

A

周産期の遺伝カウンセリングの特徴



Point

- ✓ カップルが妊娠における遺伝的リスクについて理解し、支持的で非指示的な雰囲気の中で、自分たちの妊娠についてどのような選択を行っていくかの自律的な意思決定を支援する。
- ✓ 出生前検査に対する意思決定は、本人だけの意思だけでは決まらず、その人を取り巻く人間関係、置かれた社会的状況、時代背景、慣例、教育などが影響し合い、さまざまな関係性のなかで行われることを理解する。
- ✓ 周産期におけるグリーフを理解する。
- ✓ 出生前検査の遺伝カウンセリングにおいては、時間の制約に留意しなければならない。

はじめに

遺伝カウンセリングは1947年のSheldon Reedによる「優性学を排除した遺伝的ソーシャルワークのようなもの」と定義されて以来、次々と登場する新しい遺伝学的診断技術の登場、人間の行動に対する理解や公衆衛生政策、倫理、カウンセリング理論などの進歩とともに、医療における自己決定の重要性の認識が増していくなかで発展してきた¹⁾。羊水検査の登場（1966年）により近代的な出生前検査の遺伝カウンセリングが始まり、非指示的な雰囲気のなかで自律的な意思選択を行うためにまず周産期領域において遺伝カウンセリングが注目された歴史的経緯がある。

しかしながら国内では、母体血清マーカー検査の導入にあたり、1999年に厚生科学審議会にて「母体血清マーカー検査に関する見解」が出された（厚生労働省、1999）。見解では、母体血清マーカーは、①妊婦が検査の内容や結果について十分な認識を持たずに検査が行われる傾向があること、②確率で示された検査結果に対し妊婦が誤解したり不安を感じることで、③胎児の疾患の発見を目的としたマススクリーニング検査として行われる懸念があることといった特質や問題点があるとし、医師が妊婦に対して、本検査の情報を積極的に知らせる必要はない。また、医師は本検査を勧めるべきではなく、企業等が本検査を勧める文書などを作成・配布することは望ましくない。しかしながら、妊婦から本検査の説明の要請があり、本検査を説明する場合には別紙のような内容について十分に配慮すべきである、と示された。そのため周産期領域では長きにわたって、妊婦から希望があった時のみに出生前診断の情報提供がなされ、積極的な情報提供や遺伝カウンセリングが行われるのではなく、妊婦自身から希望がある場合にのみ対応され

てきたと思われる。

そのようななか、妊婦は正しく質の高い情報を求めている。適切な情報提供により不安が軽減されることは、さまざまな研究により報告されている。本来の出生前診断は、基本的には、妊婦の安全な妊娠・分娩を目的として適切な妊娠管理を行いながら、児の疾患を早期に診断し、児の治療や適切な分娩形式の選択、また適切な養育環境を整えていくために行われるものである。診断が成されることで適切な治療や管理が可能となること、再発リスクの正確な評価を行い、それに対するインフォームド・チョイスが成立することにある。しかしながら現在、出生前診断の目的が多様化していること、NIPTに代表される新しい技術の登場により、今まさに周産期の遺伝カウンセリングは大きな転換期を迎えているといえるだろう。

周産期遺伝カウンセリングの特徴

出生前検査の遺伝カウンセリングの特徴としてまずあげられることは、①時間の制約があることである。限られた時間のなかで、②個別の患者背景や目的による検査の適応、③スクリーニングか確定診断かの区別（検査の種類が多く複雑）、④結果の解釈の難しさ、⑤個人の価値観・倫理観の対立（クライアントと遺伝カウンセリング実施者間、あるいは他者からの影響）などのさまざまな困難な要素を含みながら出生前検査の遺伝カウンセリングは行われる。

出生前診断についての遺伝カウンセリングによって、クライアントは自分たちの妊娠における遺伝的リスクについて理解し、支持的で非指示的な雰囲気のなかで、自分たちの妊娠についてどのような選択を行っていくかの意思決定（informed decision making）を行うことが可能となる。その

