

先天異常と出生前診断

Teratology & Prenatal Diagnosis



広島大学名誉教授

安田峯生

安田峯生 自己紹介

- 1962年 京都大学医学部卒
- 1963年 京都大学医学部解剖学第三講座助手
- 1971年 京都府立医科大学第一解剖学教室講師
- 1973-4年 カナダ・ブリティッシュ・コロンビア大学
遺伝医学教室客員研究員
- 1975年 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所
周生期学部長
- 1977年 広島大学医学部解剖学第一講座教授
- 2001年 同上退職 広島大学名誉教授
広島国際大学保健医療学部臨床工学科教授
- 2005年 同上退職 広島県赤十字血液センター医師
- 2009年 同上退職 宮城県赤十字血液センター医師

安田が先天異常研究を志したきっかけ

サリドマイド

日本では商品名
イソミン(1958年発売)
つわり止めとして妊娠初期
の妊婦が服用 特徴的な
四肢異常誘発

1962年販売停止

2009年から抗腫瘍剤・免疫抑制剤(商品名サレドカプセル100)として製造販売が再開



図 2 amelia の例



図 3 phocomelia の例



図 4 左右四肢・橈骨列低形成・内反手・母指欠損・芝指の例

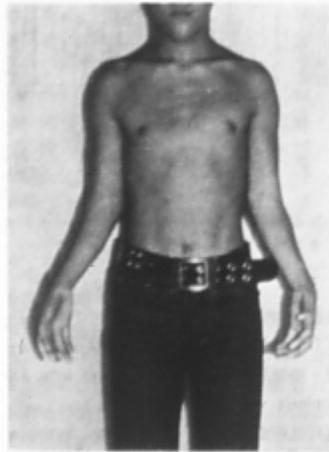
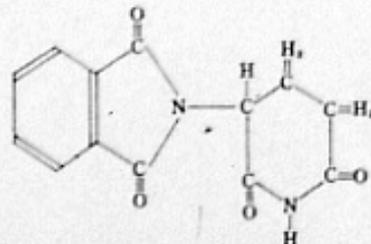


図 5 左右橈骨列低形成・内反手・右母指無形成・左母指低形成・母指球低形成の例



図 6 左右第1指列低形成(ふらふら母指 floating thumb)の例



N-phthalyl-glutamic acid imide 又は α -N-phthal-imido-glutarimide (thalidomide)

図 1 サリドマイドの構造式

西村秀雄(1912～1995)

京都大学医学部
解剖学第三講座教授

1963年当時先天異常学領域で
国際的指導者の一人

1978年日本学士院賞
「ヒトの先天性心身障害の由来
に関する研究」

A portrait of Shigeo Yamamura, an elderly man with grey hair, wearing a dark suit, white shirt, and patterned tie. He is seated in a wooden chair with his hands clasped. The background is a wooden bookshelf filled with books.

西村秀雄

講義内容

- 先天異常とは(定義)
- 先天異常の頻度
- 先天異常の成因
- 先天異常学の原則
- 先天異常の予防・治療法
- 先天異常の出生前診断
- 先天異常の社会・倫理的問題
- 先天異常への望ましい対応

先天異常の定義

- 出生前に運命付けられたあらゆる異常

形態異常、機能異常、遺伝によるもの、胎生期の環境によるものの全てを含む

DOHaD

Developmental Origin of Health and Diseases)

- 胎生期環境によるエピジェネティクス変化（DNAやヒストンのメチル化など）が、成人病などの要因となる。
- 例：胎生期低栄養で成人後に虚血性心疾患や糖尿病に罹患するリスクが高まる。

先天異常学を学ぶ意義

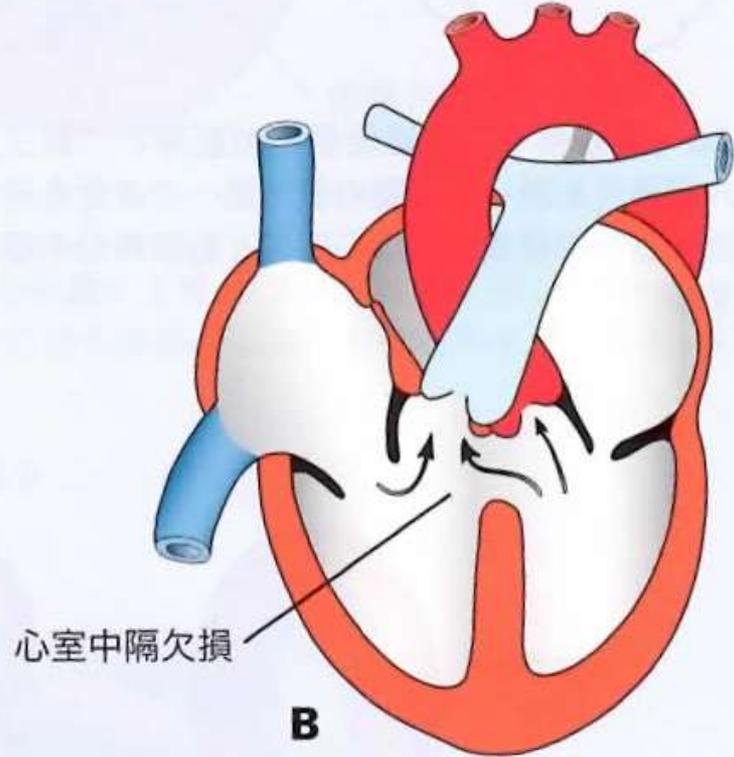
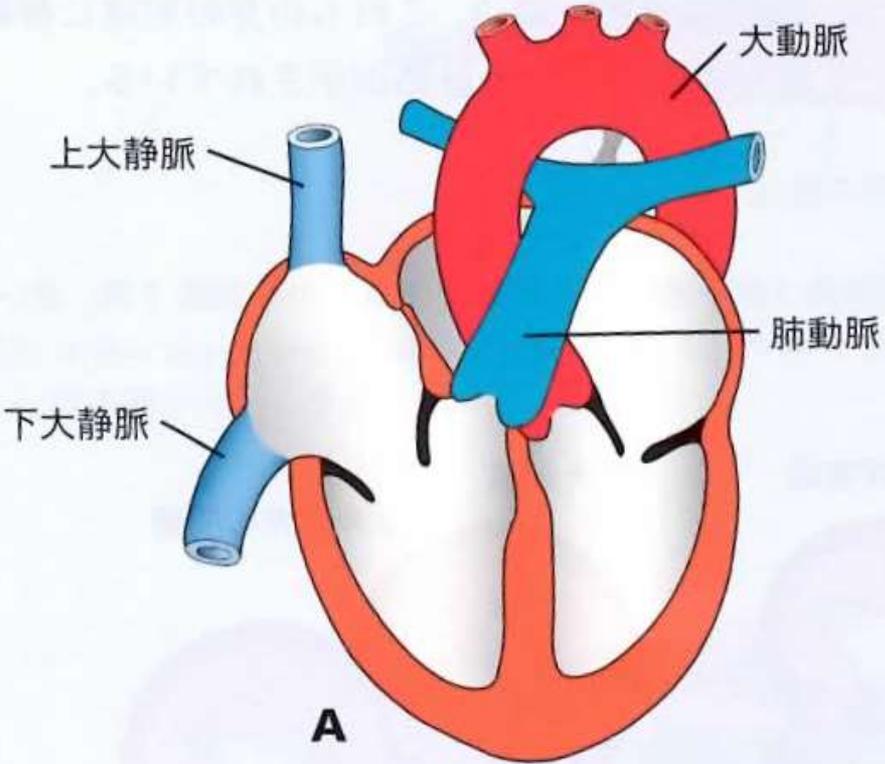
- 頻度が高い

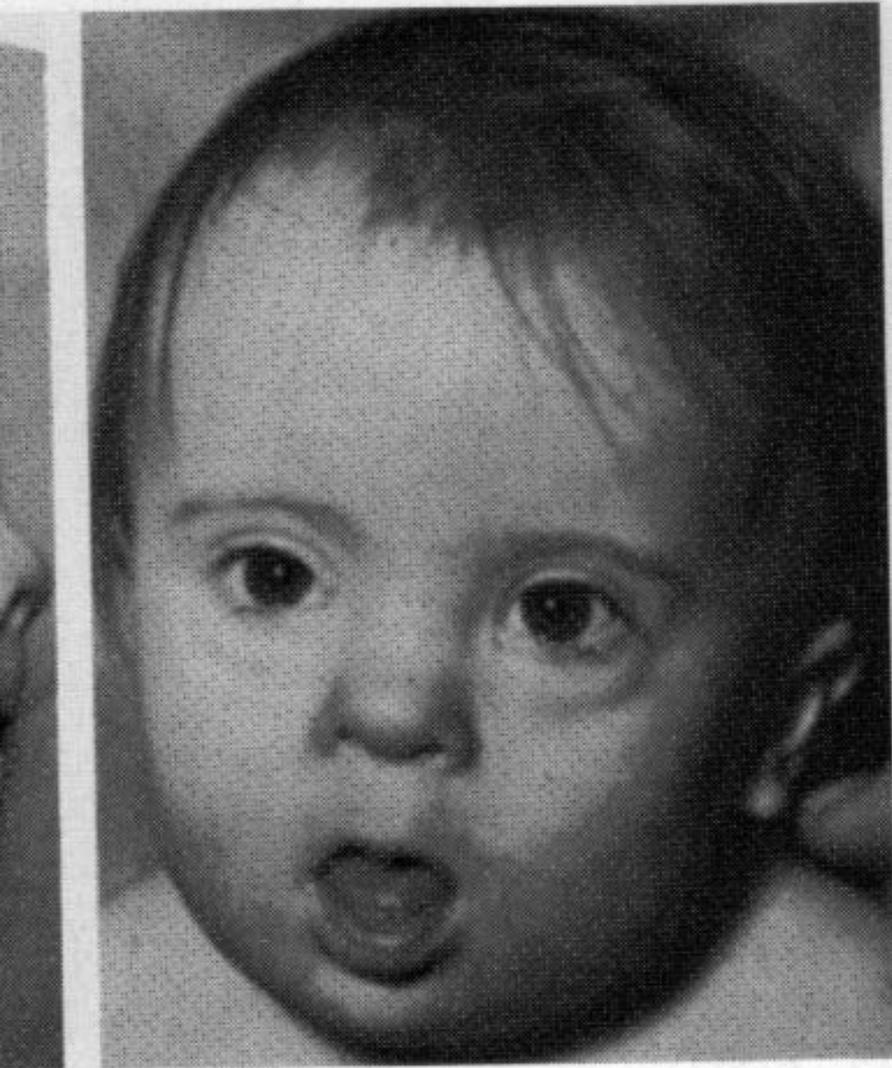
日本の先天異常の頻度

(横浜市立大学先天異常モニタリングセンター
2014年度調査 出産児総数 113,033)

