

2018年7月10日 東北大学医学部特別講義

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



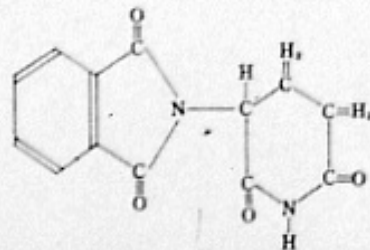
図4 左右四肢・橈骨尺骨形成・内反手・
母指欠損・三指の例



図5 左右橈骨尺骨形成・内反手・右母指
無形成・左母指低形成・母指球低形成の



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

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

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

1975年京都大学医学部付属
先天異常標本解析センター
設立

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」

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。

（日本DOHaD学会HP参照）

先天異常学を学ぶ意義

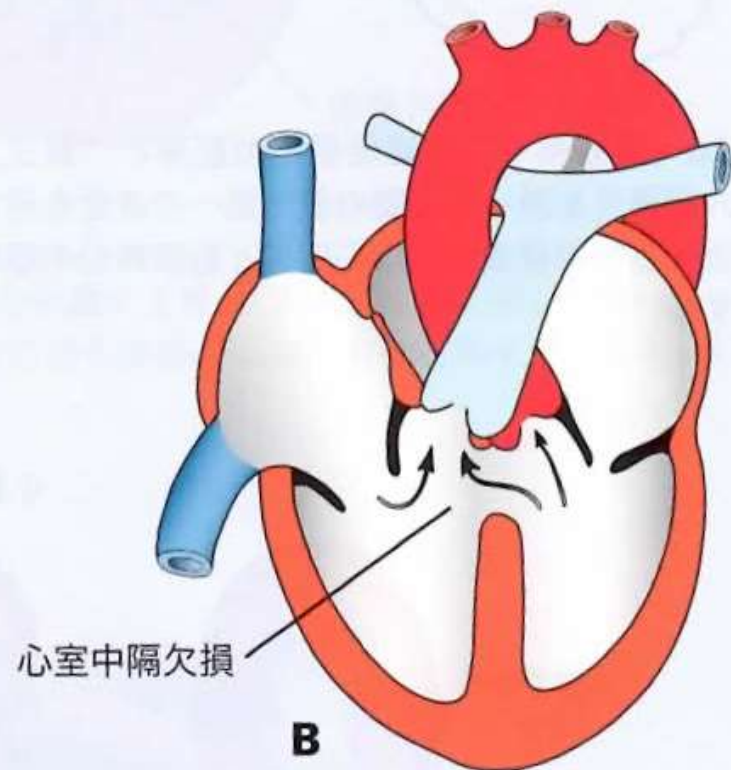
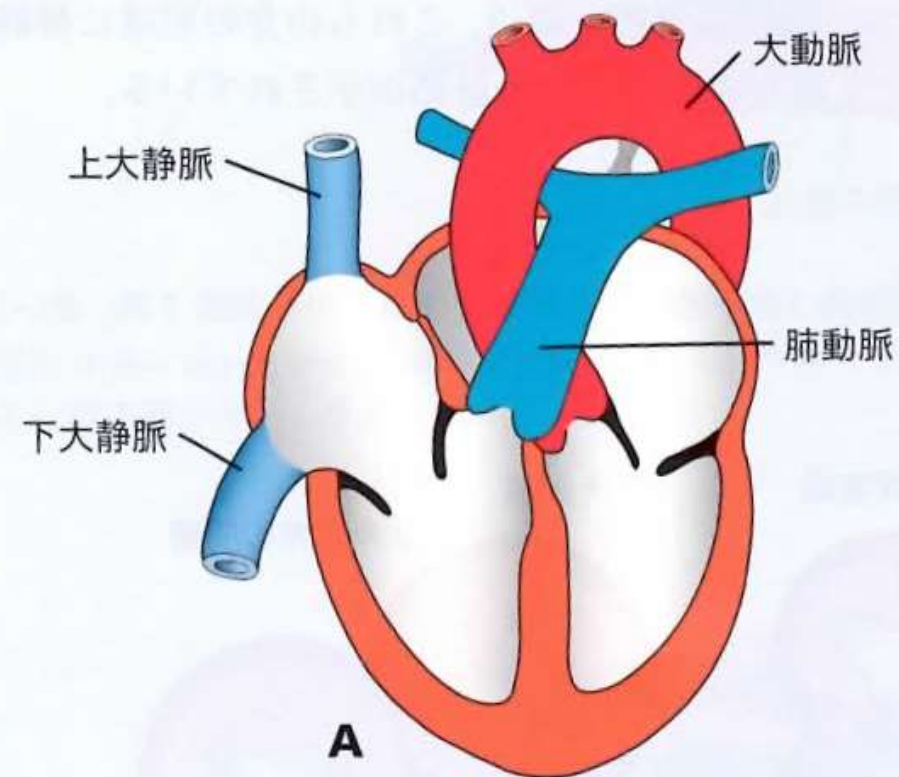
- 頻度が高い