プロセスにおいては、クライアントの自律性が何よりも重要視される。また、遺伝学的検査の満足度を高めるためには検査の前の遺伝カウンセリングが重要との報告もある。米国の医療専門職に対する遺伝学の教育組織である NCHPEG (National Coalition for Health Professional Education in Genetics)²⁾では、出生前診断に対する遺伝カウンセリングの在り方について以下のように説明している。「出生前検査を受けようと思う妊婦は、その選択に際し、異常のある子どもを持つこと、流産の可能性、検査の結果に対しどのように選択するか、家族の価値観、信仰、生活状況などについてさまざまに思い悩むものである。遺伝カウンセリング担当者は、そのような妊婦の個別の背景を理解することに努め、バランスのとれた最新の情報提供を行うべき」としている。さらに遺伝カウンセリングは時に、出生前検査を受けないという選択肢を提供できることがある、とも指摘している (<http://www.nchpeg.org/>)。

遺伝カウンセリングに求められるもの

バランスのとれた遺伝カウンセリングは、検査についての十分な説明だけでは成立しない。そこには、①どうして出生前検査を希望したのか（目的は何か。本人の意思によるものか。）、②クライアントの病気に対するリスク評価は妥当か、③診断対象となる病気についてどのような理解をしているか、④その人にとっての結果を出すことの意味、メリット・デメリット、最終的な結果によってどのような選択がありどのような展開となり得るか（心理的・身体的・経済的負担など含め）、倫理的な側面などについて妊婦とそのパートナーの自由意思を最大限尊重しながら、遺伝カウンセリングに臨むことが求められる。

現在実施されている出生前診断

各種スクリーニング検査

従来のスクリーニング検査は、胎児に染色体疾患などの可能性がどれくらいあるかの確率的評価を目的としたものであった。しかしながら、偽陰性率、偽陽性率ともに高く^{3~5)}、解釈が困難であることから、適切な説明に基づく理解がな成立しなければ、かえって妊婦の混乱を招きかねない。NTの評価は、測定する医師の技術にも左右されることから、さまざまな問題も指摘されている。また、これまでに生化学的検査として行われてきた従来の母体血清マーカー検査に加えて、妊娠初期に hCG、PAPP-A の測定と胎児 NT 評価を組み合わせたコンバインド検査も開始されている。NIPT は、母児の cfDNA を直接、量的に評価す

ることで従来のスクリーニング検査に比べ、偽陽性率、偽陰性率が大幅に低くなったことが注目を集めた。しかしながら、胎児の染色体疾患の評価手段として過剰に評価される傾向があると米国で指摘されているとおり、確定診断ではないことに留意する必要がある。

NIPT

NIPT で陽性という結果を得たときに、実際に胎児がダウン症などの染色体疾患である可能性を陽性的中率というが、Palomaki らが行った NIPT の臨床研究におけるハイリスク集団に対するダウン症の陽性的中率は 99% 以上と高いものであった³⁾。しかしながら陽性的中率は、感度・特異度と疾患の頻度（罹患率・事前確率）によって変化するため、感度・特異度が極めて高い検査でも罹患率の低い染色体疾患を対象として検査を行うとその的中率は低下する。そのため、それぞれの染色体疾患における理論的な陽性的中率は、ダウン症の場合、35 歳で約 80%、40 歳で約 90% となるが、罹患率の低い 18 トリソミーでは 35 歳で約 20%、40 歳で約 40% である。しかしながら、国内における NIPT コンソーシアムが行った臨床研究の実際の結果をみると、理論的予測値よりも高い結果が確認されている。

