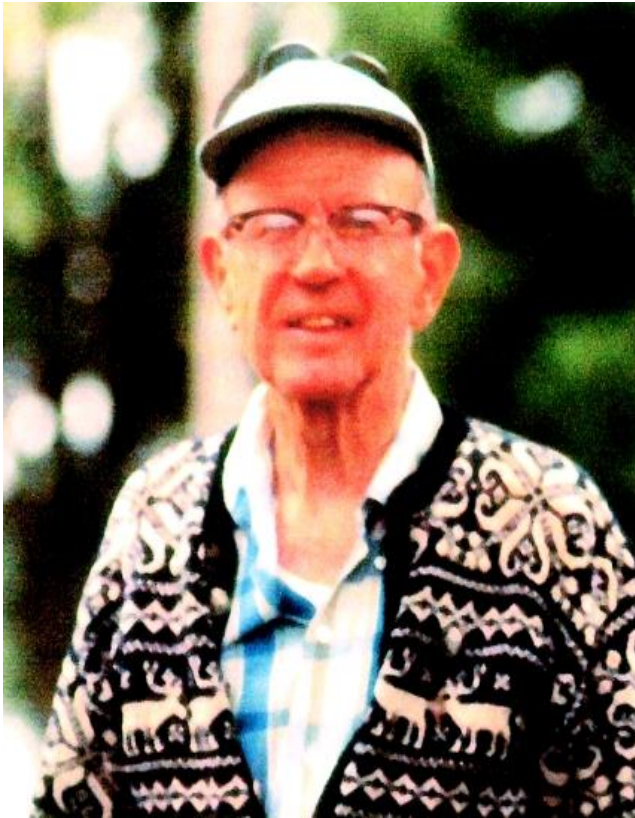
◆体細胞遺伝子検査＜体細胞系列＞

→ **がん細胞特有**の遺伝子診断や発現解析
たとえば、生検や手術標本での検査

◆遺伝学的検査＜生殖細胞系列＞

→ **個体生来の遺伝学的情報**を明らかにする検査

Genetic Counseling



*Sheldon C. Reed, PhD
(1910-2003)*

“A kind of genetic social work without eugenic connotations”

優性思想からの決別

NSGC(National Society of Genetic Counselors) による定義

1. 疾患の発生、再発の可能性を評価するための家族歴と病歴の解釈 (**Interpretation**)
2. 遺伝、検査、治療・健康管理、予防、資源、教育 — 情報提供 (**Education**)
3. 自律的決定、あるいは、リスクや疾患への適応を促進するためのカウンセリング (**Counseling**)

遺伝カウンセリングの手順

1. クライエントが悩んでいる問題について
遺伝医学的に正しく診断して評価する
2. 家系図・家系構成員の情報を集める
3. 遺伝的リスクを推定する
4. **出生前診断、保因者診断、発症前診断**などそれを
開始する方法があるかどうか、またそれを希望する
とき検査のメリット、デメリットについて説明する
5. クライアントの背景、理解度を考慮しつつ
正確に伝えて意思決定の援助をする

遺伝カウンセリング

1. 出生前診断 羊水・絨毛穿刺、画像診断
無侵襲的出生前検査 (NIPT)
2. 着床前診断・スクリーニング
3. 生殖医療 ART、不妊の原因・治療
4. 高年齢の妊娠
5. 先天異常に関する相談、既往出産、
家系・親族内の出産
6. 遺伝性疾患 遺伝形式、遺伝確率、
生活支援に関する相談
7. 遺伝性腫瘍 乳がん・大腸がんなど
家族性腫瘍

日本における遺伝医療体制

2019年現在、海外では3000種類を超える単一遺伝子疾患の遺伝学的検査が実施されているが、国内では保険収載されている疾患と染色体検査以外は自費診療として行われている。

＜遺伝学的検査＞

- | | |
|----------------|-------|
| 1. 処理が容易なもの | 3880点 |
| 2. 処理が複雑なもの | 5000点 |
| 3. 処理が極めて複雑なもの | 8000点 |
| ＜遺伝カウンセリング加算＞ | 1000点 |

