

2019年6月19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



図 2 amelia の例



図 4 左右短肢・橈側列低形成・内反手・母指欠損・乏指の例



図 6 左右第1指判低形成（ぶらぶら母指 floating thumb の例）



図 3 phocomelia の例

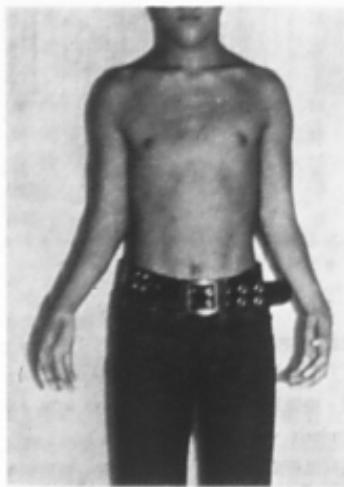
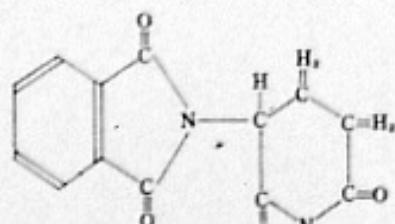


図 5 左右橈側列低形成・内反手・右母指無形成・左母指低形成・母指球筋低形成の



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

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

A portrait photograph of Professor Shigeo Nishimura. He is a middle-aged man with dark hair, wearing a dark suit jacket, a white shirt, and a patterned tie. He is seated, looking slightly to his left with a thoughtful expression. His hands are clasped together on a wooden desk in front of him. In the background, there is a 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