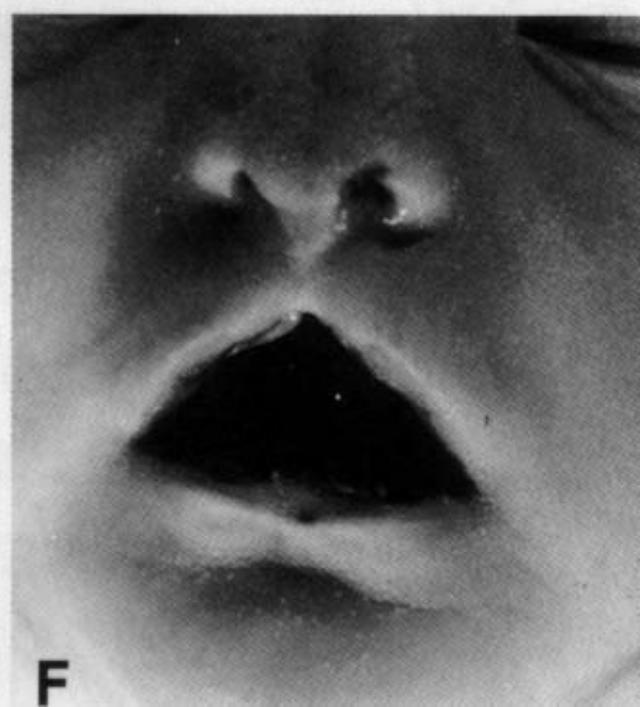
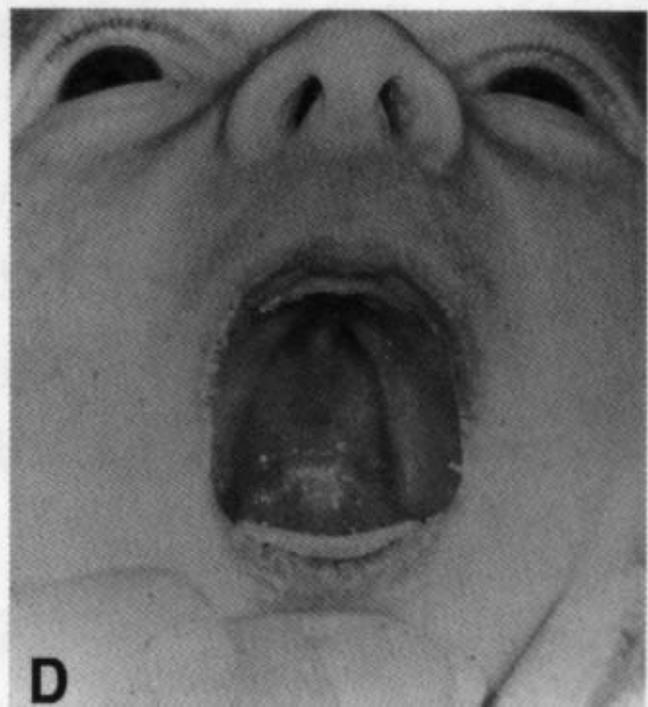
順位	異常の種類	異常の頻度 (出産児1,000人当たり)
1	心室中隔欠損	4.90
2	ダウン症候群	1.92
3	口唇・口蓋裂	1.56
4	動脈管開存	1.53
5	心房中隔欠損	1.18

心室中隔欠損





ダウン症候群



動脈管開存

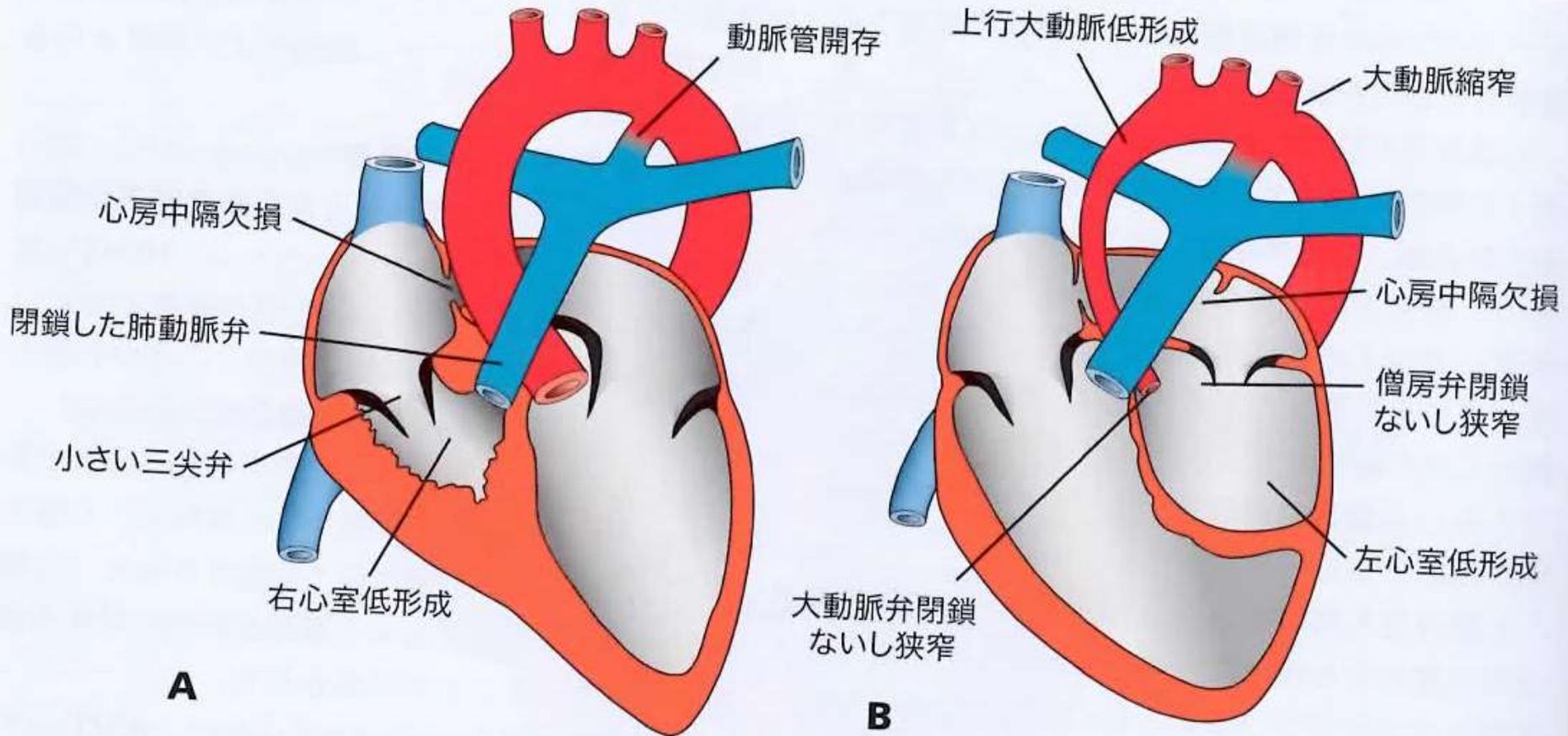
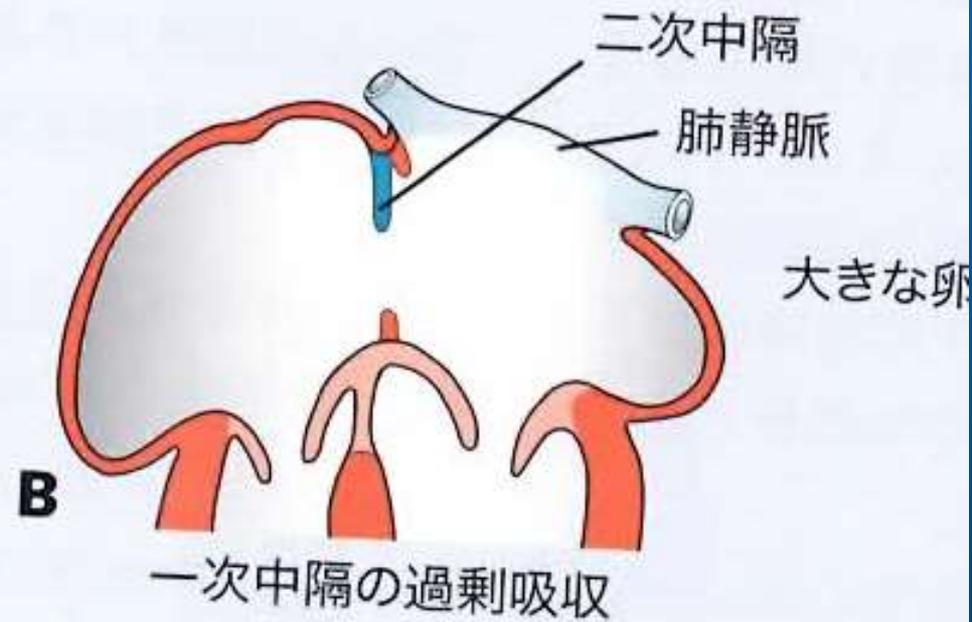
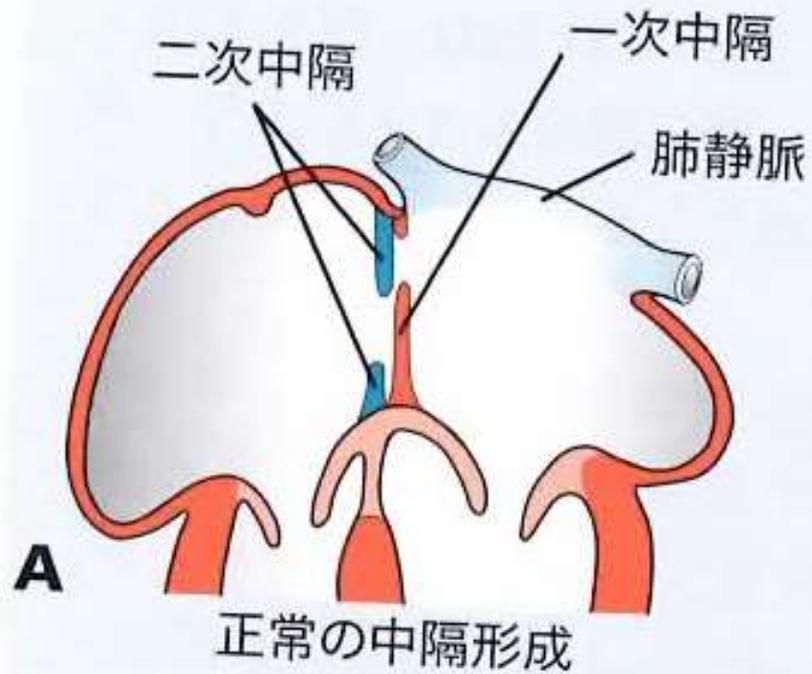