コンパニオン診断薬の目的

① 特定の医薬品の効果がより期待される患者を特定する

対象患者の絞り込み

② 特定の医薬品による特定の副作用について、それが発現するおそれの高い患者を特定する

有害事象発現のリスク判定

③ 特定の医薬品の用法・用量の最適化又は投与中止の判断を適切に実施する

治療効果のモニタリング

分子標的薬の歴史

1998年

乳がん HER2阻害

トラスツズマブ (ハーセプチン®)

2001年

CML Ph染色体のBCR-ABLキナーゼ 活性阻害

イマチニブ (ゲリベック®)

2002年

非小細胞肺癌 活性変異型EGFR阻害

ゲフィチニブ (イレッサ®)

HBOC (*BRCA1*・*BRCA2*関連遺伝性乳癌卵巣癌)とは

- **生殖細胞系列**における、*BRCA1*または*BRCA2*遺伝子の病的バリエーション(変異)に基づく、がんの易罹患性を示す症候群。*BRCA1/2*は、二重鎖修復をはじめとしてゲノム安定化などに関わっている。
- 発症する腫瘍として、乳癌、卵巣癌が代表的であるが、膵癌、前立腺癌、腹膜癌なども関連する。
- **常染色体優性遺伝形式**をとり、年齢依存性に腫瘍の発症頻度が増加する。
- 一般集団で、病的バリエーションを保有する頻度は1/400~1/500と推計されている。
- **リスク低減手術**による介入の効果が示されている。

HBOC診療において 検討されるべき心理社会的事項

検査結果に対して 予測される反応	クライアントが、検査を受けて得られる結果(陽性、陰性、役に立たない、意義不明)それぞれにおいて、どのように反応するかを話し合う。また、予測される対処方法を探す。
検査の用意と タイミング	検査を進めることについてのクライアントの心構えを確認する。よければ後日検査が行われることを再確認する。適応があればDNAバンクの選択肢について話し合う。
家族の問題	クライアントが、配偶者/パートナーや家族と検査について話し合ったか、遺伝学的な情報が得られることへの彼らの反応はどうだったか、その反応がどの程度クライアントとの関係に影響するかについて確認する。また、検査結果を彼らと共有する計画について話し合う。
結果開示の準備	どのように結果が提供されるかについてクライアントに準備させる。誰が結果を聞きに来るか、その結果を共有するための言語や結果を得た後に何が起こり得るかを話し合う。必要があれば、メンタルヘルスの専門家に問い合わせする。

リンチ症候群 アムステルダム基準II

- ・家系内に少なくとも3名のリンチ症候群に関連した腫瘍（大腸癌、子宮がん、小腸癌、尿管あるいは腎盂がん）が認められる
- ・そのうち1名は他の2名に対して第一度近親者（親・子・兄弟）であること
- ・少なくとも2世代にわたって発症していること
- ・少なくとも1名は50歳未満で診断されていること
- ・家族性大腸腺腫症（FAP）が除外されていること
- ・腫瘍組織学的診断が確認されていること

リンチ症候群（遺伝性非ポリポージス大腸がん）

- *MMR* (Mismatch Repair) 遺伝子の生殖細胞系列に変異を持つ常染色体優性遺伝性疾患と定義される
- 原因遺伝子は*MMR*遺伝子：*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*
- 平均発症年齢：43-45歳
- リンチ症候群における70歳までの関連がん累積発症リスク
 - 大腸癌 約70%
 - 子宮体癌 約20-60%
 - 卵巣癌 約9-12%
- 国内でのアムステルダム基準IIを満たす子宮内膜癌頻度1.38%（日本産科婦人科学会誌61:1540-1542, 2009）

遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングの問題点

1. 遺伝子診断の意義

- ・治療の選択に関わるかどうか
- ・他の診断法との比較
- ・発症前診断、早期診断、予防につながるかどうか

2. 技術面の限界

- ・原因遺伝子の多くが未知の場合
- ・遺伝子診断の結果が「保留」のとき

3. 家族の協力

- ・家族への情報開示と医療の介入

開示すべき二次的所見について

「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」

◆分析的妥当性

→ **検査法が確立し、結果の正確性が担保されていること、検査会社や担当者が担う**

◆臨床的妥当性

→ **遺伝子型と表現型の関連性が正確であること、臨床遺伝学専門家が担う**

◆臨床的有用性

→ **結果が患者の治療や予防、QOLの向上に役立つこと、臨床医が担う**

ACMGの提示リスト例

遺伝性乳がん・卵巣がん症候群	フォンヒッペル・リンドウ病	遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群
<i>BRCA1, BRCA2</i>	<i>VHL</i>	<i>SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB</i>
リ・フラウメニ症候群	多発性内分泌腫瘍症1型	結節性硬化症
<i>TP53</i>	<i>MEN1</i>	<i>TSC1, TSC2</i>
ポイツ・ヤガース症候群	多発性内分泌腫瘍症2型	WT1-関連ウィルムス腫瘍
<i>STK11</i>	<i>RET</i>	<i>WT1</i>
リンチ症候群	家族性甲状腺髄様がん (FMTC)	神経線維腫症2型
<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	<i>RET</i>	<i>NF2</i>
家族性大腸ポリポーシス	PTEN過誤腫症候群	若年性ポリポーシス
<i>APC</i>	<i>PTEN</i>	<i>BMPR1A, SMAD4</i>
MYH-関連ポリポーシス	網膜芽細胞腫	
<i>MUTYH</i>	<i>RB1</i>	

不妊症 (Sterility・Infertility)

不妊：避妊せず性行為があるにもかかわらず、妊娠に至らない状態（避妊せず1年間に妊娠に至る確率は約80%）。

不妊症とは：年間避妊をしない性行為で妊娠に至らないカップルで（2015年5月に改訂）**挙児希望を訴え医学的介入を求めているもの**。原因はおよそ**女性因子が60%、男性因子が40%**影響しているとされる。