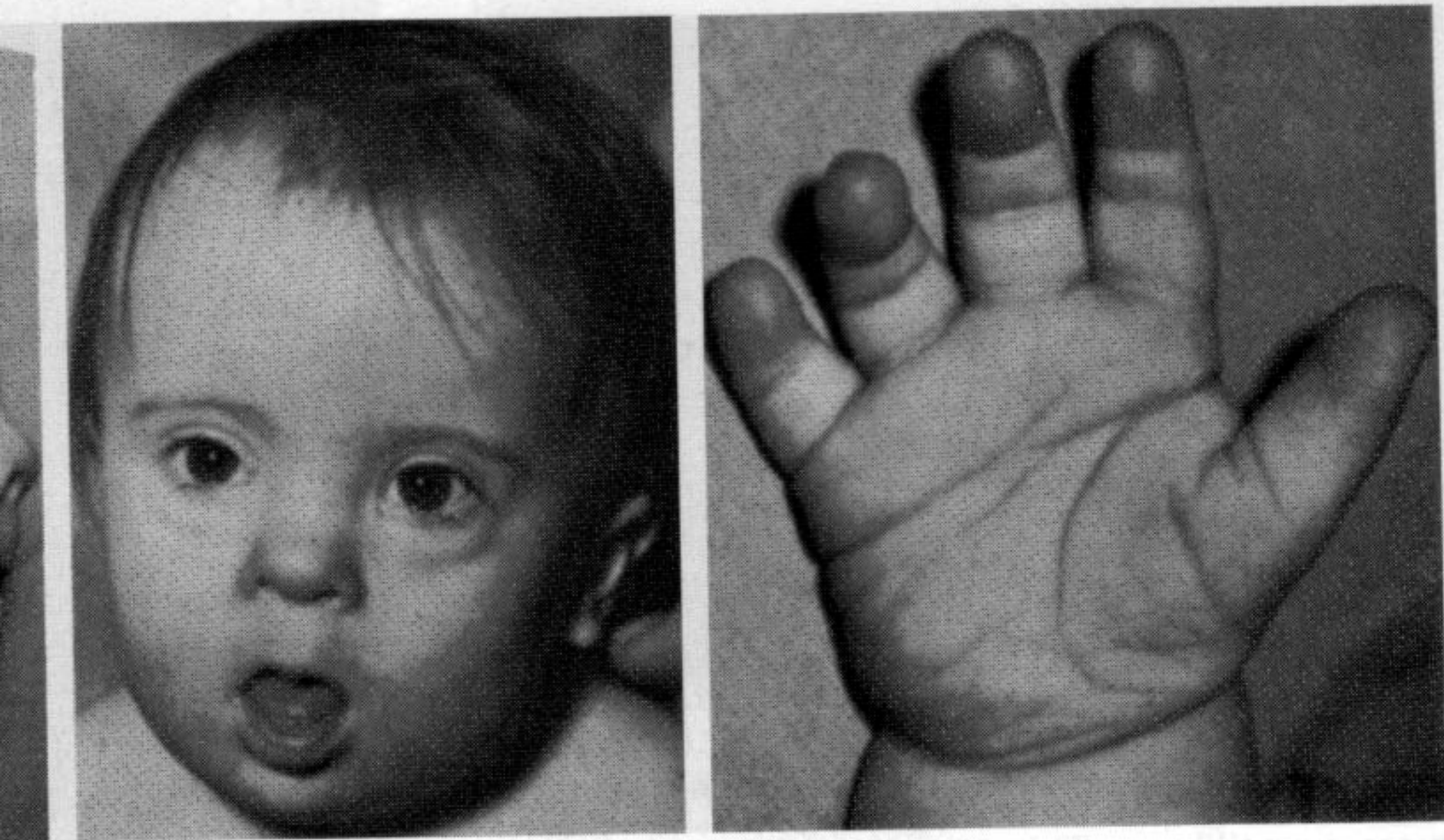
日本の先天異常の頻度

(横浜市立大学先天異常モニタリングセンター
2016年度調査 出産児総数 116,605)

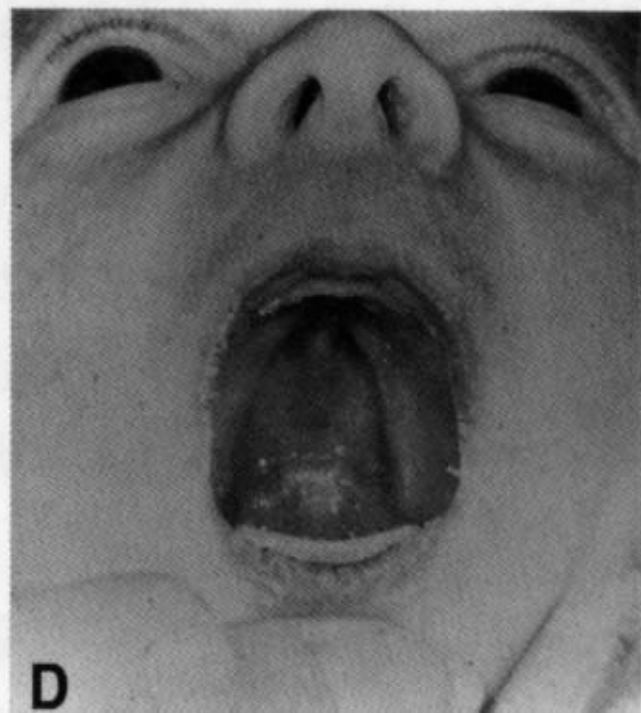
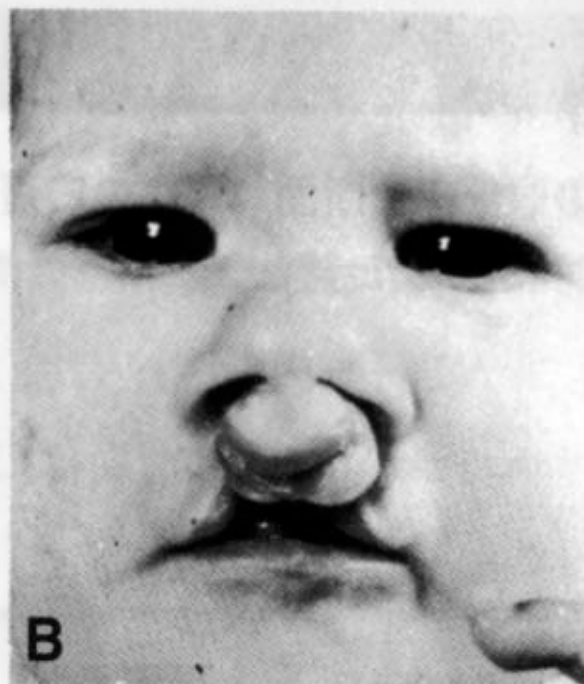
順位	異常の種類	異常の頻度 (出産児1,000人当たり)
1	心室中隔欠損	4.90
2	ダウン症候群	1.92
3	口唇・口蓋裂	1.56
4	動脈管開存	1.53
5	心房中隔欠損	1.18

心室中隔欠損





ダウン症候群



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26年)

- 先天異常(染色体異常を含む) 35.1%
- 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・差別を受けやすい

身障わが子を絞め殺す

悩み抜き悲しい結論

二十三日朝、東京世田谷区に七歳になる心身障害児の二男を思い余った両親が相談の末殺すことに目についた父親が殺した。アベルト世襲舞といふ蘭舞にかかり、知恵遅れの二男は十三日、入浴中の心身障害児、母親や兄弟と久しよりに一睡の生活をしていながらのできごと。父親は「子供供の将来を思うて、はたまたなつてもいい」と思つて……」といひ、犯行後、医師にかつてけけ拉まながら告白。両親とも殺

二度も失敗したあげく、三
 角應援から夏休みで実家に
 いたたまれなくなり、自分た
 りで退却された。

二十三日、前六時半ごろ、東京世田谷区松原二の四〇の二六、太田医院（太田文雄院長）に所属一の四二の二四、吉沼莊アパート一階、ガラス職人、吉田賢司（ミ）が、太田院長に「子供を殺しま

同僚殺の連絡で北沢署が動べな
ところ、順次ち・んは居間のふと
んの中でバシッ、マッで死んでお
り、首を絞められた跡があった。
吉田は「素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、同署は吉田を
殺人容疑で尋問するこを殺人の共
犯疑義で逮捕した。

でまなかった。その後、酒で午後十二時ごろ就寝したが、十三日午前六時ごろになつて、ちやんに深い寝ていた贅言をしめた。愛子は止めようと言つた。



自然にやると、吉田は三十二日
から仕事を休み、妻と相談し「自
分たちはどうなっても構わないか
ら、ふひんは順次を養子にしてや
う」ということになった。二十二
日昼ごろ、愛子が無切タオルで摩
次ちゃんのを絞めたが、悪男こ
こが焼けて来たため断念。約十五
分後に今度は真司が摩次ちゃん
の首を手でしめたが、この時も長女
ここのが焼けて来たため断念したが