図 13-22 A 右心室發育不全症例

心房中隔欠損



先天異常学を学ぶ意義

- 頻度が高い
- 重症のものが少なくない

乳児(0歳)死亡原因(平成21年)

- 先天異常(染色体異常を含む) 30.1%
- 周産期特異的呼吸障害 14.1%
- 乳幼児突然死症候群 5.7%
- 不慮の事故 4.9%
- 出血性障害 3.9%

先天異常学を学ぶ意義

- 頻度が高い
- 重症のものが少なくない
- 偏見・差別をうけやすい

身障わが子を絞め殺す

「ふびん楽にしてやろう」

悩み抜き悲しい結論

両親を逮捕

二十三日朝、東京世田谷区で七歳になる心身障害児の二男を思い余った両親が相殺の末殺すことになり、二度も失敗したあけく、三度目に父親が殺した。アベルト症候群といふ病弱にかり、知能遅れの二男は十三日、入道中の心身障害児施設から夏休みで実家に帰り、言葉や兄弟と久し振りに二種の生活をしていながらのことで、父親は「子供の将来を思うと、たまたまなくなり、自分たはたどうなってしまう」と思いついて、「さしい、犯行後、医院にかけつけて泣きながら告白。両親とも殺人で逮捕された。

二十三日午前六時半ごろ、東京世田谷区松原一の四〇の二六、太田区院（本田文雄院長）に同所二の四二の二四、吉田荘アパート二階、ガソリン車人、吉田賢司（三）が、吉田の二男順次（七）を絞め殺し、太田院長に「子供を殺しま



同院長の連絡で北沢署が捕らえたところ、順次（七）は居間の畳の上で、首を絞められた跡があった。吉田は「妻と相談のうえ私が両手で順次の首を絞め、殺した」と自供した。このため、両親は吉田を殺人容疑で妻賢子（三）を殺人の共犯容疑で逮捕した。

自供によると、吉田は二十一日から仕事を休み、妻と相談し「自分たはたどうなってしまうかわからない、ふびんな順次を楽にしてやろう」ということになった。二十一日夜、順次が最初タオルで順次の首を絞めたが、妻賢子（三）が捕まってきたため断念。約十五分後に今度は賢子が順次（七）の首を絞めたが、この時も妻賢子（三）が捕まってきたため殺すことが

できなかった。その後、酒を飲んで午後十二時ごろ就寝したが、二十三日午前六時ごろになり、順次（七）に裸で寝ていた賢子（三）を絞めた。賢子は止めようと思った。

吉田には小学六年の長男を四人の子供があり、六人家族で、生まれつき手足の指が折れており、四十七年二月、二階から東京武蔵村山市学園四（一）、東京小児療育病院所長心身障害児施設「みどり園」に入籍していた。順次（七）は今年十三日、夏休みで迎え、父の吉田に抱きかかえら

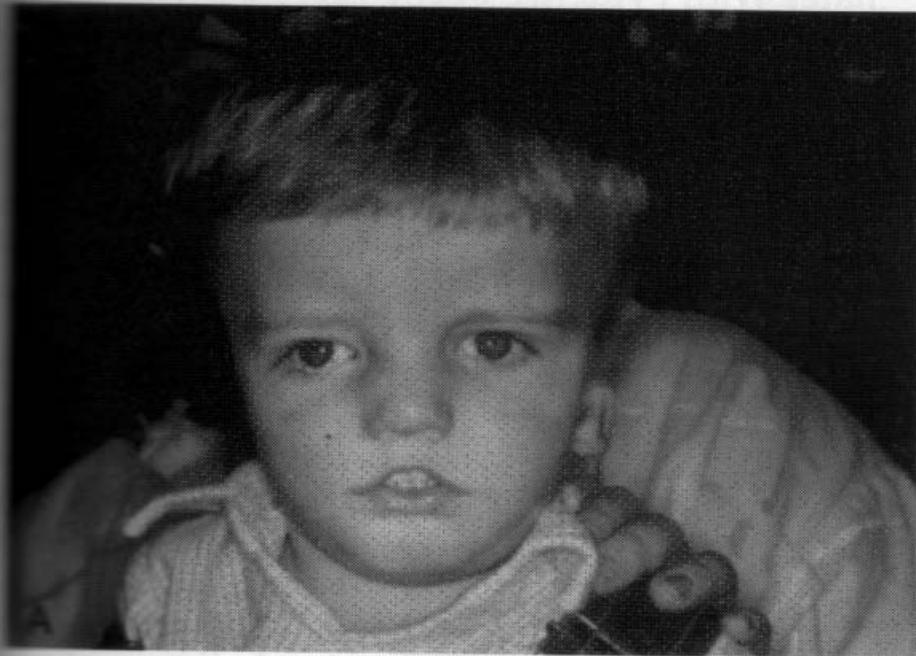
（この間も妻賢子（三）が捕まってきたため殺すことができなかった。順次（七）は裸で寝ていた賢子（三）を絞めた。賢子は止めようと思った。）

