

遺伝の基礎知識と遺伝カウンセリングについて：公開シンポジウム「新型出生前診断の導入を考える」より

井原，健二

<https://doi.org/10.15017/1398599>

出版情報：福岡醫學雑誌. 104 (10), pp.321-325, 2013-10-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総 説

遺伝の基礎知識と遺伝カウンセリングについて： 公開シンポジウム「新型出生前診断の導入を考える」より

九州大学病院 総合周産期母子医療センター(小児科)・臨床遺伝医療部

井 原 健 二

はじめに

母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査が、2013年4月に国立成育医療センターや昭和大学病院で開始されました¹⁾。これは母体血清中に存在する胎児由来のDNA断片を解析することにより、染色体の数的異常を評価する方法です。現在、産科診療の現場で行われている出生前診断とは、妊娠16週頃に母体腹部に針を刺し羊水を採取し浮遊する細胞の染色体を調べる胎児染色体検査のことをほぼ意味しますが、この検査にはわずかながら流産のリスクがあります(約0.3%)。一方、母体血清中のDNA断片を用いた新しい染色体検査は妊婦からの通常の採血で施行できるため、流産のリスクが全くなく非侵襲的です。そのため出生前検査を受ける側のハードルが極めて低くなり、やがては全妊婦に検査対象が拡大されていく可能性も指摘されています。一方で、検査を受ける側の妊婦とその家族は、この検査法の特徴や検査の背景に潜在する倫理的、法的問題について検査前に説明を受け理解しておく必要があり、不十分な認識のままこの検査を受けた場合には、検査結果の解釈と妊娠継続の判断に大きな混乱が生じる可能性があります。

母体血を用いた新型出生前診断に関わる諸問題を討議するにあたり、最初に一般的な遺伝の知識を整理します。そして臨床医学・遺伝医療の現場から、遺伝カウンセリングの現状について概説し、新型出生前診断の暗示する人類の将来像について議論します。

1. 遺伝と遺伝子と遺伝形式²⁾³⁾

「遺伝」とは、生殖によって、親から子へと形質(特徴)が伝わるという現象のことであり、生物の基本的な性質の一つです。日常的にも、親子に似通った点があれば「遺伝した」という表現が使われます。「遺伝子」とは、大まかに表現すると「特定のタンパク質」を作るための情報単位のことです。例えば、アルブミン遺伝子はアルブミンというタンパク質をつくるための情報を意味します。ヒトの遺伝子の総数は約2万2千個と推定されています。「遺伝子」の微細な違いの集積が個人差(個性)になります。例えばアセトアルデヒド脱水素酵素遺伝子というアルコールを代謝する遺伝子は「下戸の遺伝子」とも呼ばれ、お酒の強さ、弱さの個人差の理由の1つとして知られています。

染色体はすべての細胞の核の中に存在し、細胞分裂時に顕微鏡下に観察される物質です。「DNA」が濃縮されて折りたたまれて染色体となります。「DNA」はデオキシリボ核酸という物質が多数結合してつくる二重らせん構造の極めて細長い物質です。遺伝暗号は、アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、チミン(T)の4種から構成されています。生物を構成する単位である細胞の様々な生命活動の主役は酵素であるタンパク質が担っており、その全てのタンパク質はDNAに書き込まれた遺伝情報に従って合成されています。