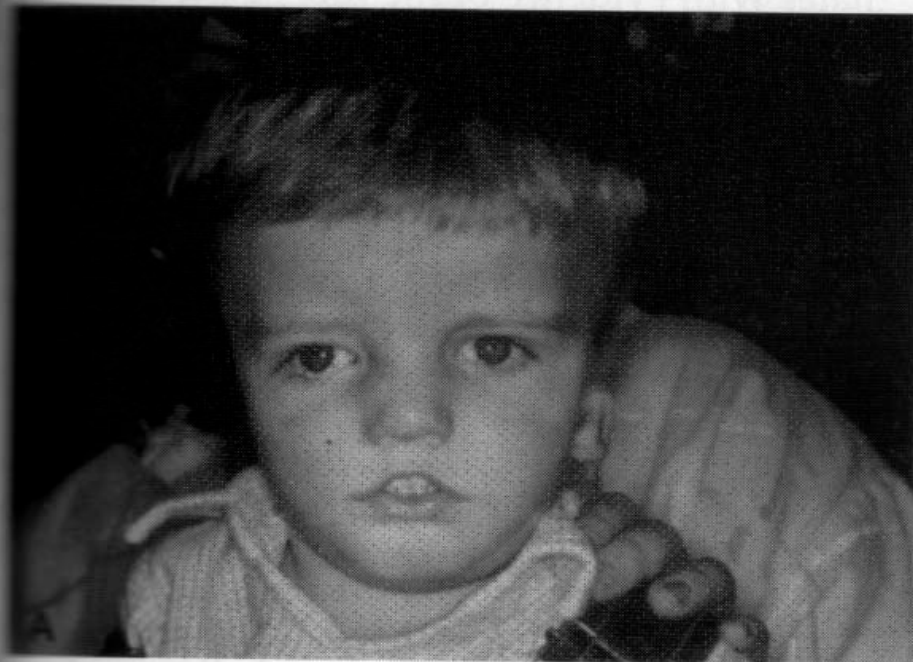
時、生まれつき手足の指が
つれて、四十七年二月、二
時から東京武蔵野市市立第四
（の）一、東京小児療養病
院股小兒科病児施設「みどり
園」に入籍していた。順次
は三月十三日、喪休まで迎
た父親の言田に接ぎかかえ
まうにして自宅に戻ったと
同様の入籍者は五千人。さ
セラーの姓によると、順次

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.)