先天異常の原因

- 遺伝 30%
(染色体異常を含む)
- 環境 15%
- 多因子(遺伝×環境) 55%

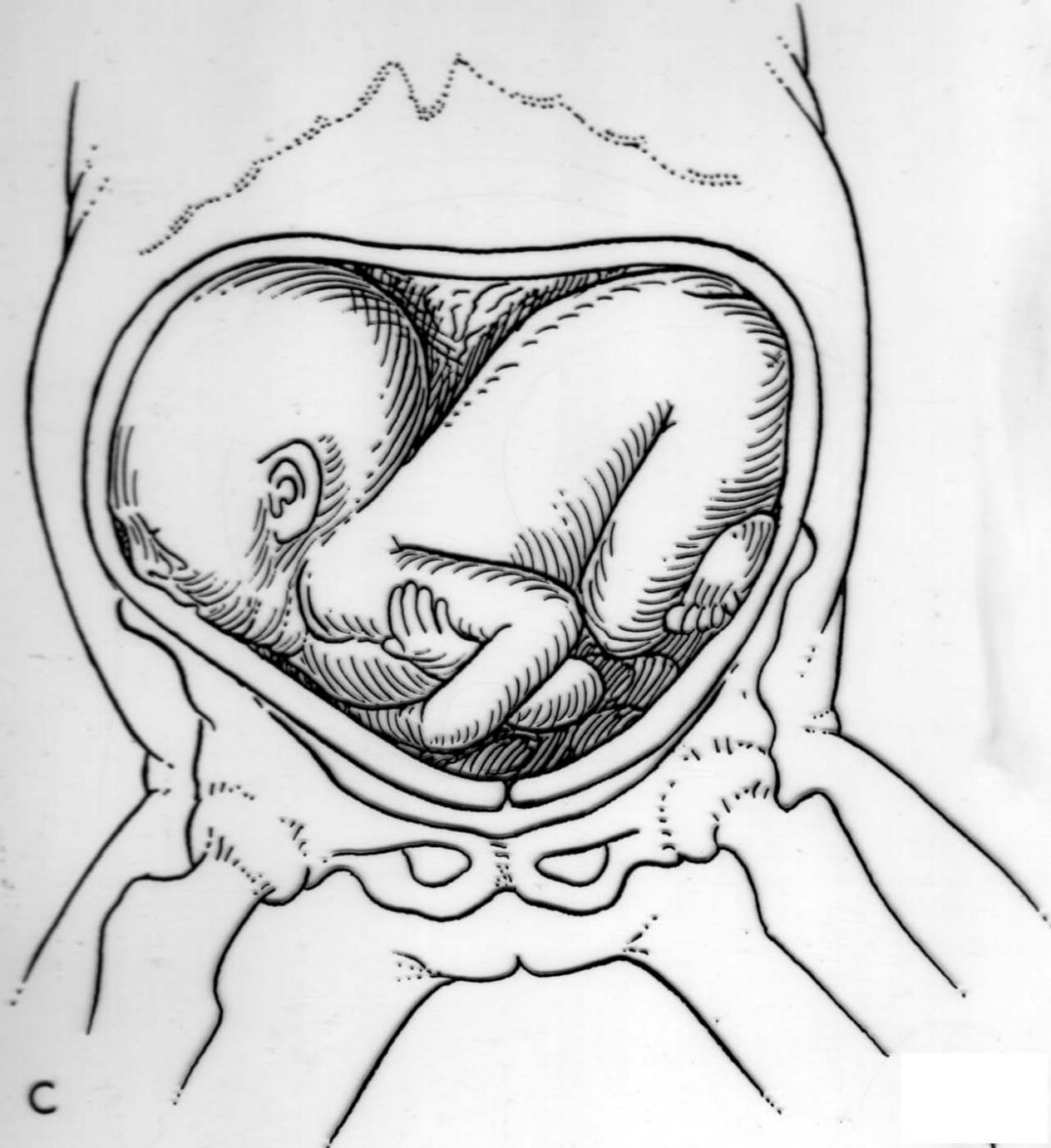
Zikaウイルス小頭症





ビタミンA胎子病

FIGURE 1. Retinoic acid embryopathy. *A* and *B*, A 2⁶/₁₂-year-old boy showing triangular facies, ocular hypertelorism, down-slanting palpebral fissures, and malformed external ear. (Courtesy of Dr. Edward Lammer, Children's Hospital, Oakland, Calif.) *C*, More severely affected neonate with hydrocephalus and microtia. (Courtesy of Dr. Cindy Curry, Valley Children's Hospital, Fresno, Calif.)



機械的壓迫

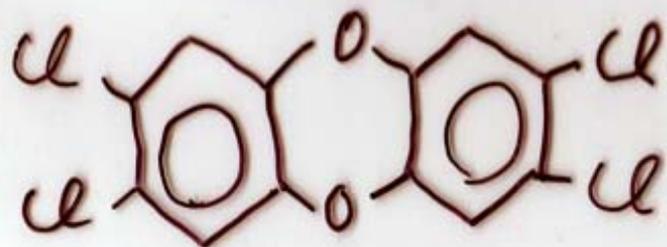


羊水過少症

先天異常の機序 病的発生過程の解析

例 ダイオキシンによる口蓋裂

原因



TCDD



作用機序

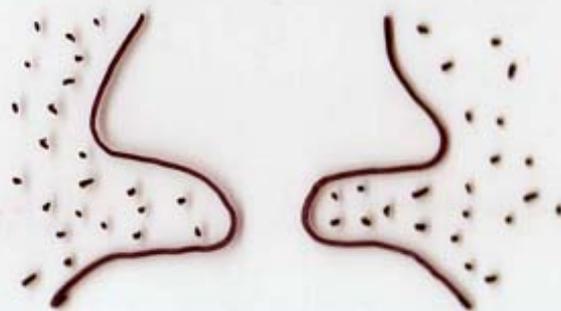
AhR



遺伝子発現変化

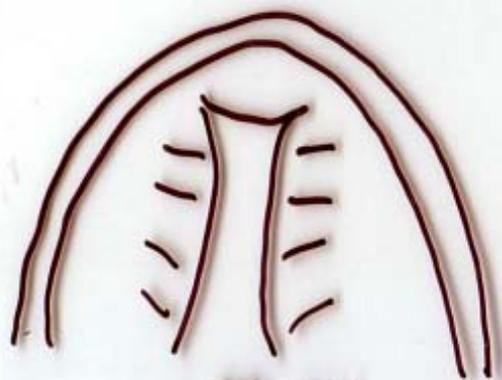


病的発生過程



口蓋突起の陥形成

最終的奇形



口蓋裂



Loss of teratogenic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in mice lacking the Ah (dioxin) receptor

Junsei Mimura¹, Keisuke Yamashita², Kenji Nakamura³, Masanobu Morita¹,
Toshio N. Takagi², Kazuki Nakao³, Masatsugu Ema¹, Kazuhiro Sogawa¹,
Mineo Yasuda², Motoya Katsuki³ and Yoshiaki Fujii-Kuriyama^{1*}

¹Department of Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University, Sendai 980-77, Japan

²Department of Anatomy, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima 734, Japan

³Department of DNA Biology and Embryo Engineering, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo 108, Japan

ダイオキシン受容体遺伝子ノックアウト・
マウスではダイオキシンの発生毒性が
認められないことを始めて証明した論文
Genes to Cells, 2:645-654, 1997

東北大学藤井義明教授らとの共同研究

先天異常学の原則

1. 催奇形因子への感受性は遺伝子型により決まる。

例：ダイオキシン受容体遺伝子ノックアウトマウスでは、ダイオキシンの毒性に対して感受性がない。

先天異常学の原則

2. 催奇形因子への感受性は胎児の発生段階に左右される。

例：マウスでダイオキシンの口蓋裂誘発作用は妊娠12.5日には強いが、妊娠13.5日には弱くなり、妊娠14.5日にはなくなる。

先天異常学の原則

3. 異常発生の表現は催奇形因子の量と作用期間の長さによって左右される。

例：ダイオキシンをラットに妊娠期間を通じて投与すると、児に肉眼的な形態異常は認められない量でも、雄の生殖能力低下が見られる。

先天異常学の原則

4. 催奇形因子は特有の作用機序で働き、病的発生過程を推進する。

例：ダイオキシンは受容体を介して遺伝子発現(転写)を変化させるという作用機序で、口蓋内の間葉組織の増殖を抑制するという病的発生過程を起こし、口蓋裂を誘発する。

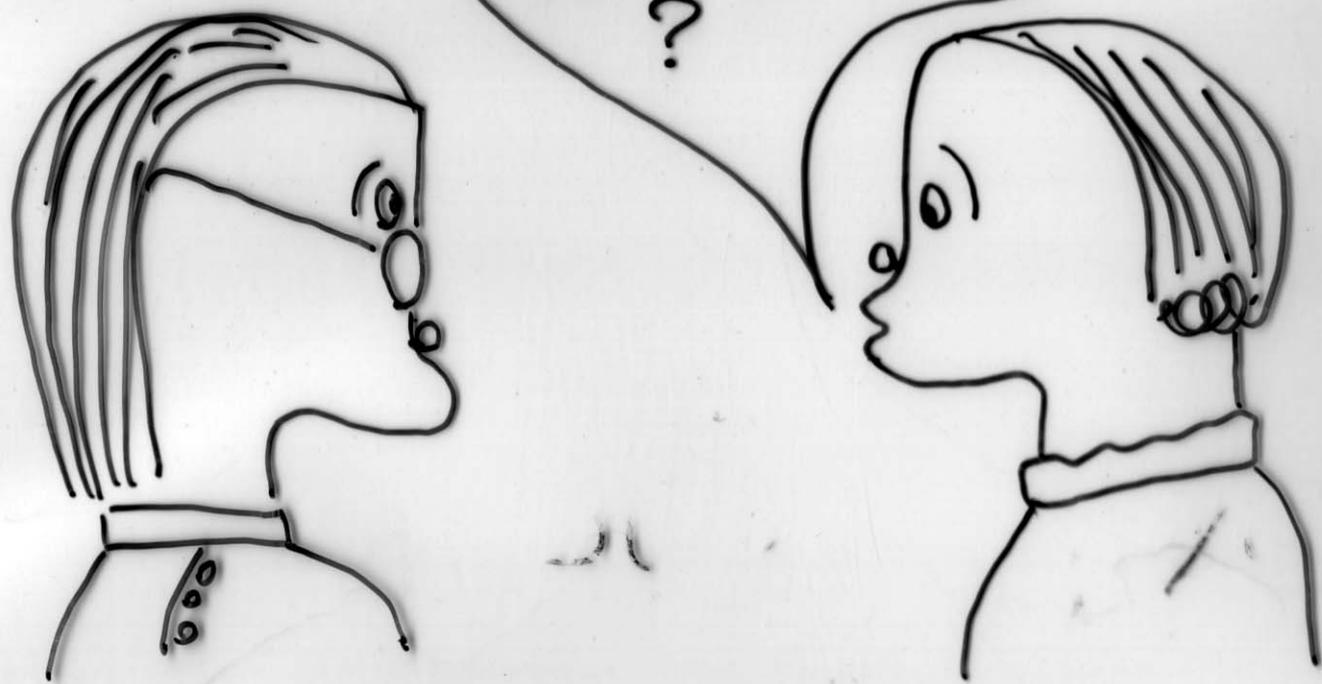
先天異常学の原則

5. 発生異常の結果は個体の死、奇形、発育遅延、機能異常として表れる。

例：ダイオキシンはサル妊娠初期投与では胚子致死作用（流産誘発）が強い。妊娠20日前後には催奇形作用が強い。ダイオキシン投与量が少ないと、児は一見正常に見えるが、生殖機能が低いことがある。

先天異常の予防・治療法

- 遺伝相談
- 出生前診断
- 集団スクリーニング
- 環境催奇形因子検出
- 医療



遺 伝 相 談

週刊

医学のあゆみ

Vol.246 No.2 2013 7/13

AYUMI

最近の出生前診断 をめぐって

企画 平原史樹 [横浜市立大学附属病院病院長 (産婦人科)]