2. 我が国の人口動態統⁴⁾

我が国の出生・死亡・婚姻・離婚及び死産の5種類の「人口動態事象」について人口動態統計が公開されています。厚生労働省がまとめた概要では、平成24年度の出生数は、1,037,101人で出生率（人口千対）8.2、合計特殊出生率は1.37です。婚姻数は66万8788組で、離婚数は23万5394組です。平成24年の死亡数は1,256,254人、死亡率は10.0（人口千対）で、死因の第1位は悪性新生物の36万790人、第2位は心疾患が19万8622人、第3位は肺炎で12万3818人でした。一方、乳幼児期の死亡原因ですが、1歳未満の小児の死因1位は先天奇形、変形及び染色体異常（77.8〔出生10万対〕）、2位が周産期に特異的な呼吸障害及び心血管障害（30.2）、3位が乳幼児突然死症候群（13.6）であり、1-4歳児の死因は、1位が先天奇形、変形及び染色体異常（4.2）、2位が不慮の事故（2.9）、3位が悪性新生物（2.4）と報告されています。この様に成人と乳幼児の死因は大きく異なります。一般にヒトの病気の原因は、遺伝要因と環境要因に大別されますが、成人期の死因となる疾患、すなわち、がん、虚血性心疾患や脳血管障害などのほとんどの慢性疾患は環境要因と遺伝要因が様々な割合で病気の発症や重症度に関わっています。対照的に小児の死因となる疾病は、先天奇形、変形及び染色体異常などのほぼ遺伝要因のみで規定される疾患と、不慮の事故のような環境要因のみで決まる疾患に大別され、単一の原因による急性疾患が大半を占めるという特徴があります。

3. 遺伝病とは²⁾

遺伝的要因による病気を一般に遺伝病と呼びます。遺伝的要因が果たす役割の程度により狭義の遺伝病と広義の遺伝病に区別されます。狭義の遺伝病にはメンデル遺伝病（単一の遺伝子の異常がメンデルの法則に従って発現する疾患）があり、広義の遺伝病には染色体異常症（染色体の数や構造の異常によって起こる疾患）、多因子遺伝性疾患（複数の遺伝子と環境要因が作用し発生する疾患）が含まれます。昔も今も新生児100人中5-6人は何らかの医療介入が必要な遺伝的問題を持って生まれてくることが知られており、新生児の1-2%がメンデル遺伝病、0.6%が染色体異常、3-4%が多因子遺伝病を持っています。

さて福岡市の統計によれば⁵⁾、平成25年1月の時点で人口は1,495,104人（男性706,541人、女性788,563人）、平成24年の出生数は14,370人、出生率9.7です。また福岡市とその近隣の筑紫地域、糟屋地域、宗像地域、糸島市を含む福岡都市圏人口は約250万人と報告されています。従って福岡市で毎年生まれてくる遺伝病を持つ子供たちは、年間14,370人×5%＝約720人と推定され、福岡市近郊まで含めると毎年約1,000名の遺伝病を持った子供たちが誕生していることになります。

なぜこれほどの高い頻度で遺伝病は起こるのでしょうか。それを考えるには遺伝の本体、すなわちDNAにまで遡る必要があります。1つの個体を構成する細胞は1つの受精卵（1個の精子と1個の卵子）が起源です。受精卵は2個、4個、8個と細胞の複製を繰り返し1個体が形成されるまで細胞は増え続けるわけですが、この細胞を複製するということは遺伝の本体であるDNAを複製することとほぼ同義です。膨大な複製回数の中で低い頻度ながら複製エラーが起こります。精子や卵子でも同様にDNA内にエラーが起こる上に、減数分裂や組換えといった生殖細胞に特有な遺伝的变化の中でもエラーが起こります。これが遺伝病が発生する本態です。細胞は遺伝情報を非常に正確に複製する機構を持っているのですが、それでも起こった遺伝情報のエラーを細胞ごと排除するメカニズムも知られています。さらに残った遺伝的エラーにより他の個体と比較して何らかの不利な状況に陥った細胞あるいは個体は、ヒトの場合には遺伝病として表出してくるわけですが、別視点からすると、このような変化は生物の多様性を生みだし長い時間の中で生命体が進化するための原動力と考えられています。私たち人類がこの世に生まれるまでには気が遠くなるほどの時間の流れがありますが、それは遺伝変化（＝突然変異）と淘汰（＝選択）の繰り返しであり、生物として環境に適応した集団が有利に子孫を残してきた結果、人類が誕生したと推定されています。

4. 遺伝カウンセリングについて

近年のバイオ解析技術とコンピューターテクノロジーの目覚ましい発展によりヒトの全ゲノム情報がパソコン上で誰でも検索できる時代になっています。医学の分野においても多くの疾患の病因と病態に関わる遺伝子が次々と解明され、その情報は医療のさまざまな場面で活用されています。