機械的压迫



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

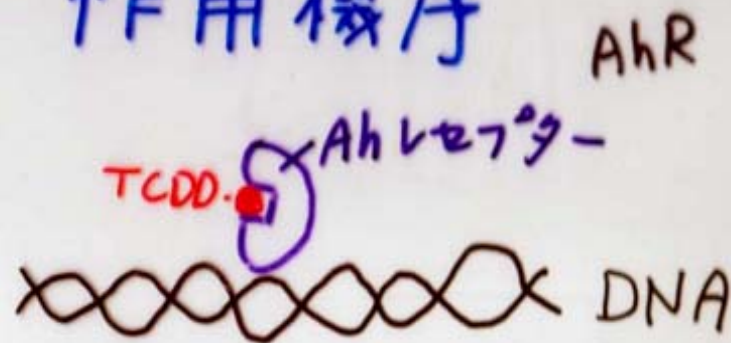
原因



TCDD



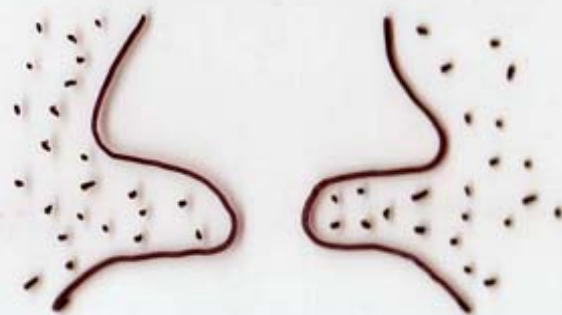
作用機序



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。

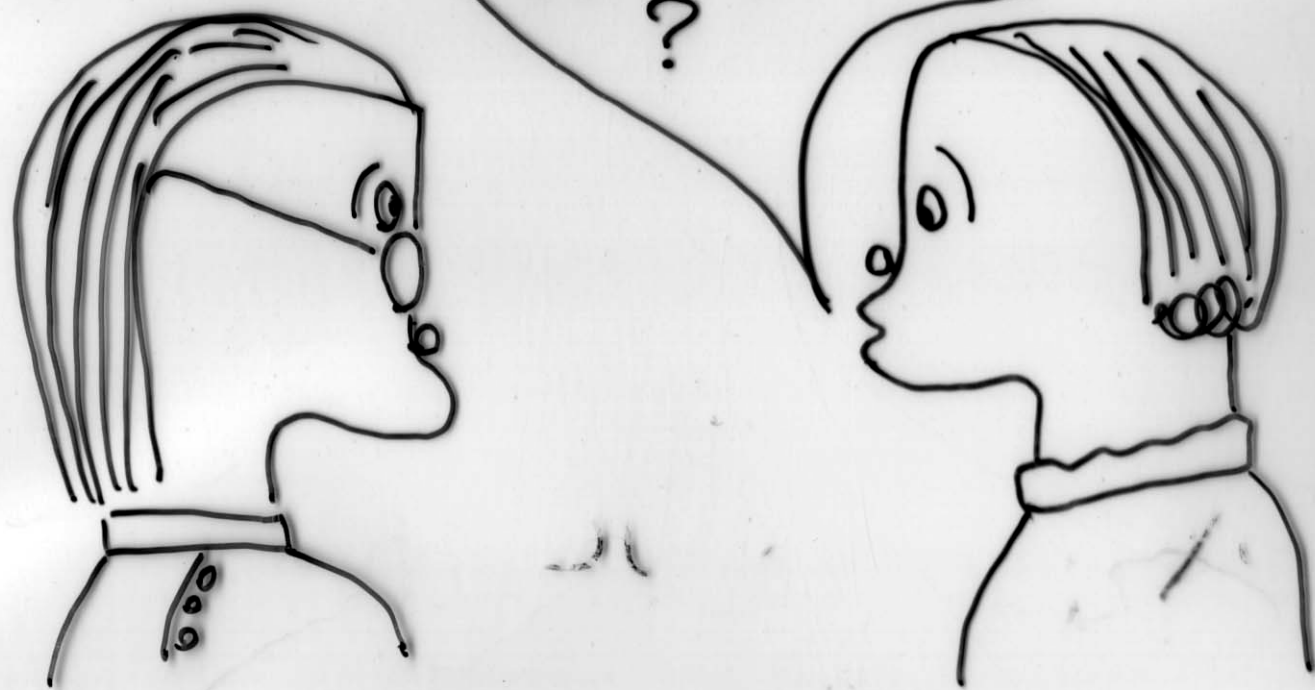
先天異常学の原則

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

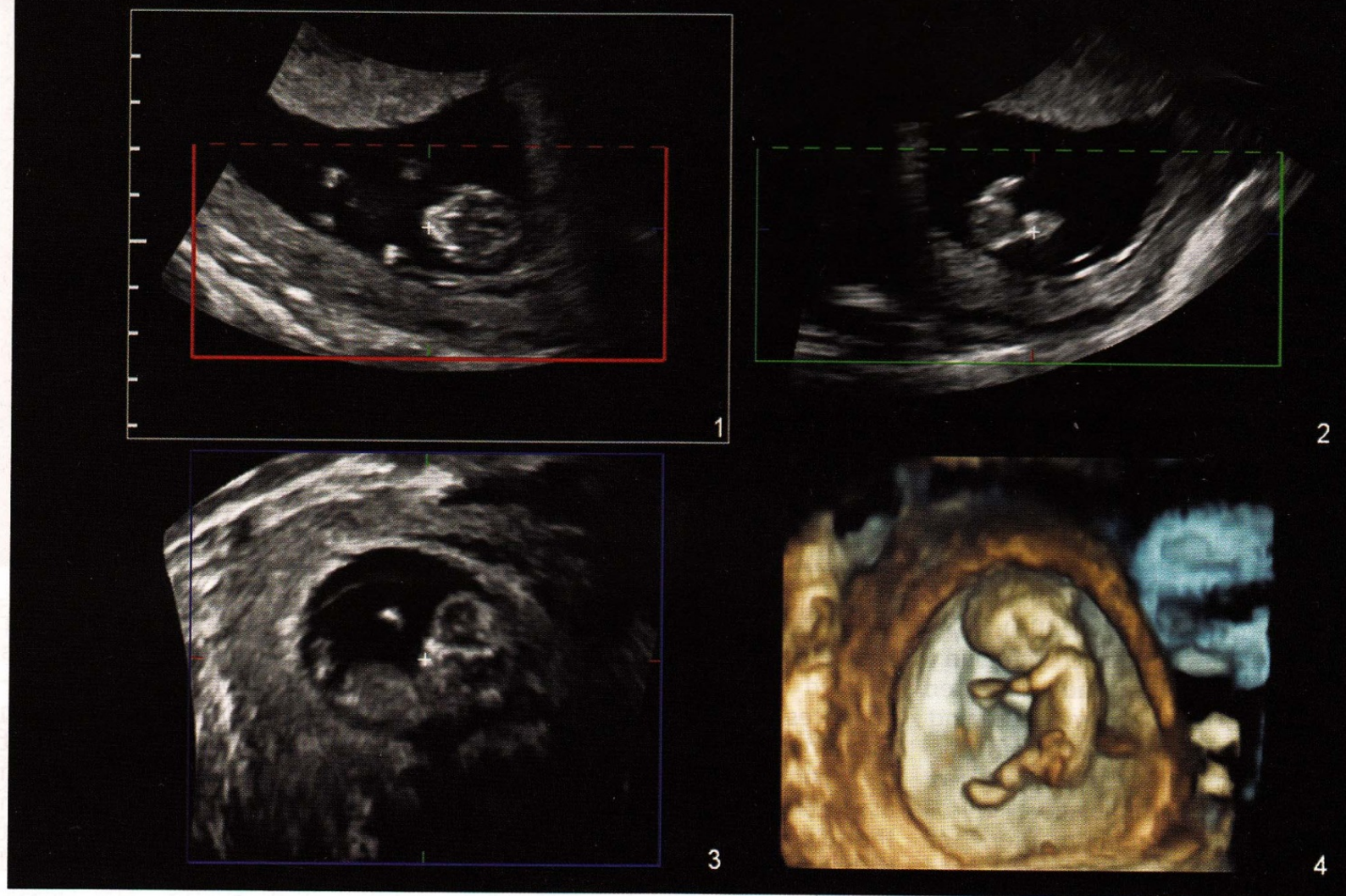


Figure 3. A 3D surface rendering of an 11 week embryo is demonstrated with the three orthogonal 2D views used to construct the image (courtesy of Philips Medical Bothell, WA).

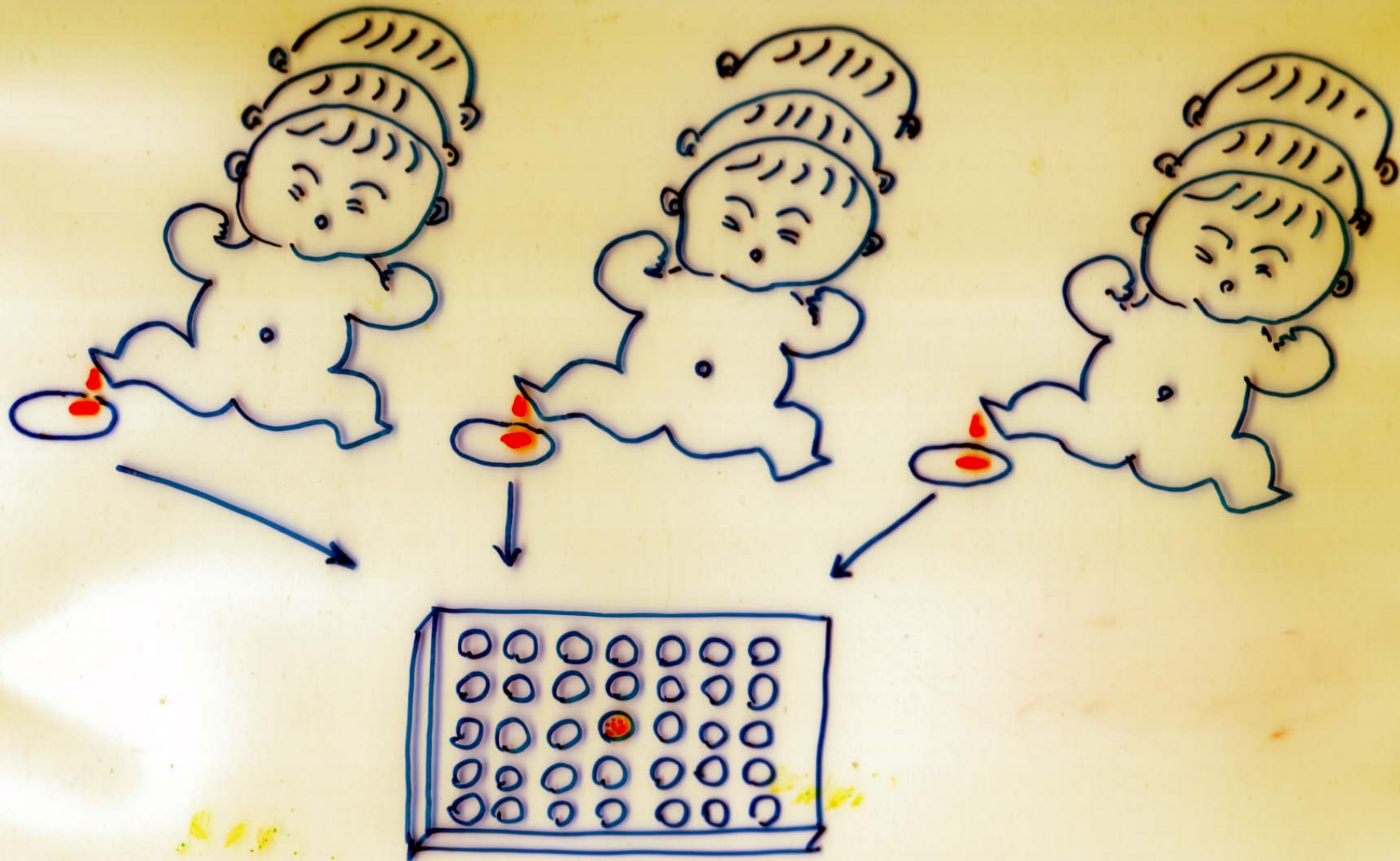
母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査