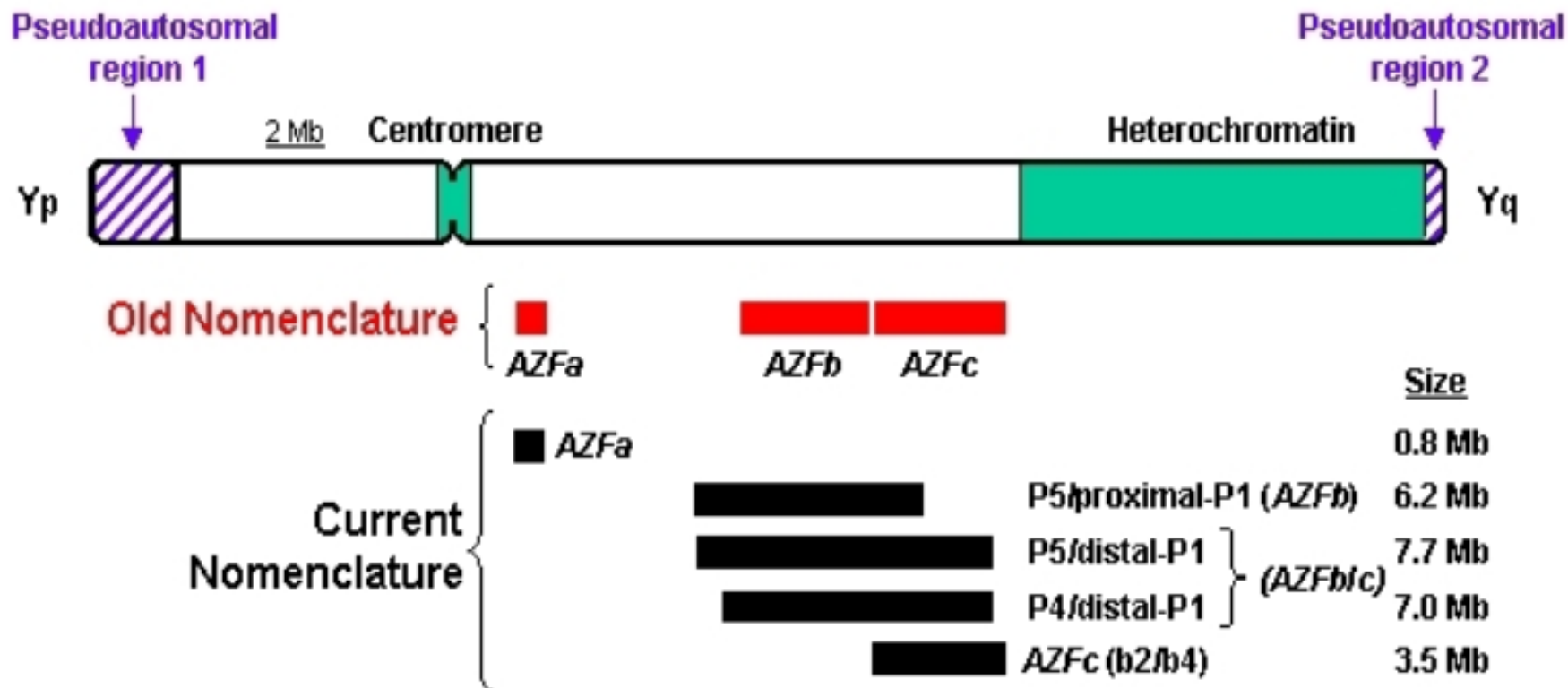
国内のARTの現状

- ◆ 妊娠を望むカップルの6組に1組は不妊
- ◆ 治療周期のピークは、40歳
- ◆ ART実施施設は574施設と世界最多
- ◆ ART治療総数も世界最多
- ◆ 18人に1人がARTにより出産に至る

男性不妊症の検査

- ・ 精液検査（精子数や運動数）
- ・ ホルモン検査（FSH、LH、テストステロン）
- ・ 抗精子抗体
- ・ AMH（生殖細胞の指標となるホルモン）
- ・ 染色体検査
 - ・ Gバンド・Y染色体（DAZ・SRY・AZF）
- ・ 術前検査
 - ・ 末梢血検査、凝固検査、感染症検査

Y染色体模式図



養子縁組

項目	普通養子縁組	特別養子縁組
名称	普通養子	特別養子
成立	養親と養子の親権者と契約※	<u>家庭裁判所に申立て審判を受けなければならない</u>
親子関係	実親、養親ともに存在	実親との関係消滅
戸籍の記載	養子・養女	長男・長女
養親の離縁	認められる	原則できない
養子の年齢	制限なし	6歳未満
相続権	実親・養親の両方の相続権がある	実親の相続権は消滅

ハッピーゆりかごプロジェクト

着床前診断

夫婦のいずれかが転座保因者なら、体外受精の技術を使い卵割期の受精卵の1細胞を採取して間期核FISH分析、アレイCGHやSNPアレイ分析し正常または均衡型転座の胚を移植することによって、表現型正常の児を得ることが可能である。

受精卵操作としては、①胚生検、②極体生検がある。また、胚盤胞生検も一部行われるようになった。胚生検ではレーザー切開が主であり、卵子の染色体異常を診断するときは極体生検が有用とされている。

問題点

1. ドイツ、オーストリア、スイスでは受精卵の尊厳性を理由として、着床前診断を法律で禁止している。一方、イギリスやフランスでは実施が法的に認められ、アメリカでは法整備はなく男女産み分けも含めて規制がない。
2. 生命を排除する判断の基準は、出生前診断による中絶でも同じである。**命の判断基準が法制化されていない**ままで、PGTといった最先端医療が専門学会等に一任されている。

出生前遺伝学的検査の基本的な概念

- ◆ 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や、胎児の異常は明らかでは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診断を行うことである。
- ◆ 本検査には医学的、社会的、倫理的に留意すべき課題が多く、遺伝カウンセリングを行ったうえで実施することが大切である。