■連載

Brain-Machine Interface (BMI) の現状と展望

オンデマンド型脳深部刺激 (DBS) 装置の開発

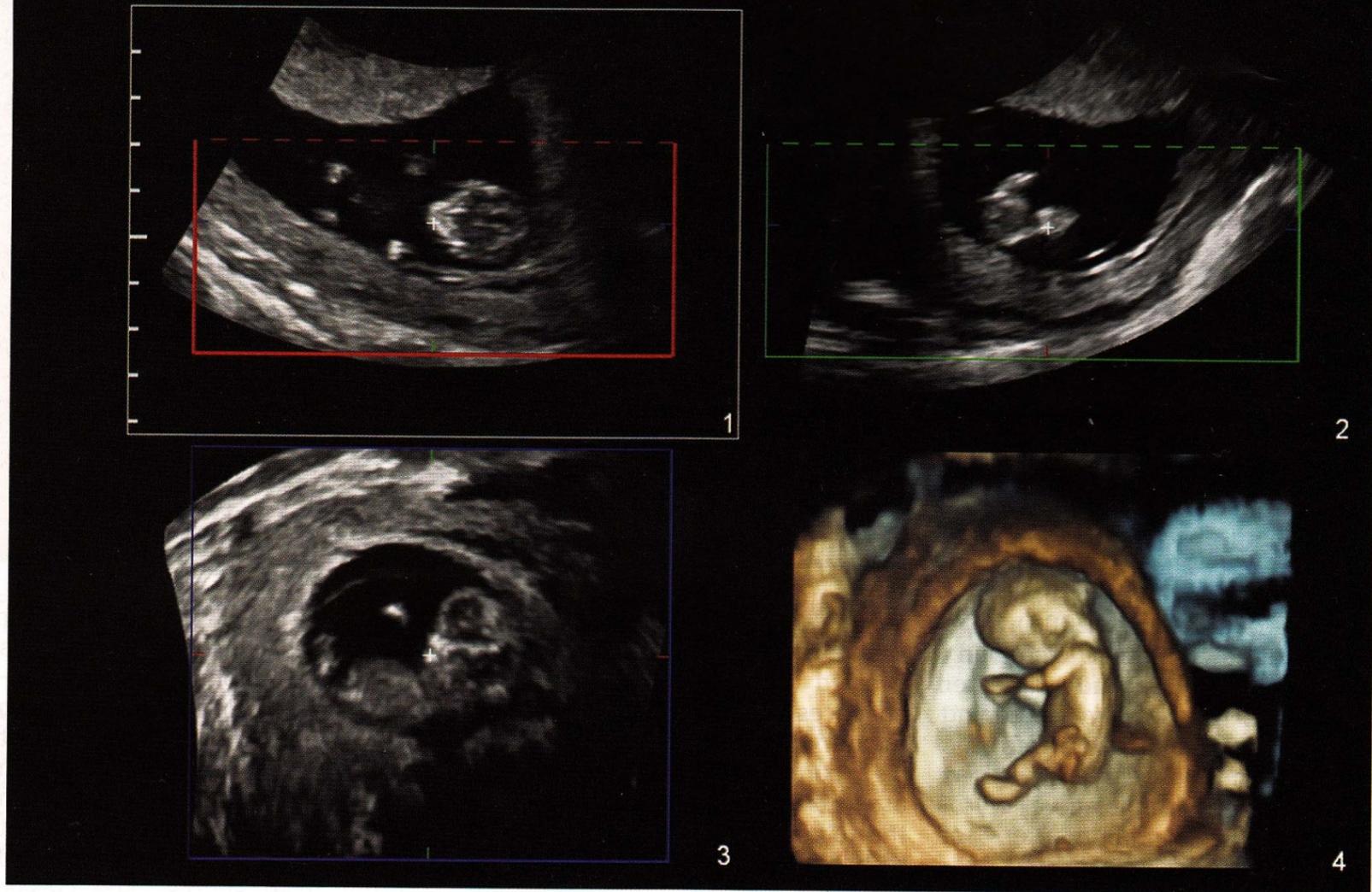


Figure 3. A 3D surface rendering of an 11 week embryo is demonstrated with the three orthogonal 2D views used to construct the image (courtesy of Philips Medical Bothell, WA).

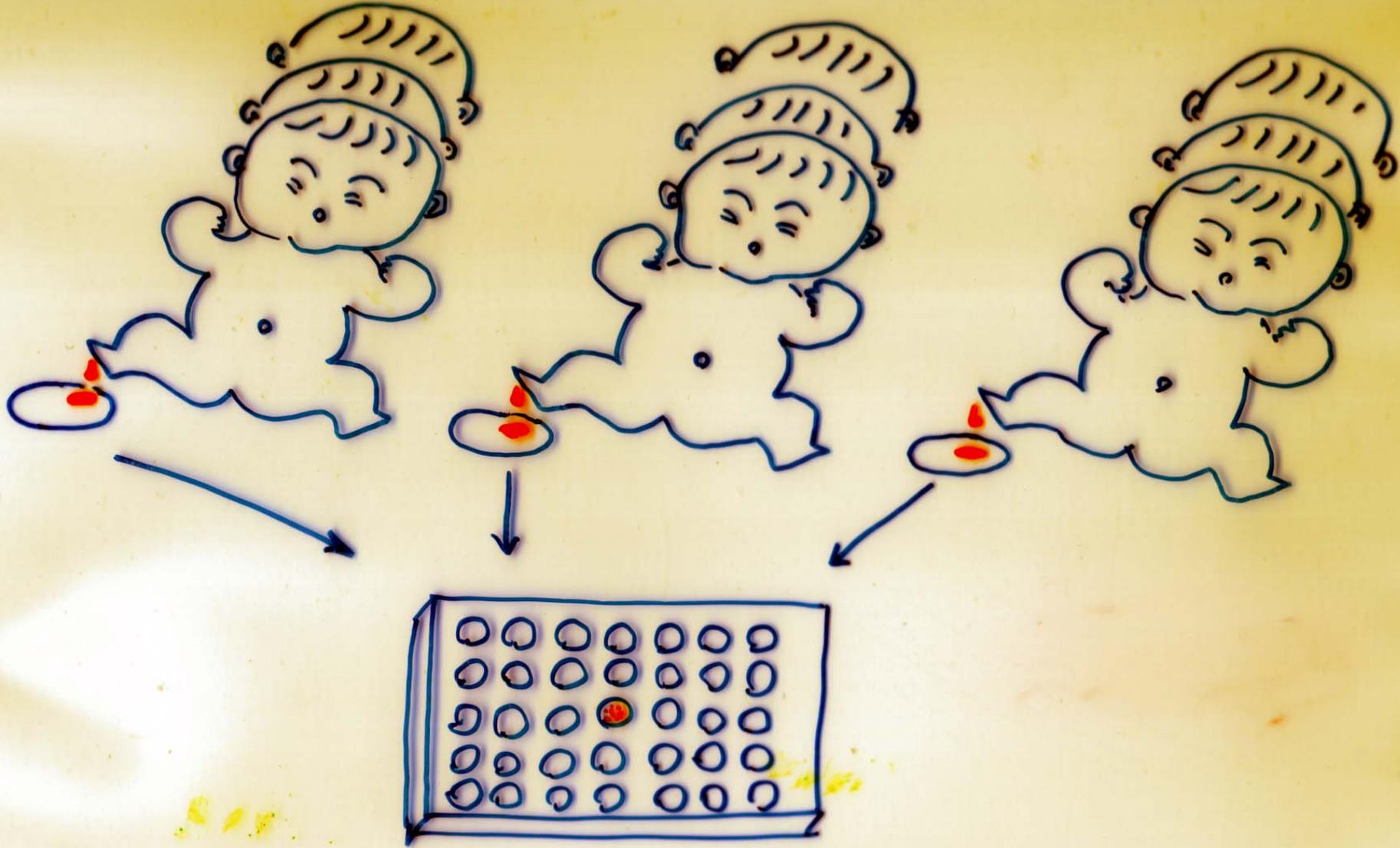
母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査

方法：母体血漿中に存在する胎児由来のcell-free DNAを母体由来のDNA断片とともに網羅的にシーケンスすることにより、各染色体に由来するDNA断片の量の差異を求め、その比較から胎児染色体数的異常の診断をする。