急速に進む遺伝子解析技術を臨床応用するための橋渡し役として、また、「遺伝」に関わる諸問題の相談窓口として、全国の大学病院や医療機関に臨床遺伝に関わる遺伝子医療部門が設立され広く定着してきました。そして、我が国における遺伝子医療の向上を目的に全国遺伝子医療部門連絡会議が平成15年以降毎年開催されています⁶⁾。この会議は遺伝子医療部門の存在する高度医療機関（大学病院、臨床遺伝専門医研修施設、等）により構成され、わが国の遺伝子医療（遺伝学的検査および遺伝カウンセリングなど）の充実・発展を目的としており、平成24年度には大学病院を中心に全国99の医療機関が加盟しています。九州大学病院はこの会議の発足時より加盟していますが、平成16年4月には院内措置施設として臨床遺伝医療部が開設されました。臨床遺伝に関わる医科歯科の臨床医、検査技師や看護師と遺伝学的解析を行う基礎系の医師が協力して、遺伝に関するさまざまな相談に対応した遺伝カウンセリングを行っています。

遺伝カウンセリングとは、遺伝子や遺伝のメカニズムが関与する疾患や体質について、さまざまな問題を抱える方やそのご家族のお話を伺いながら、遺伝に関する情報をわかりやすく説明し、心理社会的なサポートを行う医療サービスです。遺伝カウンセリングの対象を分野毎に大別すると以下に集約されます。

- (1) 出生前遺伝カウンセリング：妊娠中の胎児、あるいはこれから妊娠を考える際のリスクについての相談。高齢妊娠、近親婚、超音波検査異常例、習慣性流産、出生前診断など。
- (2) 小児期遺伝カウンセリング：遺伝病の診断、情報の提供、次子の再発率の推定など。
- (3) 成人期遺伝カウンセリング：家族性腫瘍、神経変性疾患の発症前診断や保因者診断など。
- (4) 親戚同士の結婚や「遺伝そのもの」に関する相談。

5. 新型出生前診断の実施の意味すること

出生前診断は、広い意味では妊娠中に実施される胎児の発育や異常の有無などを調べるすべての検査を意味します。通常の妊婦健診で行われる超音波検査や胎児心拍数モニタリングなども含まれます。狭義の出生前診断とは、胎児の先天的な異常、特に染色体異常や遺伝性疾患の有無を調べる遺伝学的検査や、母体血清マーカー検査、胎児の頸部のむくみ（NT）の肥厚の程度を調べるための超音波検査なども含みます。

出生前診断の検査方法は、確定的検査と非確定的検査に分けられます。また、侵襲的検査と非侵襲的検査という分け方もあります。それぞれの検査の特徴とリスクや費用などを総合的に評価し、これらの出生前診断が臨床現場で行われてきました。ところが「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査＝新型出生前診断（NIPT）」が登場し、今後の出生前診断が大きく様変わりする可能性が出てきました。その理由の1つが、母親から採血のみで判定する母体血清マーカー検査と同様に非侵襲的検査でありながら、はるかに正確にトリソミー型染色体異常症を検出する事が可能であることです。NIPT陽性例の診断確定には侵襲的な検査（羊水検査など）が必要ですが、NIPT陰性例では侵襲検査がほぼ不要となります。現在は検査対象がトリソミー型の染色体異常症に限定され、また母体の年齢などに制限が設けられており臨床研究に位置づけられて実施されていますが、将来的には特定の染色体異常症のスクリーニングにとどまらず、染色体微小欠失による染色体異常症やメンデル遺伝病にまで対象を拡大して施行することが原理的に可能であり、母体血を用いて胎児の遺伝性疾患を網羅的に調べる検査が登場する可能性も指摘されています。

6. 将来への展望

私たち国民の健全な生活を営む上で、医療は大きな貢献を果たしてきました。一方で高度化した医療は、生命の誕生から死に至る過程のさまざまな局面で、ヒト自らの意思と自らの手により生命の維持・生命の選択に直接介入することを可能としています。生命の終末期の延命治療や安楽死の判断が法律という枠組