また、結果が陰性の場合には、NIPT が感度、特異度ともに優れており、陰性的中率はダウン症候群、18 トリソミー、13 トリソミーに対してそれぞれ 99.9% と非常に高いことは確かであるが、異常がないことを 100% 保証するものではないことに注意が必要である。また、検査会社によっては 0.5~7% で判定保留になることがある。判定保留の要因として、母体血中の胎児 DNA の濃度の低さ、バニシングツイン、児または母体の体細胞モザイク、胎盤性モザイク、母体の腫瘍、母体の自己免疫疾患等の影響が報告されている^{4~6)}。

陰性結果の的中率は高くその信頼度は高いと言えるが、それでも 100% ではないこと、陽性の場合には確定診断とはならず、絨毛・羊水検査での確認が必要であること、一度 NIPT で陽性と判定された場合には、最終的な診断結果まで最低でもさらに 2 週間程度の日数を要し、曖昧な状況下で長期間待つことによる心理的負担はかなり大きくなると考えられる。

羊水・絨毛検査

染色体疾患や、家系内の特定の遺伝性疾患を対象としての確定診断として実施されている羊水検査と絨毛検査であるが、侵襲的な手技であること、出血や破水、感染症などの合併症や、流産や胎児死亡などのリスクがあるために、出生前検査を考える妊婦にはかなりの熟考を要求する検査である。培養細胞を利用した羊水検査・絨毛検査は染色体の数の変化の診断については 100% の検査精度と考えられ

ているが、微細な構造異常などの構造異常を含めた診断精度は絨毛検査で97.5%～99.6%、羊水検査は99.4%～99.8%とされている⁷⁻⁹⁾。さらに、絨毛検査は、NIPTと同様に、絨毛と胎児とは元は同じ受精卵から発生したもので、同じ遺伝的情報を共有するという前提で行われているが、胎盤に局限したモザイク(confined placental mosaicism: CPM)を反映している可能性が約1%程度あることにも留意しなければならない。

高年妊娠を理由とした出生前診断では、必ずしも障害に結びつかない性染色体異常や低頻度のモザイクなどが認められたときの遺伝カウンセリングは非常に困難なものとなり得る。

また、胎児に重篤な遺伝性疾患の有無を確認するために行われる各種遺伝子検査であるが、現在では、主に絨毛や羊水から得られた胎児の細胞を利用して行われている。しかしながら、家系内で遺伝子変異が特定されていない場合には、妊娠期間中に胎児の遺伝子検査を行い、結果を得ることは困難である。

周産期におけるグリーフ

グリーフ(grief)とは、悲嘆と訳される言葉で、大切な人の喪失や思いがけない災害などで大きな悲しみに見舞われる状況への心的反応を示すが、周産期においても、グリーフを考慮しなければならぬ状況がある。例えば、待ち望んだ子どもが、重い病気や障害を持つとわかった両親にとっては、“自分たちの健康で元気な子ども”という対象の喪失、また未来や夢の喪失ともいえる状況となるだろう。また、出生前診断に伴った人工妊娠中絶によるグリーフは、他者に相談しにくくまた理解を求めにくいことから、グリーフの過程が複雑化する可能性も指摘されている。グリーフのさなかにある人をどのように支えたらよいかについては、明確な答えがあるわけではない。しかしながら、グリーフが複雑な過程を経るものであり、その受容には一定の時間を要することをまず理解することが必要となる。相手を理解しようとし、あるがままに受容しようとする姿勢が求められるのであろう。

おわりに

出生前検査に対する意思決定は、本人だけの意思だけでは決まらない。その人を取り巻く人間関係、置かれた社会的状況、時代背景、慣例、教育などが影響し合い、さまざまな関係性のなかで行われるものである。当然ながら、情報提供だけでインフォームド・チョイスが成立することが困難といえよう。個別の背景や人生について理解をしようとする努力をしながら、遺伝カウンセリングを行うことが必要である。