現在得られる結果：染色体のうち、13番、18番、21番の数的異常の非確定的診断

問題点：確定診断には絨毛検査、羊水検査が必要

2013年3月9日 日本産婦人科学会が指針を発表

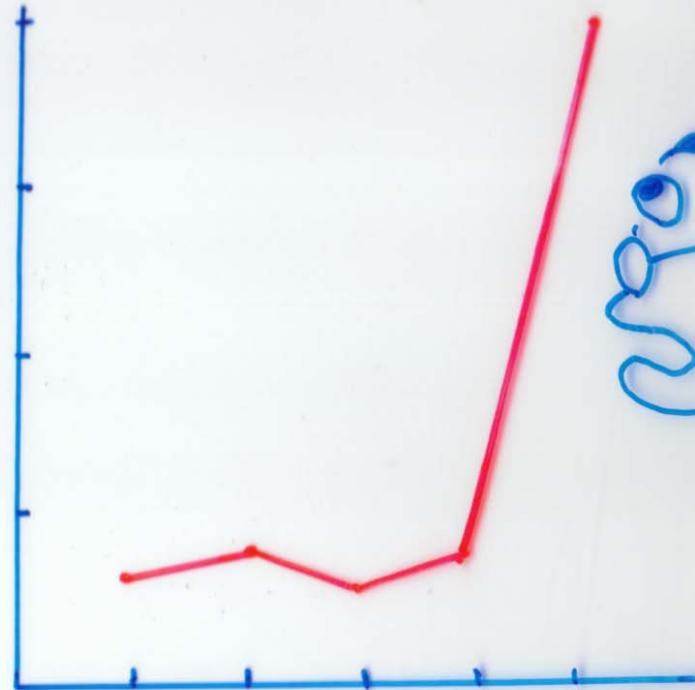


新生児集団スクリーニング



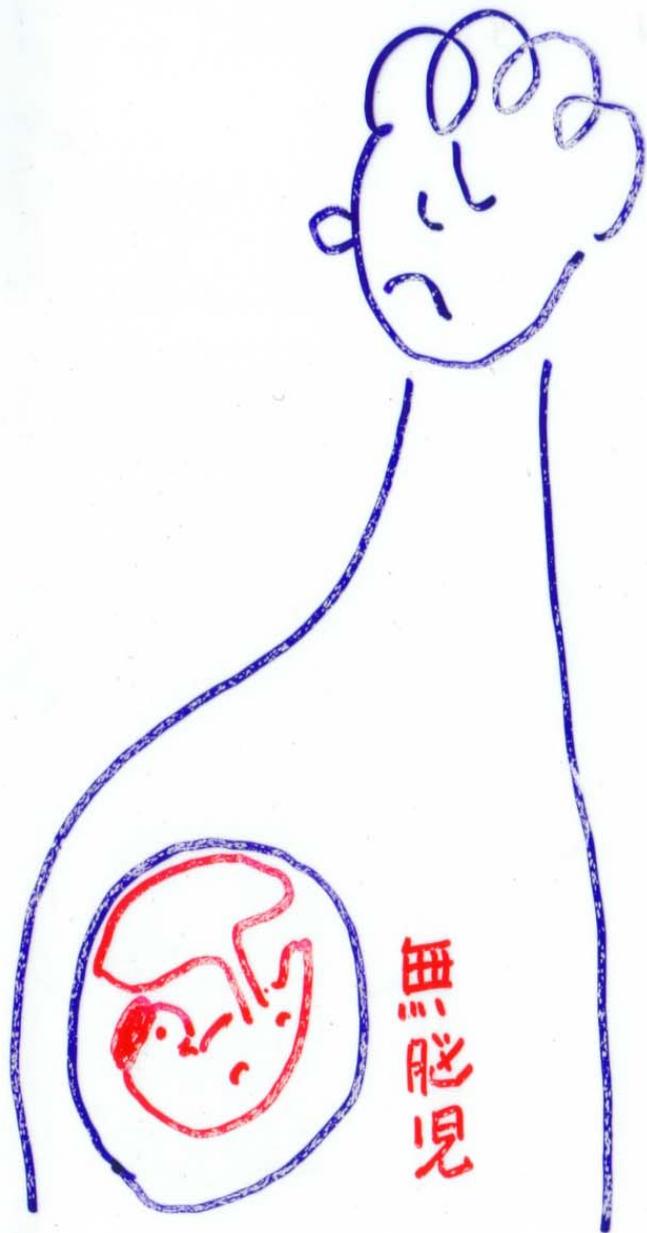
発生毒性試験

奇形頻度

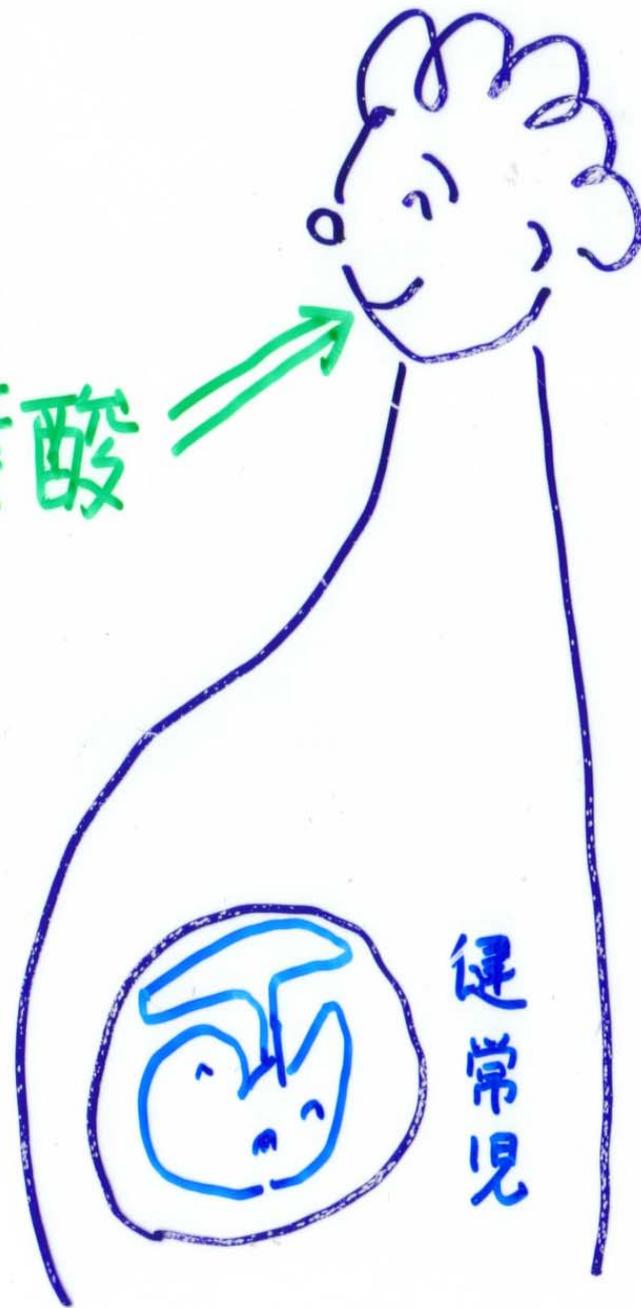


先天異常モニタリング^年

環境催奇形因子の検出



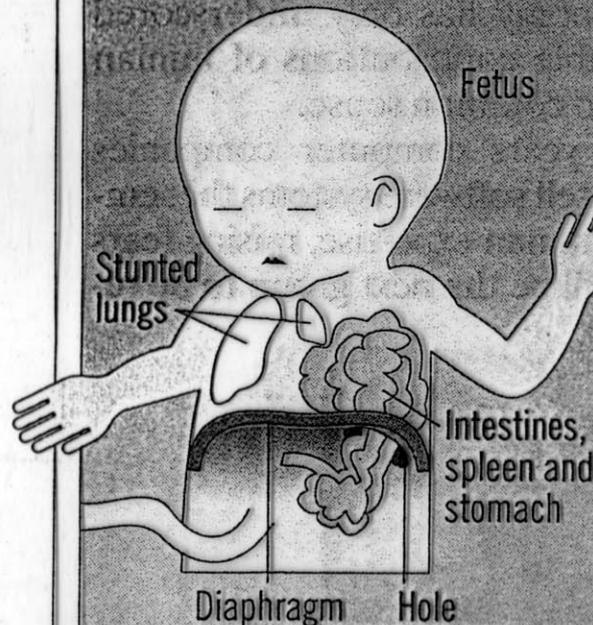
葉酸



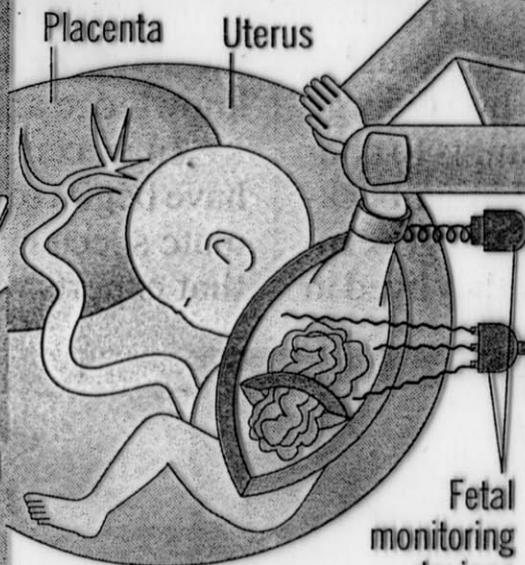
Major Surgery Before Birth

Doctors learn how to save lives by entering wombs

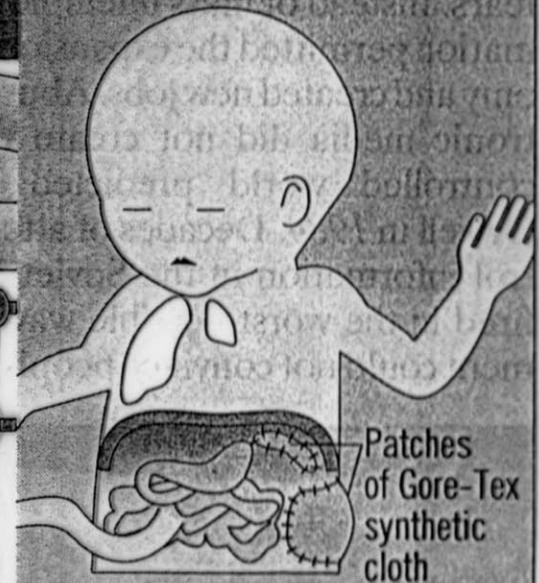
A DELICATE PATCH JOB



A hole in the diaphragm allowed the fetal organs to move from the abdomen and stunt the growth of the lungs.



The doctors cut open the uterus and the left side of the baby. The abdominal organs were then moved to their correct positions.