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

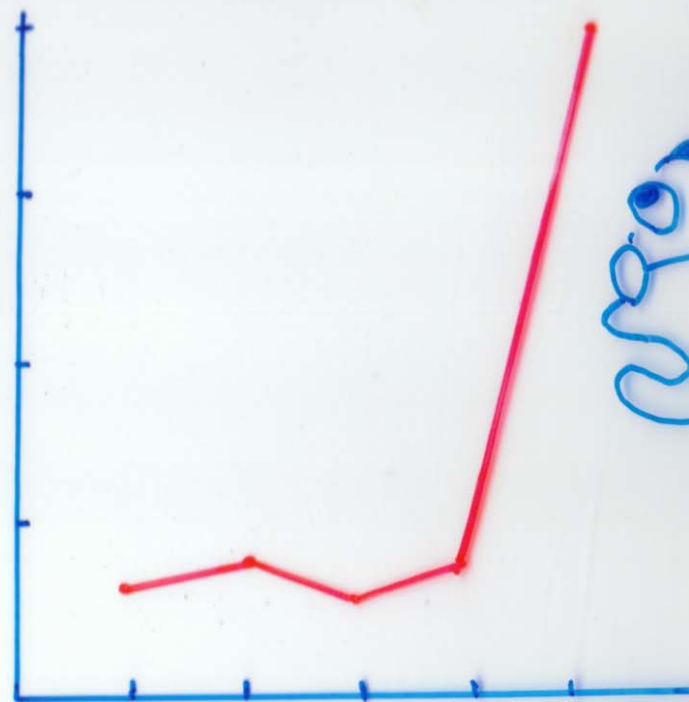


新生児集団スクリーニング



発生毒性試験

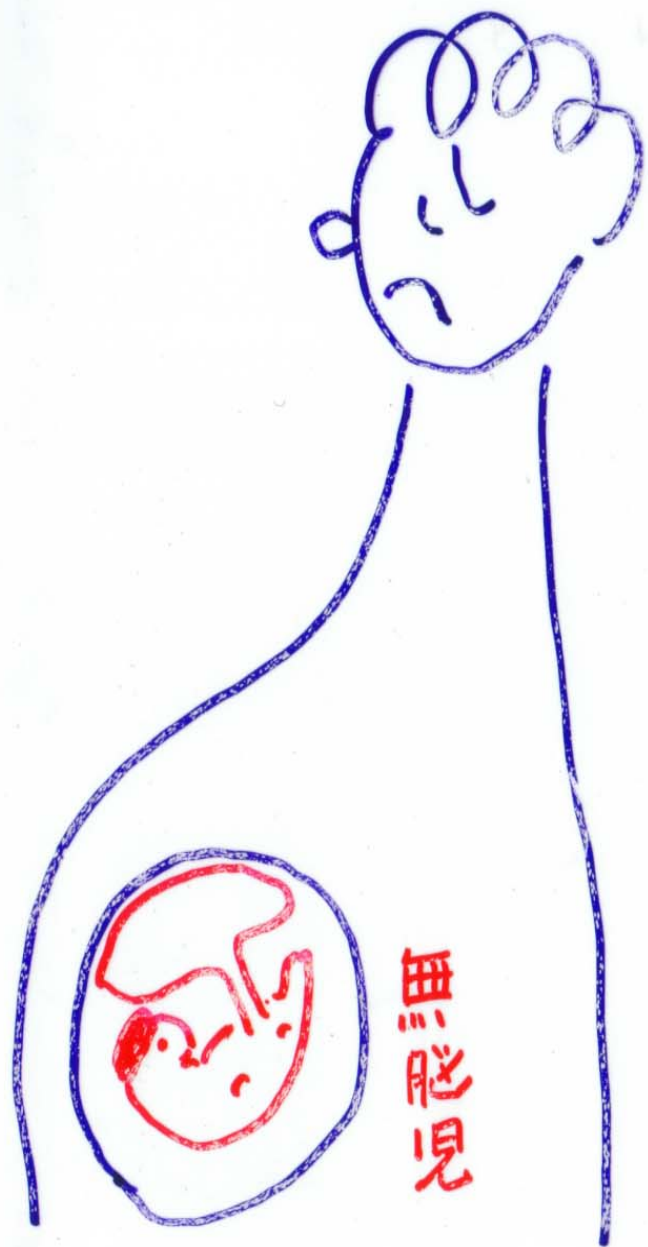
奇形頻度



先天異常モニタリング



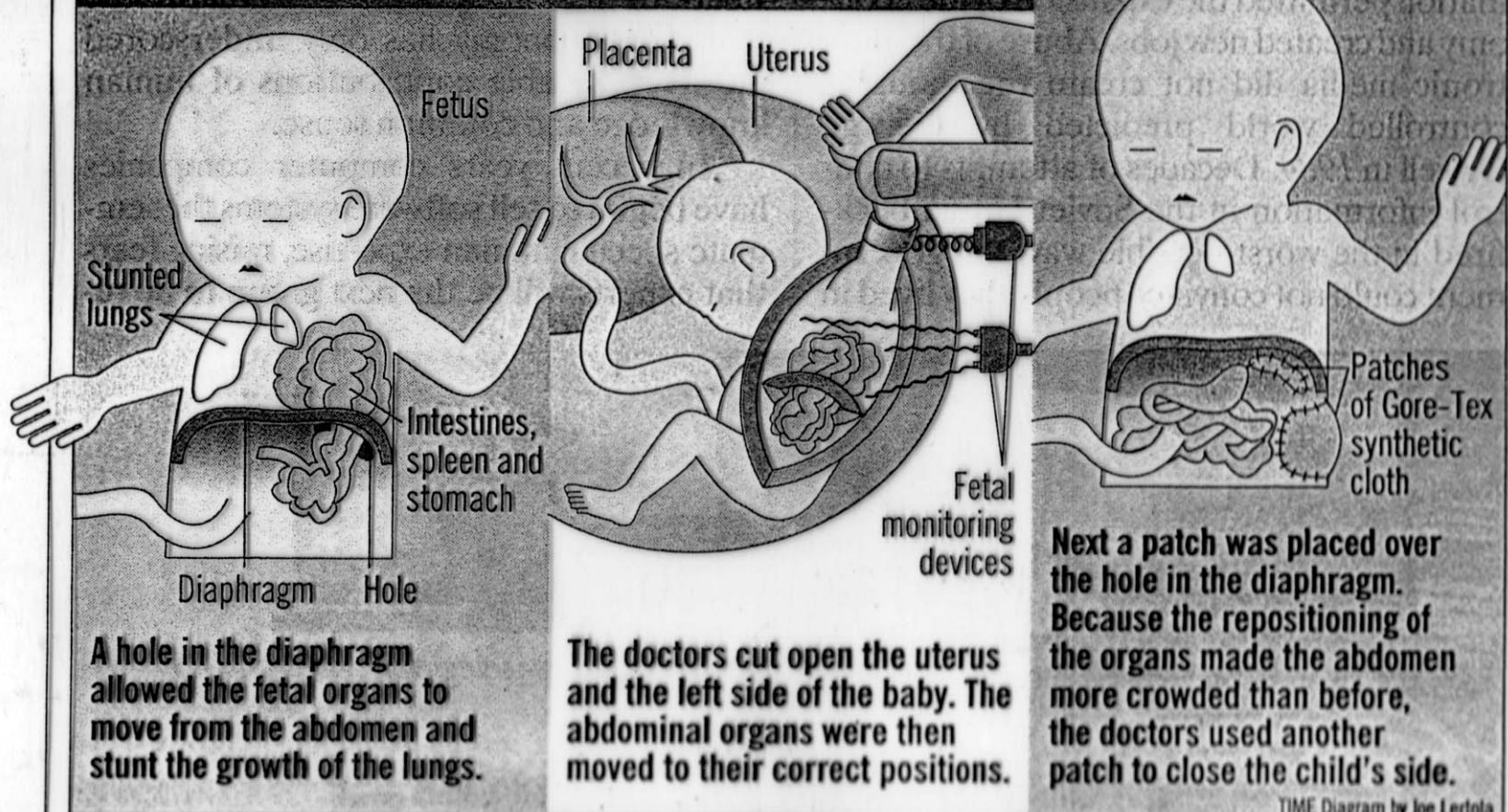
環境催奇形因子の検出



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.