文献

- 1) Reed SC. A short history of genetic counseling. *Social biology*. 1974; 21: 332-9.
- 2) NCH PEG. <http://www.nchpeg.org/>
- 3) Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med*. 2011; 13: 913-20.
- 4) Dheedene A, Sante T, De Smet M, et al. Implementation of non-invasive prenatal testing by semiconductor sequencing in a genetic laboratory. *Prenat Diagn*. 2016; 36: 699-707.
- 5) Bowdoin JJ, Rodriguez-Monguio R, Puleo E, et al. Associations between the patient-centered medical home and preventive care and healthcare quality for non-elderly adults with mental illness: A surveillance study analysis. *BMC Health Serv Res*. 2016; 16: 434.
- 6) Bianchi DW, Chudova D, Sehner AJ, et al. Noninvasive prenatal testing and incidental detection of occult maternal malignancies. *JAMA*. 2015; 314(2): 162-9.
- 7) Lippman A, Tomkins DJ, Shime J, et al. Canadian multicentre randomized clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. Final report. *Prenatal diagnosis*. 1992; 12: 385-408.
- 8) Hahnemann JM, Vejerslev LO. European collaborative research on mosaicism in CVS (EUCROMIC)—fetal and extrafetal cell lineages in 192 gestations with CVS mosaicism involving single autosomal trisomy. *Am J Med Genet*. 1997; 70: 179-87.
- 9) Shaffer LG, Bui TH. Molecular cytogenetic and rapid aneuploidy detection methods in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007; 145C: 87-98.

〈四元淳子〉

B 染色体と遺伝子について

はじめに

ゲノム

ゲノム (genome) とは「gene (遺伝子)」と「集合をあらわす -ome」を組み合わせた言葉で、ヒトが一方の親から受け継ぐ遺伝情報の全体をいう。

染色体は細胞核内にある構造体の1つで、DNA分子がヒストンなどのタンパクに巻き付きながら姉妹染色体分体 (sister chromatid) がそれぞれ折りたたまれたものである。染色体は1本の二重鎖DNAが何段階にも折りたたまれ、約1/10,000の長さになり、染色体中の1バンドはDNAの約6Mb (600万塩基) に相当する。ヒトの各体細胞には、約32億塩基対の遺伝情報が23対の染色体に分かれて含まれており、1本の染色体には平均約1,000個の遺伝子が存在し、バンド1本には約50個の遺伝子が存在する。ヒト遺伝子の総数は約25,000個と推定されている。24種類の染色体およびすべての染色体に含まれる遺伝子・DNA/RNA、タンパクなどの遺伝情報すべてが (核) ゲノムの情報で、厳密にはこれにミトコンドリアゲノムの情報を加えたものを全ゲノム情報として扱う (☞ [付録 A-1, p.1] 参照)。

DNAは、ヌクレオチドとよばれる分子単位に、A (アデニン)、T (チミン)、C (シトシン)、G (グアニン) の塩基が結合して鎖状に連なっていて、その塩基の配列 (塩基配列) によって遺伝子を決定する。DNAから転写・翻訳という過程を経て、どんなタンパク質をつくるかが決まる。転写に必要なRNAの塩基は、Tに代わってU (ウラシル) で構成される。

遺伝子

タンパク質をつくる情報を担っているのが遺伝子であり、タンパク質の設計図部分 (エクソン) と、これらのタンパク質の合成を管理・制御する部分 (イントロン) から構成される。言い換えれば、遺伝子には、どの細胞で、いつ、どれだけのタンパク質をつくるかに関する設計および合成のプログラムが書き込まれている。遺伝子は体細胞分裂あるいは性腺細胞での分裂 (減数分裂) を通して子孫へと受け継がれていく。遺伝子を正確に子孫に伝達するのに染色体は重要な役割を担う。

全DNAのうち遺伝子に関係する領域はごく一部であり残りは遺伝子外配列で、遺伝子は長いDNAの所々に存在する。遺伝子中のタンパク質の設計図であるエクソンは、全ゲノムDNAの2%、そのほか調節因子などの働きを持つ領域の3%と合わせても5%にすぎない。遺伝子の働きに