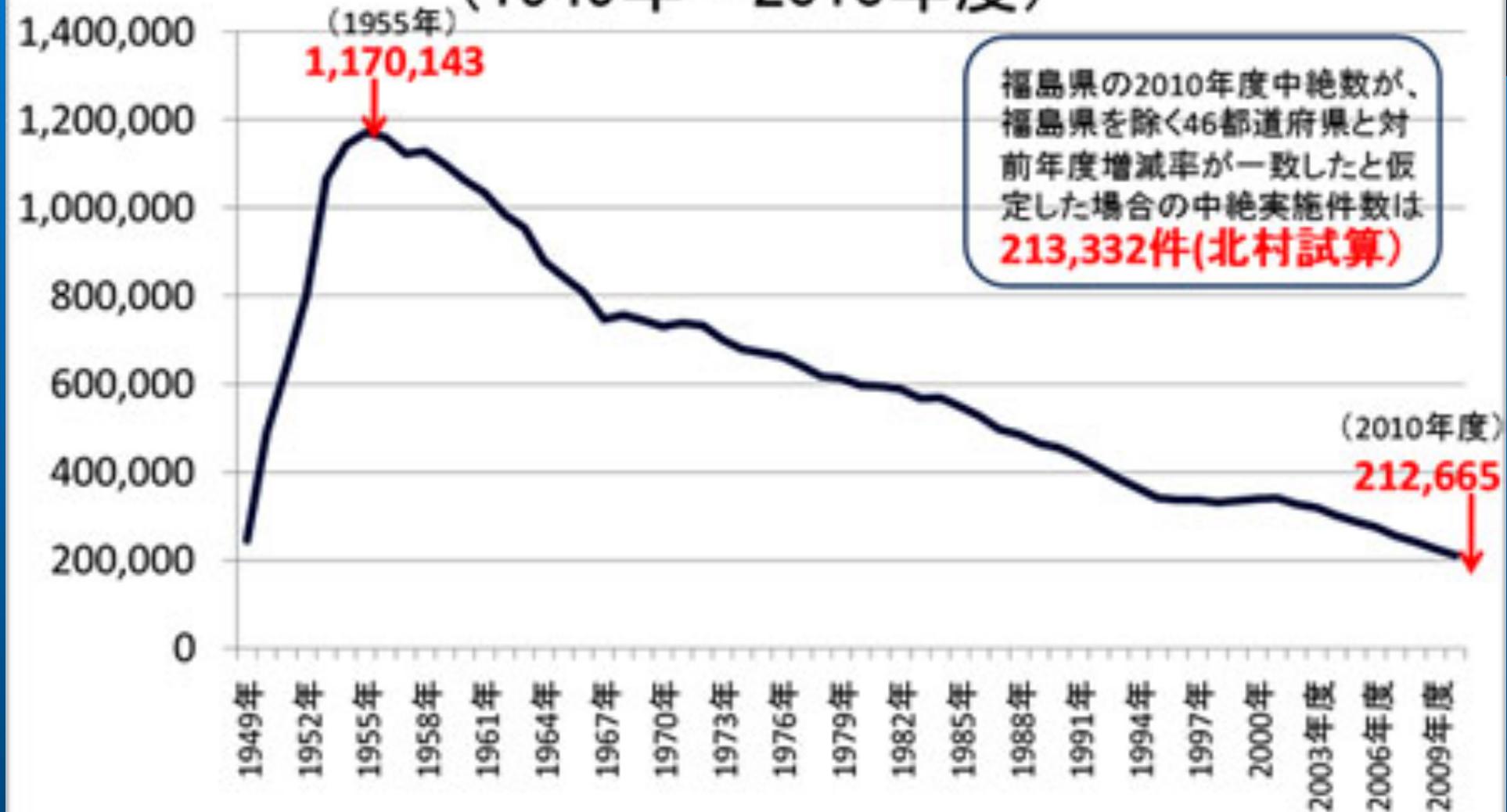
Next a patch was placed over the hole in the diaphragm. Because the repositioning of the organs made the abdomen more crowded than before, the doctors used another patch to close the child's side.

先天異常の社会・倫理的問題

出生前診断と選択的中絶

障害をもつ人のいのちの価値

わが国における人工妊娠中絶実施件数の年次推移 (1949年～2010年度)



Dr.北村の「性」の診察室ブログ より引用

正常



妊娠繼續

異常



中絕

選択的中絶の是非

非

- 胎児の生命も尊重すべきだ。
- 胎児の良し悪しによって生むかどうかを決めるのは親のエゴ。
- 選択的中絶の考え方は弱者切り捨て論につながる。

是

- 日本では妊娠中絶は法的に認められている。
- 親に生む、生まないを決める権利がある。
- 出産をあきらめていた親に正常児を与えるような積極的意義がある。

新しい出生前診断に対する倫理的配慮

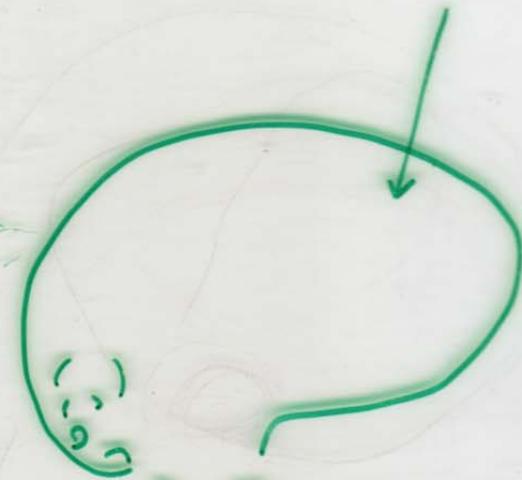
(日本産科婦人科学会2013年3月9日付指針による)

- この方法について医師が積極的に知らせる必要はない。
- 妊婦がこの方法に関する説明を求めた場合には、原理を説明し、登録施設で受けることが可能であることを情報として提供する。
- この方法を妊婦に対して安易に勧めるべきではない。
- 検査会社等がこの検査を進める文書などを作成し、不特定多数の妊婦に配布することは望ましくない。
- この検査を実施する施設を認定し、登録する制度を発足させることが必要である。

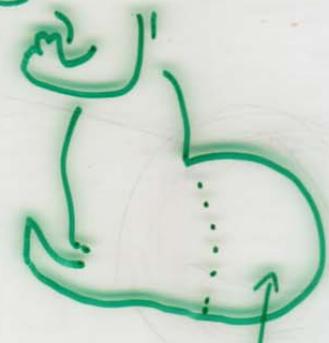
Non treatment of defective newborn babies. Lancet, 2: 1123-4, 1979



Hydrocephalus



Myelocoele



神谷美恵子

著作集 1

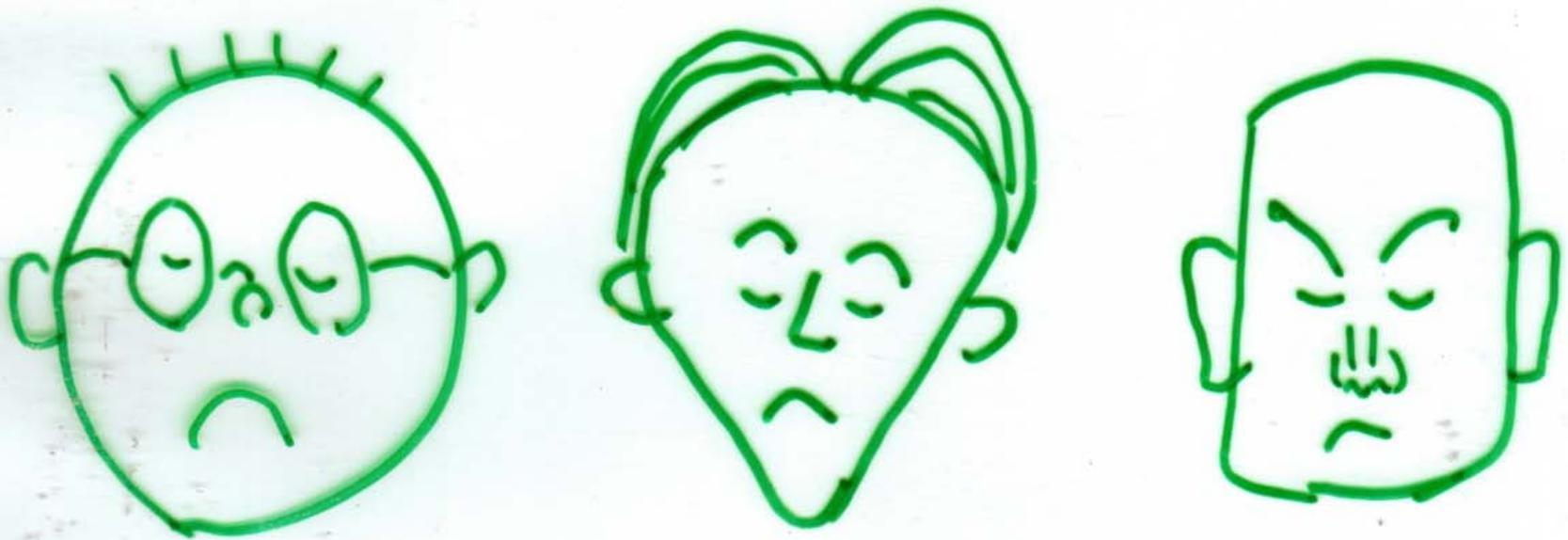
生きがいについて

みすず書房



人間の存在意義は、その利用価値や有用性によるものではない。野に咲く花のように、ただ「無償に」存在しているひとも、大きな立場からみたら存在理由があるにちがいない。自分の眼に自分の存在の意味が感じられないひと、他人の眼にもみとめられないようなひとでも、私たちと同じ生をうけた同胞なのである。もし彼らの存在意義が問題になるなら、まず自分の、そして人類全体の存在意義が問われなくてはならない。そもそも宇宙のなかで、人類の生存とはそれほど重要なものであろうか。人類を万物の中心と考え、生物のなかでの「霊長」と考えることからしてすでにこっけいな思いあがりではなかろうか。