先天性知的障害の薬物療法



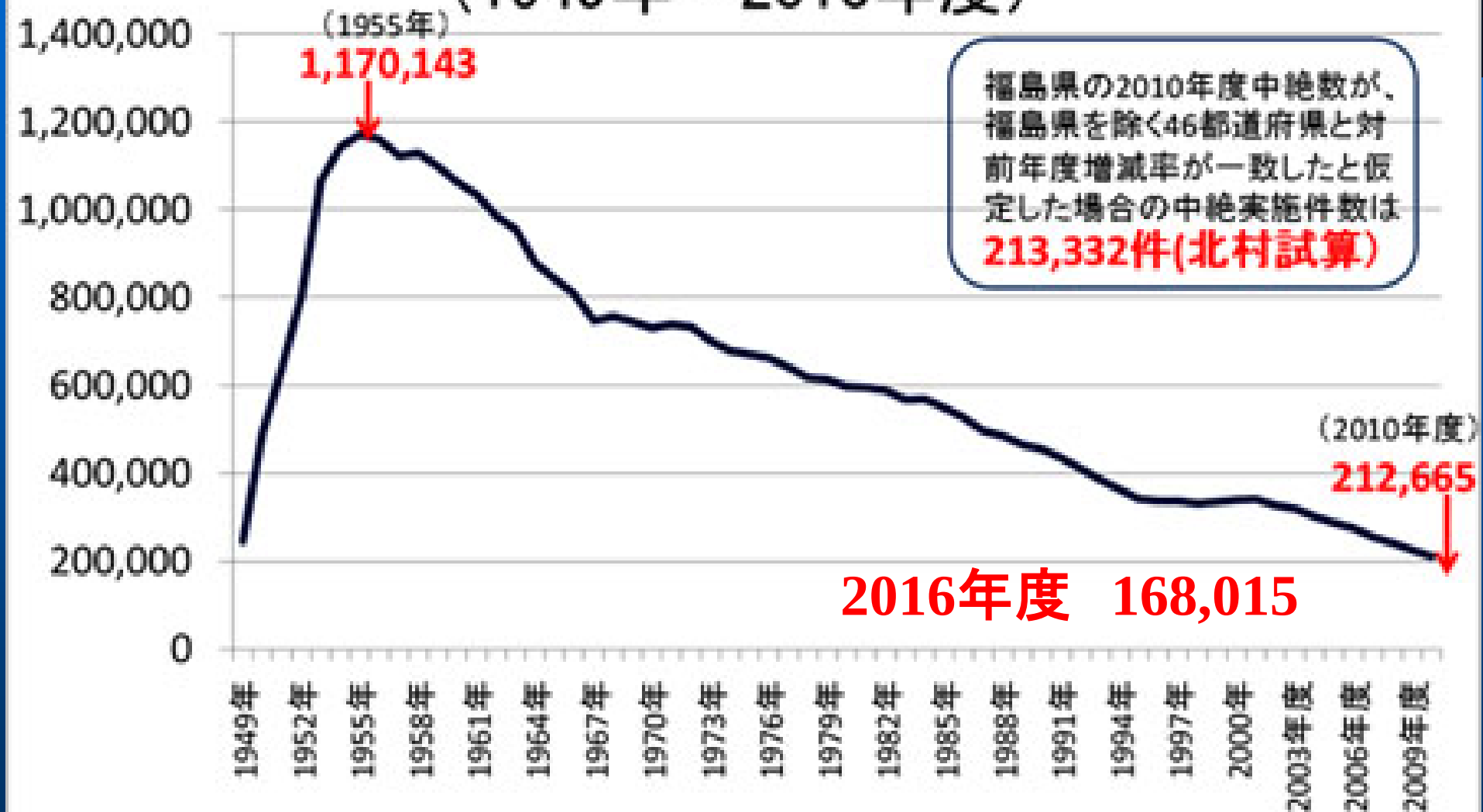
左：東北大学薬学研究科 福永浩司教授
ATRX(X連鎖 α サラセミア)症候群の薬物治療
右：京都大学医学研究科 萩原正敏教授
Down症候群の薬物治療

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



中絶

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

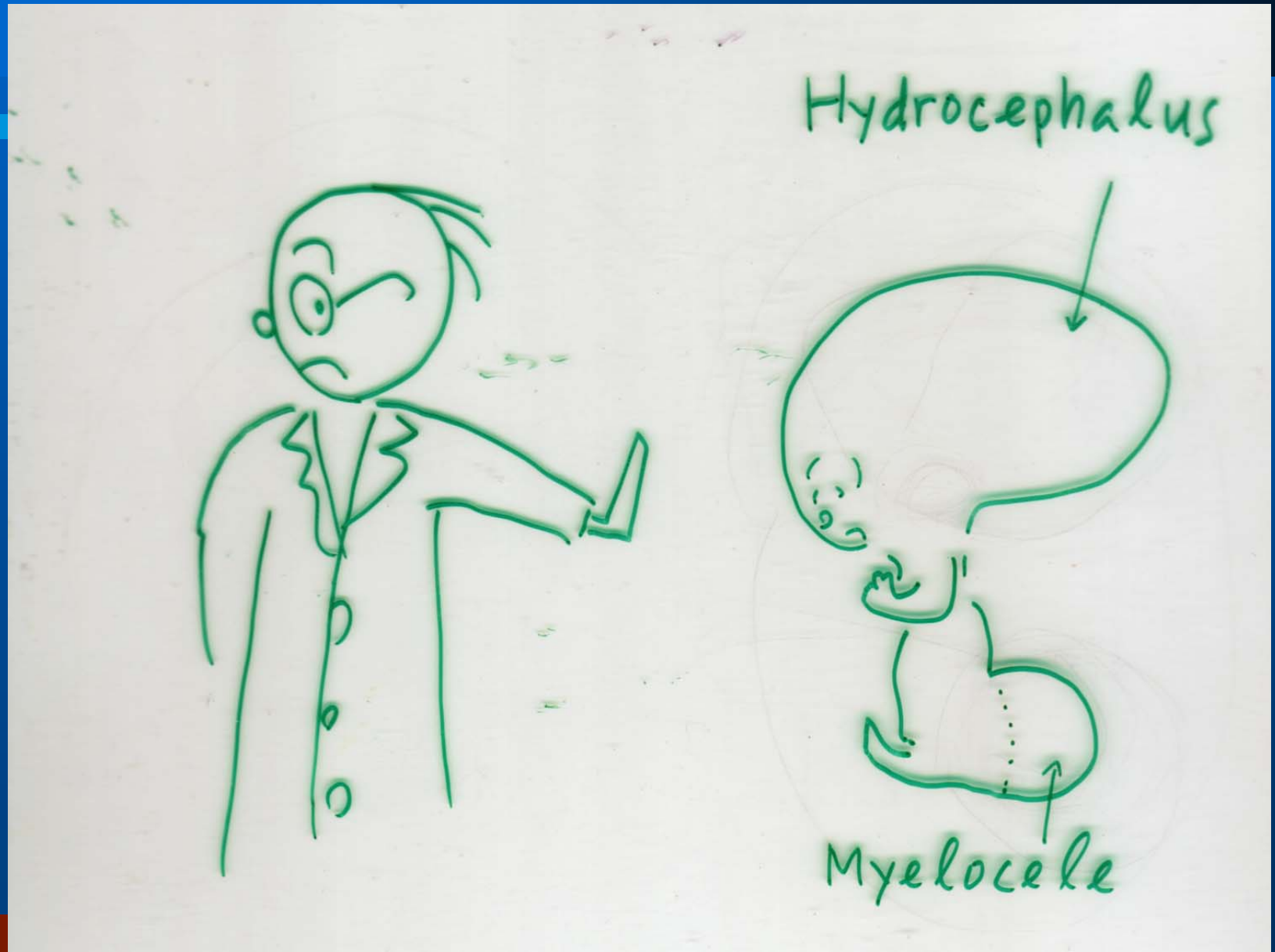
- 日本では妊娠中絶は法的に認められている。
- 親に生む、生まないを決める権利がある。
- 出産をあきらめていた親に正常児を与えるような積極的意義がある。