関わるのはこれだけである。すなわち、タンパク翻訳 (エクソン) 領域2%、調整領域など3%、ヘテロクロマチン7%、反復配列45%、機能が十分特定されていない領域43%で構成されている (☞ [付録 A-2, p.2] 参照)。

プロモーターは遺伝子の発現を調節する領域である。DNAはRNAに転写され、スプライシング (遺伝情報を持つ部分だけがつながり、遺伝情報を持たない部分はなくなる) を経てイントロンが除かれてエクソンだけからなるmRNAがつくられ、タンパクの翻訳へと進む。

エクソン内、エクソン・イントロン境界領域 (イントロンを含む)、プロモーター領域などのDNAの変化は遺伝子の発現異常につながることもあり主な遺伝子変異の探索標的部位となっている。塩基はリン酸基を背骨にした構造の内側に向かい合って対になっており、Aに対してT、Gに対してCと決まった組み合わせで構成される。ヒトゲノムは約32億個の膨大な塩基対からなるが、2003年にその完全塩基配列解読が完了した。

染色体

ヒト体細胞の基本染色体数が46本と確定したのは、1956年のことであった。先天異常の原因として染色体の量的不均衡があることが判明してからは、染色体検査は遺伝学的検査として臨床応用された (☞ [付録 A-3, p.3] 参照)。

顕微鏡下で各染色体には1個の動原体 [セントロメア (centromere)] が、顕著なくびれとして認められる。国際ヒト染色体名規約 (International System for Human Cytogenetic Nomenclature: ISCN) は、染色体を1~22番の常染色体とXとYの性染色体に識別、各染色体は動原体を中心に短い方を短腕 (p)、長い方を長腕 (q) で表す。

G分染法は、最初に染色体タンパク質を分解するためにトリプシン処理を行い、その後ギムザ染色を行う。各染色体対は、淡染されるバンドと濃染されるバンドが交互に現れる特徴的なパターンで染め分けられる。この染色パターンは、塩基の構成 (GCもしくはAT塩基対のそれぞれの割合) やDNAの反復配列の分布など、そのDNA配列の特徴とほぼ相関している。この濃淡のバンドパターンについて特徴的なバンドを指標 (landmark) として、いくつかの領域 (region) に区分する。動原体から腕の末端方向に向かって1, 2, ……と領域の番号、そして各領域にバンドの番号がつけられている (☞ [付録 A-1, p.1] 参照)。

染色体は、その長さや動原体の位置などを基準にして、特徴的な7染色体群 (A~G群) に区別する。

● A群 (染色体1~3): 大型の3対の染色体でセントロメア

(染色体の長腕と短腕が交差する部位)が中央部にあるが、2番は短腕が長腕よりも短い。

- **B群 (染色体 4～5):** 大型の2対の染色体で、セントロメアは末端近くにあり、4番と5番は非常によく似ており区別できないため、4本を一括してB群として扱う。
- **C群 (染色体 6～12, X):** 中型の染色体で7対の常染色体とX染色体からなり、男性では15本、女性では16本ある。セントロメアはやや末端部寄りで、長さや形が似ているため識別が最も難しいグループである。
- **D群 (染色体 13～15):** 中型の染色体3対からなり、末端部にセントロメアが存在し、短腕にサテライト (Mbのレベルで存在する繰り返しDNA配列のこと)が存在する。
- **E群 (染色体 16～18):** やや小型の3対の染色体で、セントロメアはほぼ中央～端部寄りに位置する。
- **F群 (染色体 19～20):** セントロメアがほぼ中央部にある2対の短い染色体で、両者を区別できないため一括してF群染色体として扱う。
- **G群 (染色体 21～22, Y):** 最小の2対の常染色体とY染色体からなり、男性では5本、女性では4本観察される。セントロメアは末端部にあり、Y染色体以外は短腕にサテライトがあり異形染色体として個人差がみられる。後に21番が22番よりも小さいことが判明した。