出生前検査の遺伝カウンセリング

- ①時間的な制約がある。
- ②個別の妊婦背景がある。
- ③スクリーニングか確定診断かの区別
- ④結果の解釈
- ⑤個人的な価値観、倫理観と社会の対立

クライアントは自分らの妊娠における遺伝的リスクを理解し、カウンセラーは適切な情報提供と自律的な決定支援をする。

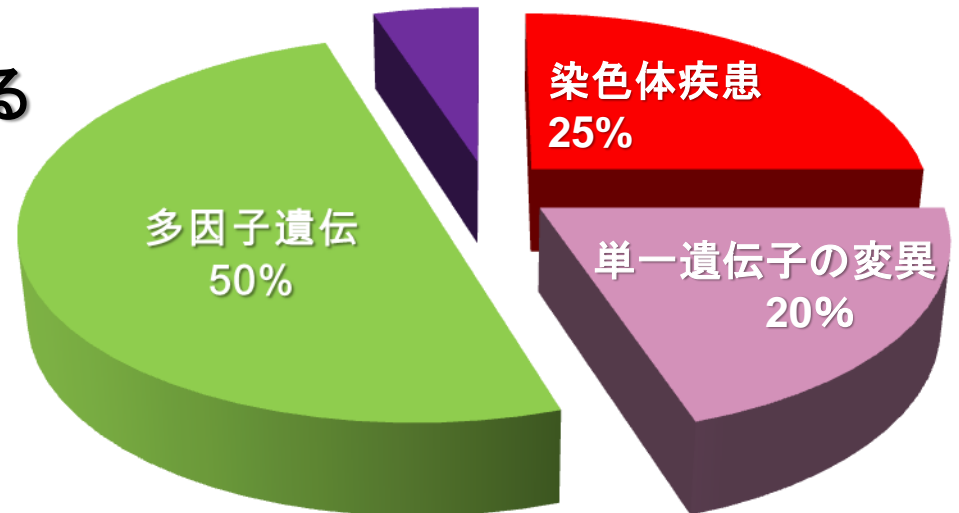
非指示的カウんセリング

出生前遺伝カウんセリングの通例としては**非指示的方法で情報と支援を提供すべき**とされている。出生前診断を受けるか、受け
ないか、罹患児の妊娠を継続するか、しな
いかといった特定の方針を選ぶように勧め
てはならない。**すべての選択肢を中立的に
提示**し、どのような決定をしても、それを
サポートすることが大切である。

先天性疾患と染色体疾患

先天性疾患とは？

環境・催奇形因子 5%



- 出生児の3.0~5.0%は、先天性疾患をもって生まれる
- 先天性疾患の中で**染色体疾患**によるものは**25%程度**
- 他に、単一遺伝子疾患、多因子遺伝、環境・催奇形因子などの影響が推定される

NIPTの遺伝カウンセリング

特徴

- ・母体・胎児に無侵襲である
- ・妊娠10週から検査ができる
- ・21/18/13番染色体の数的異常の検出ができる(現状の羊水検査FISH法と同等)
- ・高精度: 検査結果が陰性とした場合には胎児の染色体疾患の確率が極めて低い(陰性的中率は約99.9%)ことを意味している

限界

- ・転座などの染色体構造異常は診断できない
- ・遺伝子異常(単一遺伝子病)を検出することはできない
- ・診断は確定的ではない
 - － 偽陽性が0.9%であるがある
 - － 偽陰性が0.1%以下ある
 - － 0.3%の検体で判定保留となる
- ・診断確定に羊水・絨毛検査が必要

Drotarらの先天異常児を出産した親、特に母親の心理過程

第1段階	ショック
第2段階	否認
第3段階	悲しみ、怒り、 不安
第4段階	適応
第5段階	再起

出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解（2013年日本産科婦人科学会改訂）

「遺伝子の変化に基づく疾患・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姿勢で臨むことが重要」

多様性を受け入れる社会

「こころ、教育、社会全体のバリアフリー」
が求められている

出生前診断に関する倫理的対応

1. 出生前遺伝学的検査には検査前の遺伝カウンセリングが必須
2. 正確な情報提供とカウンセリングマインドで対応
3. 自己選択、自己決定できるように支援

- **情報収集**
 - 家系図、質問票
 - 病歴
 - 検査および追加評価
- **評価**
 - 身体所見
 - 臨床検査、画像検査
 - 診断の検証、確立
- **カウンセリング**
 - 疾患の自然歴、予後
- **再発率の評価**
- **意思決定**
 - 他の専門家の紹介、
保険会社、支援団体
- **診断評価の継続**
- **心理社会的支援**