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



神谷美恵子

著作集 1

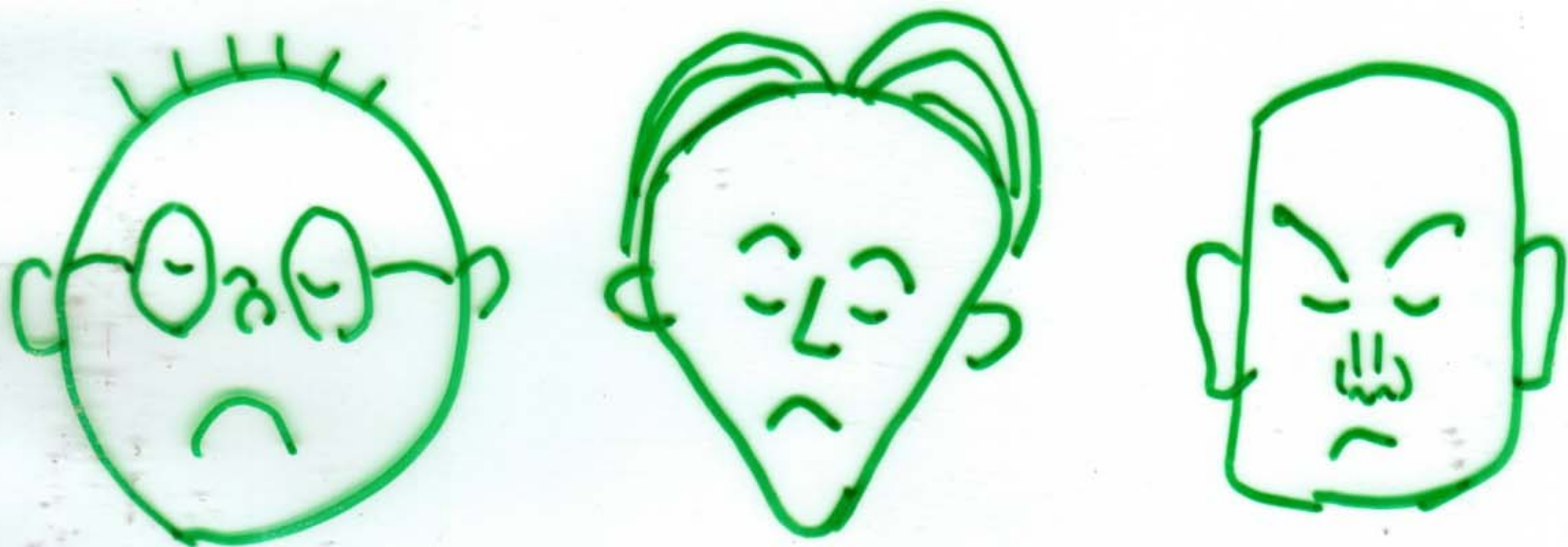
生きがいについて

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。

BLUE BACKS

脳からみた 自閉症

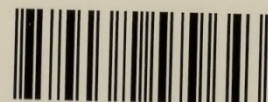
「障害」と「個性」の
あいだ

大隅典子



脳からみた自閉症

「障害」と「個性」のあいだ



9784062579643



1920247009002

ISBN978-4-06-257964-3

C0247 ¥900E (0)

定価:本体900円(税別)

「答え」は脳のなかにある!

自閉症は「発達障害」のひとつであり、
発達障害とは、正しくは「発生発達障害」である。
つまり自閉症は、母胎で脳ができあがるまでの
「発生」のプロセスにおもな原因があるのだ。

そこに仕組まれた無数の「罫」は、誰の脳にも
不具合を引き起こし、それが「個性」をつくる。
では、どんな個性が「自閉症」となるのか——。
神経科学の最先端をやさしく解き明かす

「完璧な脳」なんて、
どこにもない

科学新書
No. 1

誰にもある、
脳ができるまでのほんのわずかな不具合が、
なぜ「発達障害」になり、「自閉症」と呼ばれるのか?
第一線の研究者がやさしく解説。

大隅典子

B1964

講談社
¥900

- 仲間とワイワイするよりも、マウスや細胞、あるいは器械を相手に黙々と実験するほうが好き
- 実験手順や結果をきちんとノートに記録しないと気がすまない
- 自分の専門分野の文献の著者や掲載雑誌、その内容などを事細かに覚えている
- 人の話に合わせるのは苦手だが、得意な分野の話を始めると止まらない

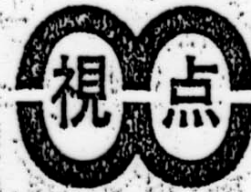
このような研究者は私の身近にたくさんいます。何より、私自身の性格にも
少なからずそういう傾向があると感じています。でも、そんな研究者たちも私
も、「自閉症的」ではあっても、自閉症と診断されているわけではありません。
では、いったいどこからが「自閉症」なのでしょう? (本書より)

障害者と健常者の間には明確な境界線はない。

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

個体差

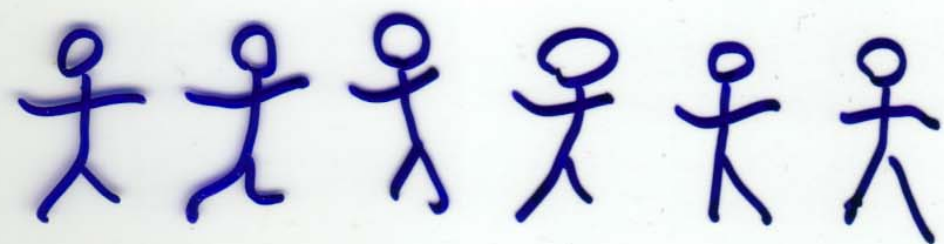


亀山 義郎

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。

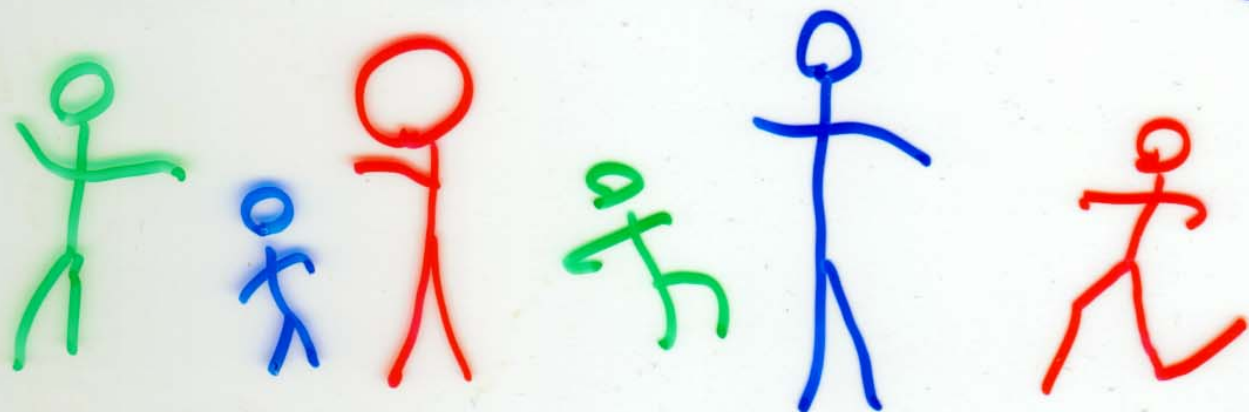
現代の社会を見ると、一方では、社会的弱者の福祉を唱えながら、他方では生産性を旗印に画一化を進めて、適応不全の落ちこぼれを増やしている。社会的弱者との共存を本気に考えるならば、社会全体の生活条件にもっと幅とゆとりをもたせ、平均から外れた人々に自力で適応の努力をさせるようにする以外に道はないはずである。個体差の中には本来優劣は存在しない。あるのは時代とともに変わる生活環境への適応、不適応のみである。