遺伝子の異常と疾患

遺伝性の疾患は表1-1のごとく大別される。ある病気が1個の遺伝子の異常(単一遺伝子異常)で起こるとすれば、その遺伝子(責任遺伝子)の状態を調べれば発病するかどうか分かる。メンデル遺伝をする疾患の患者とその家族のゲノムの違いを調べることにより、疾患の責任遺伝子が明らかにされてきた。

単一遺伝子異常だけではなく、多くの遺伝子異常が積み重なって病気になる場合も多い。ある病気を発症している患者(血縁関係にない多数の患者)と患者ではないヒトの遺伝子を比較検討する(ゲノムワイド関連解析という)ことにより、そのような多因子遺伝性疾患に関連する遺伝子も判明してきた。遺伝子の違いがあっても、つくられたRNAやタンパク質が病気を起こすかどうかはわからない。そこで、実際の細胞で発現されるRNAやタンパク質を調べる技術も開発された。これがトランスクリプトーム(RNAを調べる)、プロテオーム(タンパク質を調べる)解析である。

ゲノム解析が進むにつれてゲノムDNAの塩基配列にも個人差があることが知られるようになった。同じ卵巣がん

表1-1 遺伝性の疾患分類

- **単一遺伝子疾患:** 単一遺伝子の異常に起因する疾患。メンデル遺伝病ともいう。メンデル遺伝形質は、常染色体(autosome)または、性染色体(sex chromosome)であるXまたはY染色体上の座位によって決定されている。基本的なメンデル家系のパターンは次の5つである。
 - 常染色体優性 (AD)
 - 常染色体劣性 (AR)
 - X連鎖性優性 (XLD)
 - X連鎖性劣性 (XLR)
 - Y連鎖 (YL)
- **多因子遺伝病:** 多数の遺伝子と環境要因の相互作用によって発症する疾患。生活習慣病など。
- **染色体異常症:** 顕微鏡下で観察可能な染色体の数的あるいは構造的異常。正常細胞と異常細胞が混在するモザイク型異常もある。
- **微細欠失・重複症候群(ゲノム病):** 顕微鏡下で検出困難なレベルの微細な染色体の欠失・重複であり、隣接する複数の遺伝子の量的不均衡を生じる(近接して存在する類似したDNA反復配列によって惹起されるものをゲノム病とよぶ)。
- **ゲノム刷り込み関連疾患:** 遺伝子DNA塩基配列の変化によらずメチル化などの修飾によって遺伝子の発現が異なる現象をゲノム刷り込み現象という。遺伝子の親由来の違いによって発現の有無が異なる。メンデルの遺伝形式に従わない。
- **ミトコンドリア遺伝病:** ミトコンドリアDNA異常に起因する。ミトコンドリア病はミトコンドリアDNA異常だけでなく、核染色体遺伝子異常によるものもある。

でも抗悪性腫瘍薬の効き方に違いがあることや、お酒が飲める人と飲めない人がいるのは、アルコールを分解する酵素の遺伝子に1塩基だけ他のヒトと異なる遺伝子配列を持つ人がいるためである。これをSNP(single nucleotide polymorphism; スニップ)とよび、個人レベルのゲノムの違いを遺伝子多型とよぶ。

変異の種類とその帰結

ミスセンス変異とはDNA配列中にヌクレオチド1つが置き換わることにより、アミノ酸を規定する3塩基からなるコドンが変化して、遺伝子産物中のアミノ酸1つが別のアミノ酸に置き換わることがある。こういった変異は、正常とは異なるアミノ酸をそこに指定することによって遺伝子のコード鎖の意味を変えることから、ミスセンス変異とよばれる。ナンセンス変異とは、点変異のうち、DNA配列の正常アミノ酸をコードするコドンを、3種類ある終止コ