正常とは？

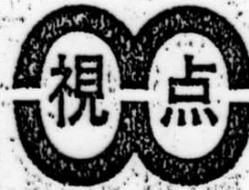


人はそれぞれ個性がある。

人それぞれ十人十色といわれるように、人間の遺伝的資質には幅の広い個体差がある。多様な遺伝的資質の持主が集団中にいれば、予期せぬ環境の変化にも絶滅を免れることは歴史の教えるところで、幅広い個体差は人類の生存にとって最も貴重な財産といえる。

しかし、この個体差ゆえに、平均から隔たった資質の持主は不遇な身を嘆かねばならぬ仕組みになっている。いつの時代でも、社会は平均的な多数派向きに出来ているから、それに適合しない少数派は疎外の憂き目に遭うからである。われわれがふだん「異常」と呼んでいる状態は、生物学的なひずみ自体を指しているのではなく、その個人の属する集団の生活条件にうまく適応できない状態を指し

義郎 龜山

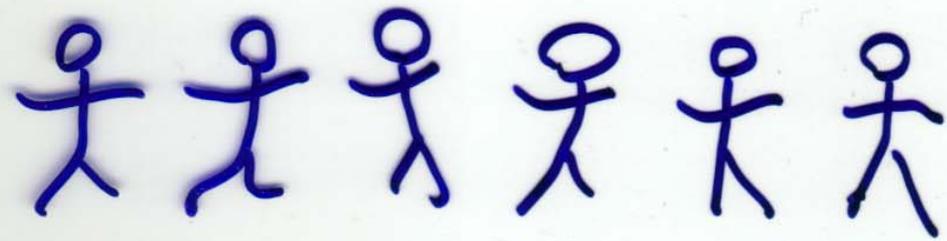


差 個体

ている場合が多い。生活様式や社会の価値観が変われば「異常」とする資質も変わるのが当たり前である。不遇な立場に置かれている現代の少数派も、あるいは生まれて来る時代を間違えただけかも知れない。

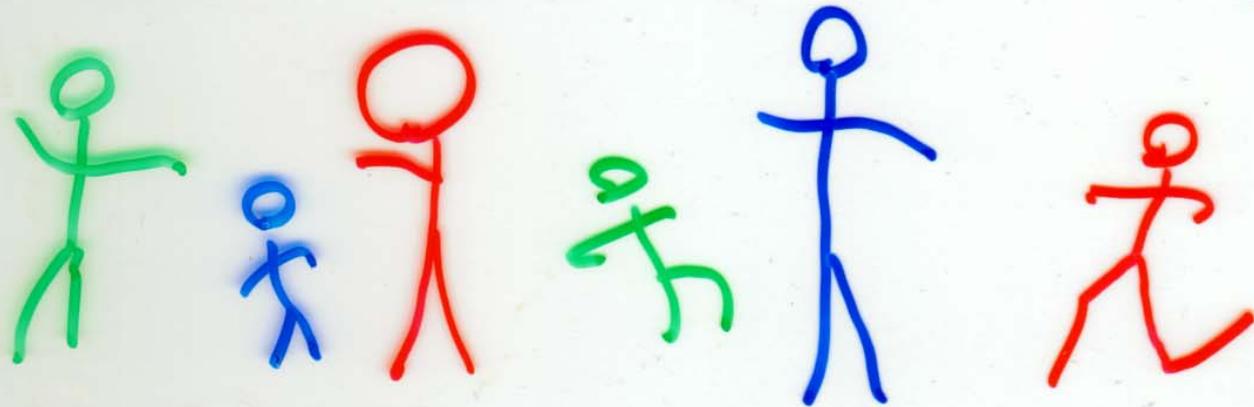
現代の社会を見ると、一方では、社会的弱者の福祉を唱えながら、他方では生産性を旗印に画一化を進めて、適応不全の落ちこぼれを増やしている。社会的弱者との共存を本気に考えるならば、社会全体の生活条件にもっと幅とゆとりをもたせ、平均から外れた人々に自力で適応の努力をさせるようにする以外に道はないはずである。個体差の中には本来優劣は存在しない。あるのは時代とともに変わる生活環境への適応、不適応のみである。

社会：平均的多数派向 ⇒ 効率大



(ある条件で)

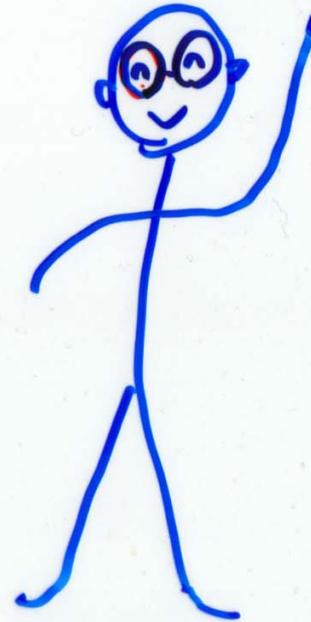
多様性：個体差 ⇒ 適応性大





狩猟社会

DNA → mRNA



現代社会

障害も社会条件による

世界人権宣言 (1948年国連制定)

- 第1条 すべての人間は、生まれながらにして自由であり、かつ尊厳と権利とについて平等である。

日本国憲法第13条

- すべて**国民**は、**個人**として尊重される。生命、自由及び幸福追求に対する国民の権利については、**公共の福祉**に反しない限り、**立法**その他の国政の上で、最大の尊重を必要とする。

障害者基本法(1970年制定)

- 目的: 全ての国民が障害の有無にかかわらずかけがいのない個人として尊重される社会の実現

障害者差別解消法

- 正式名称：障害を理由とする差別の解消の推進に関する法律（平成28年4月1日施行）
- 目的：障害のある人もない人も、互いに、その人らしさを認め合いながら、ともに生きる社会を作る。

先天異常に対する望まれる知性的な考え方(西村秀雄)

- 大抵の場合、同じリスクのもとに運が支配して決まったのがみんなの生まれつき。それゆえ「不運な個体」に対してみんなが代償するのが至当。
- 万人顕在または潜在する偏りをもつ。それゆえ「規格」の概念から脱却しよう。
- 個体差に適した多様な社会環境をつくるべきであろう。



日本整形外科学会 学術総会

The 90th Annual Meeting of
the Japanese Orthopaedic Association

復興と再生 Revival and Renewal

会期 2017年5月18日(木)~21日(日)

会長 井樋 栄二
東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座整形外科学分野

会場 仙台国際センター
東北大学百周年記念会館 (川内森ホール)
せんだい青葉山交流広場

Date May 18th(Thu) - 21st(Sun), 2017

Congress President Eiji Itoi, MD, PhD
Department of Orthopaedic Surgery,
Tohoku University School of Medicine

Venue Sendai International Center
Tohoku University Centennial Hall
(Kawauchi Hagi Hall)
Sendai Aobayama Community Square

← 会議棟



日本整形外科学会学術集会
2017年5月17日~21日
仙台で開催

● 招待講演に三浦雄一郎氏
「攻める健康法 ロコモ社会を迎えて」
その名言：
老いは怖くない。
目標を失うのが、怖い！



結語



目標を持って自分の
ロケットに点火せよ！

安田のロケット着地目標 趣味: スキー、フルートの上達



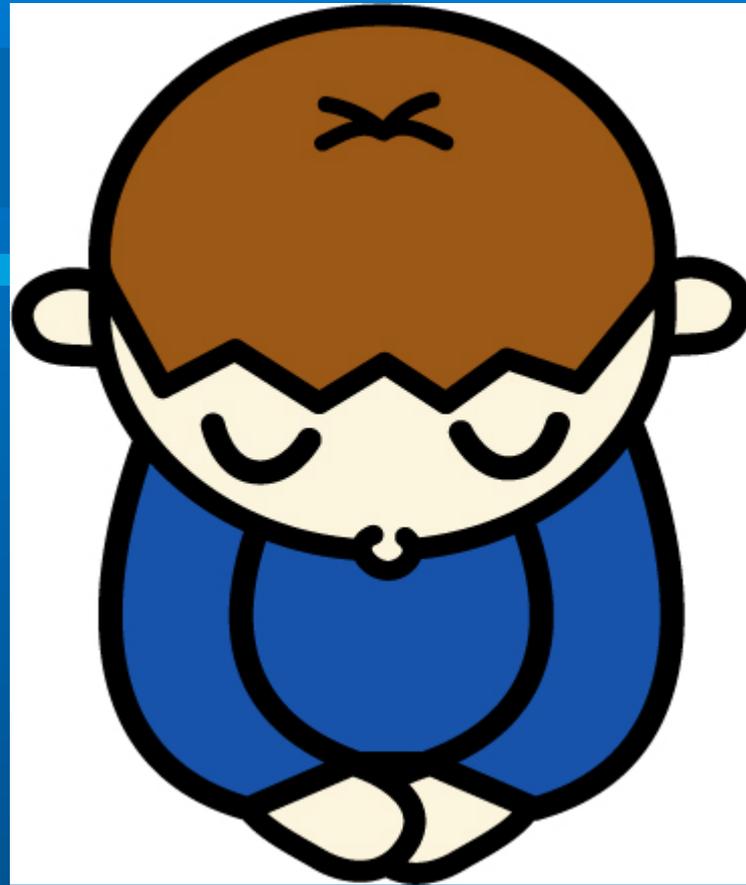
2017年3月全日本マスターズ
スキー選手権八幡平APPI大会
75-79歳代完走50人中43位

2018年～ 80歳代で入賞を！



2017年6月音楽教室発表会
C.P.Emanuel Bach作曲
Sonata G-dur “Hamburger”

より難曲にチャレンジ！



ご清聴ありがとうございました