みの中でヒトの判断に委ねられ、また生命の誕生と選択についても生殖補助医療や出生前診断という形で急速な広がりを見せています。

ヒトの生物としての長い歴史は「外からの敵」との戦いでした。動物からの補食やウイルス、細菌感染症など他の生物の侵略、干ばつ風雨などの環境要因との戦いであり、近代科学はその多くを制圧してきました。現代のヒトの戦いは、内なる敵、つまり遺伝因子による遺伝病との戦いでもあり、それは生物としての宿命との戦いともいえます。ヒトは生物である以上、遺伝的な変化、すなわち遺伝子変異を完全にゼロにすることは不可能ですが、もしも人類が遺伝的变化を消し去る、または生じさせない方法を手に入れたならば、それは生物としてこれ以上の進化を放棄した未来を意味するのかもしれませんが、母体血出生前検査に代表される非侵襲的かつ高精度な出生前診断法は、特定の染色体異常症の排除を促進することが可能であるのみならず、大多数の遺伝性疾患も理論的に排除可能となります。

胎児の生命の選択は自由意志に基づく母体個人の権利の1つであることは現代社会のコンセンサスとなっていますが、人類が手に入れた生命選択の手段の無秩序な拡大は、遠い祖先から引き継がれた生命進化のバトンが「人類」で終了することを意味するのでしょうか。新型出生前診断の出現は、我々人類が置かれている状況を冷静に斟酌し、将来に向けた判断をするための問題提起なのかもしれません。生命体の宿命である「内なる敵」＝「遺伝因子による遺伝病」と戦い、排除するという選択のほかに、「共存し、未来に向かう」という選択があることを視野に入れておくことは、進化した生命体である我々人類の責務なのかもしれません。

謝 辞

2013年3月16日に西南学院大学コミュニティーセンターホールで開催された公開シンポジウム「新型出生前診断の導入を考える」の講演内容を総説としてまとめました。本シンポジウム企画責任者の山崎喜代子教授（西南学院大学）、波多江忠彦教授（山口大学）、ならびに西南学院大学共同研究育成制度採択プログラム代表のカレン・J・シャフナー教授（西南学院大学）に深謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) NIPT コンソーシアム <http://www.nipt.jp/>
- 2) 福嶋義光 監訳：トンプソン & トンプソン 遺伝医学，メディカル・サイエンス・インターナショナル，東京，2009.
- 3) 村松正實，木南凌 監修：ヒトの分子遺伝学 第4版，メディカル・サイエンス・インターナショナル，東京，2011.
- 4) 厚生労働省 平成24年人口動態統計月報年計（概数）の概況。
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai12/dl/gaikyou24.pdf>
- 5) 福岡市の統計情報 (<http://www.city.fukuoka.lg.jp/soki/tokeichosa/shisei/toukei/index.html>)
- 6) 第10回全国遺伝子医療部門連絡会議報告書 (<http://www.idenshiiryoubumon.org/>)

プロフィール

井原 健二 (いはら けんじ)

九州大学病院准教授 (大学病院総合周産期母子医療センター (小児科)) 医学博士

◆**略歴**：1963年広島市に生る。私立修道高校を卒業。1989年九州大学医学部医学科卒業，九州大学医学部小児科入局。1995年九州大学大学院医学系研究科 (九州大学生体防御医学研究所 生化学部門) 修了。1997年九州大学医学部附属病院 助手。2002年米国ワシントン大学医学部血液学 客員助教授。2004年九州大学病院 助手講師 (小児科) 復職，臨床遺伝医療部副部長 (兼任)。2010年より現職。

◆**研究テーマと抱負**：大学院時代に学んだ分子生物学をベースに，小児領域を基盤として幅広い診療分野の様々な遺伝病の分子遺伝学的研究を行っています。大学病院の小児科では小児内分泌疾患，代謝異常症や遺伝病などを担当し，臨床遺伝医療部では遺伝カウンセリングを行っています。研究，臨床，教育のバランスを計りながら，アカデミアの先進性・優位性を生かしたオリジナリティの高い遺伝医学・遺伝医療を目指しています。

◆**趣味**：MLB 野球観戦，草野球