社会：平均的多数派向 $\Rightarrow$ 効率大



(ある条件で)

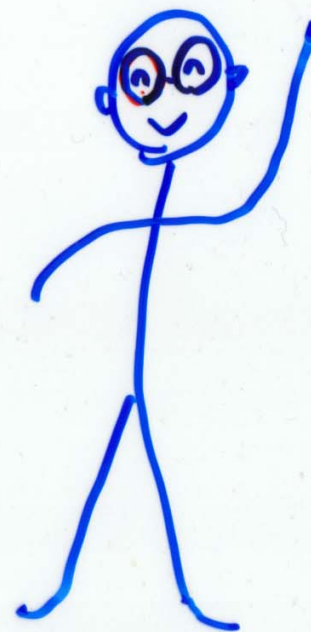
多様性：個体差 $\Rightarrow$ 適応性大





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。

京都大学先天異常標本解析センター 開設40周年記念シンポジウム記録

The Beginning of Kyoto Collection: Focus on Memories

MINEO YASUDA 
Hiroshima University

ABSTRACT

The early history of Kyoto Collection of Human Embryos and Fetuses was briefly described including reasons for planning the collection, ethical considerations, procedures for the collection, procedures for obtained specimens, research grants, participating members, and Professor Nishimura's Motto Anat Rec, 301:951-954, 2018. © 2018 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: collection; embryo; fetus

Collection of Human Embryos and Fetuses was by late Professor Hideo Nishimura (Fig. 1) 1960. I participated in Professor Nishimura's 1963, and am the sole survivor of the academic working with him at that time. I describe here the age of Kyoto Collection based on my memories Professor Nishimura's book titled "Science on Fetuses" written for the Japanese public in Japanese. The title is "Taiji (embryos and fetuses) Kagaku" and it includes a section describing the establishment of Kyoto Collection (Fig. 2).

REASONS FOR PLANNING THE COLLECTION

The information on human embryonic development, both normal and abnormal, was meager, and many of the data were derived from a small number of specimens obtained from spontaneous abortion from therapeutic abortion of mothers with medical conditions (Nishimura et al., 1968). In the Japanese Eugenic Protection Law in 1948, allowed qualified gynecologists to terminate pregnancy for sociomedical reasons. The revision in 1950 in a large number of recorded induced abortion (1.1 million/year).

ETHICAL CONSIDERATIONS

In the initial stage of the collection, no medical ethics was present at Kyoto University (Nishimura, 1963). However, Professor Nishimura was deeply concerned about the humanity of embryos and fetuses. He conferred with Fujio Obo at Faculty of Law, Kyoto University for legal issues, and Dr. Zenryu Tsukamoto, a researcher and Emeritus Professor of Kyoto

University for religious issues. Special considerations were given for laws on human cadaver, informed consent for preserving human specimens, and occupational confidentiality. As the results, our research on embryos and fetuses was considered to be allowed for human welfare.

PROCEDURES FOR COLLECTION OF HUMAN EMBRYOS AND FETUSES

1. Letters were sent to obstetricians requesting cooperation systematically through regional associations of obstetricians (Nishimura, 1976).
2. Fixative (mainly Bouin's fluid), preservative (10% formalin), and protocol (record form) were brought to cooperative obstetricians (~1,000), and actual handling of embryos and fetuses was explained.
3. Obtained specimens were transferred to our laboratory. From 1962 to 1974, 34,270 embryos and 3,852 fetuses were collected. A car for carrying bottles with fixative and preservatives, and obtained specimens was purchased, and a professional driver was employed solely for this project.

*Correspondence to: Mineo Yasuda, Hiroshima University, 11-67, Aza-Wakamiyamae, Iwakiri, Miyagino-ku, Sendai, Miyagi 983-0821 Japan. Tel.: 81-22-396-8565 E-mail: mineoyas@ck9.so-net.ne.jp

Received 28 July 2016; Revised 2 April 2017; Accepted 24 May 2017.

DOI 10.1002/ar.23788

Published online 16 April 2018 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

AN OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF ANATOMISTS KURT H. ALBERTINE • EDITOR-IN-CHIEF

June, 2018

VOL. 301 NO. 6 JUNE 2018



The Anatomical Record

Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology



Celebrating
OVER
100 YEARS
of Excellence in
ANATOMICAL
PUBLICATION



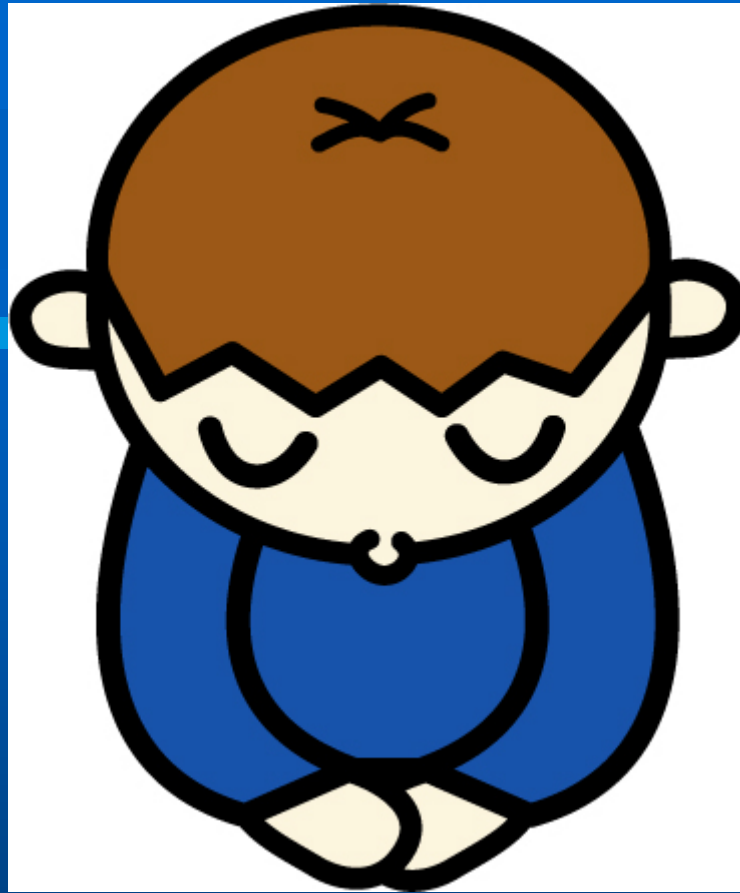
THEMATIC PAPERS: THE KYOTO COLLECTION OF HUMAN EMBRYOS

CONGENITAL ANOMALY RESEARCH CENTER
40th
KYOTO Univ.





結語：赤いリンゴの実を取るばかりでなく、リンゴの木の根っこに肥料を！（元東北大学医学部解剖学教授、人類学者、現宮城県赤十字血液センター献血検診医百々幸雄先生のおことば）



皆さんも将来の発展の基礎作
りに励んでください。 ご清聴あり
がとうございました。