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

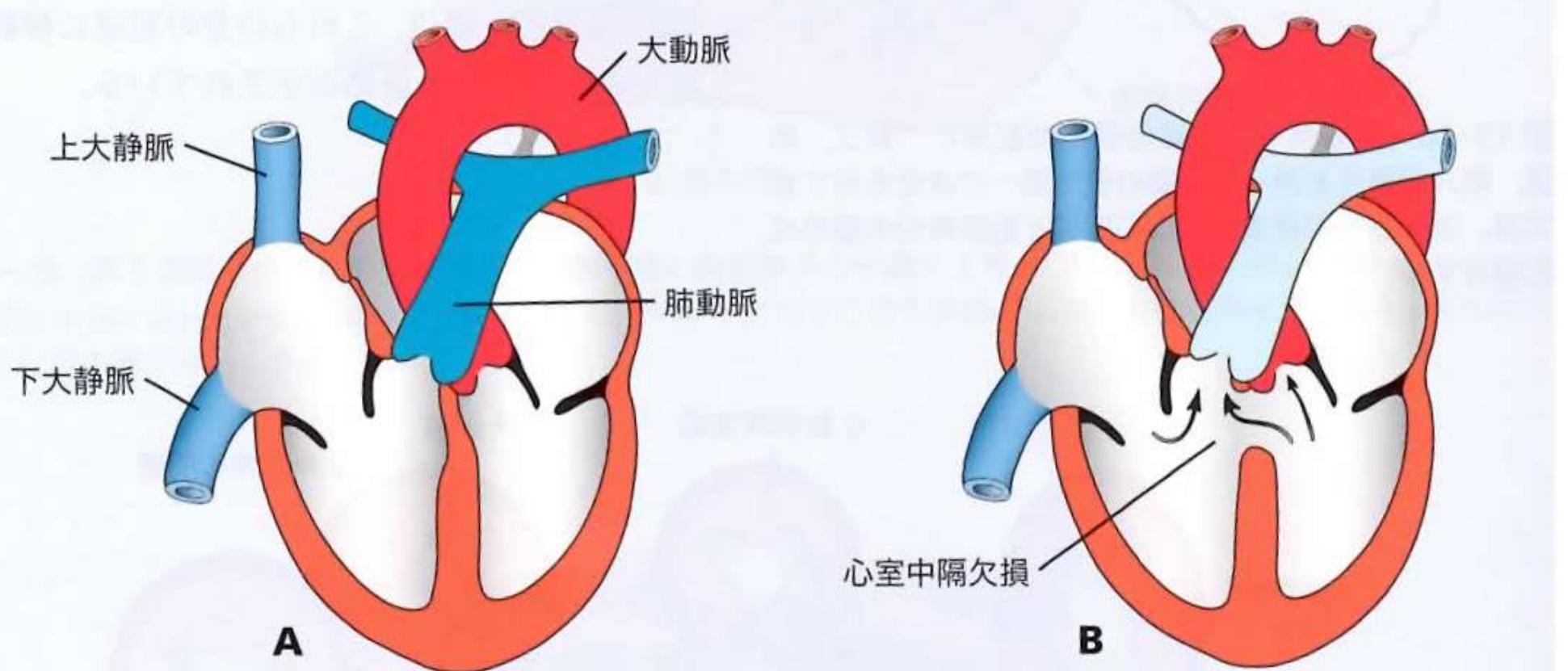
- 頻度が高い

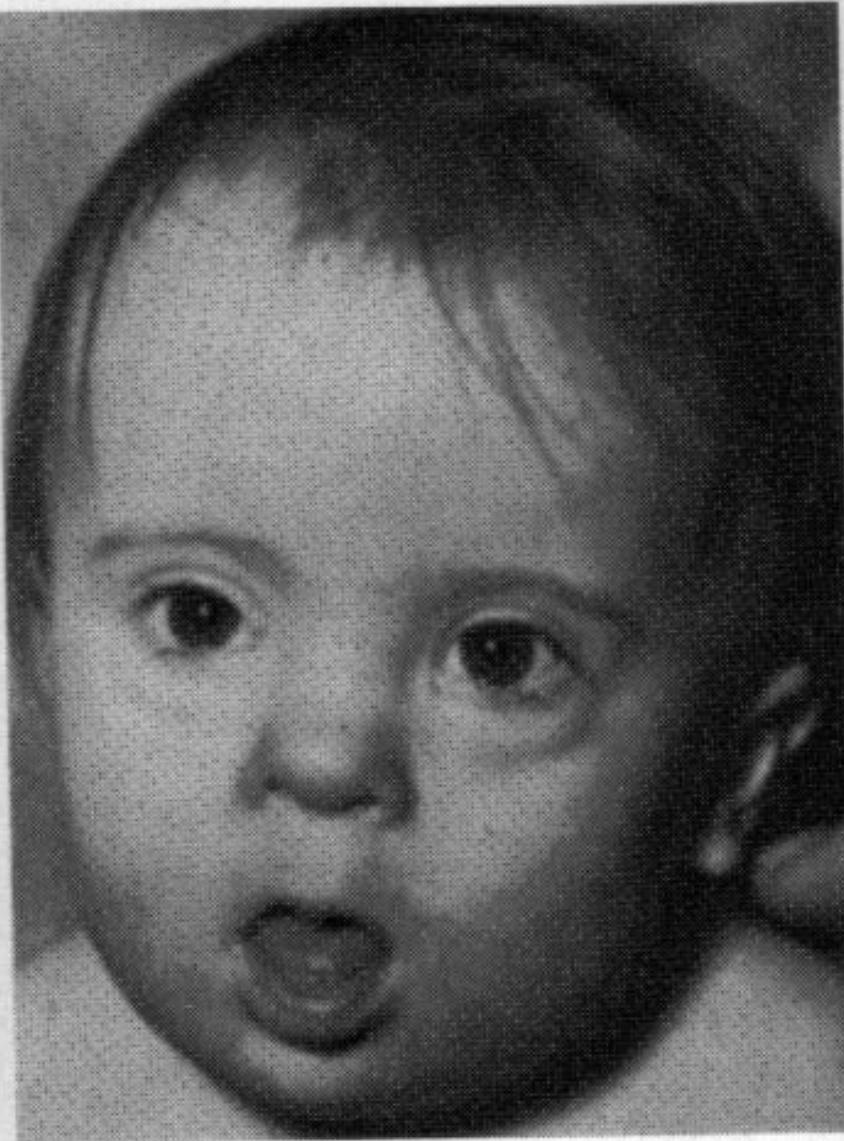
日本の先天異常の頻度

(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



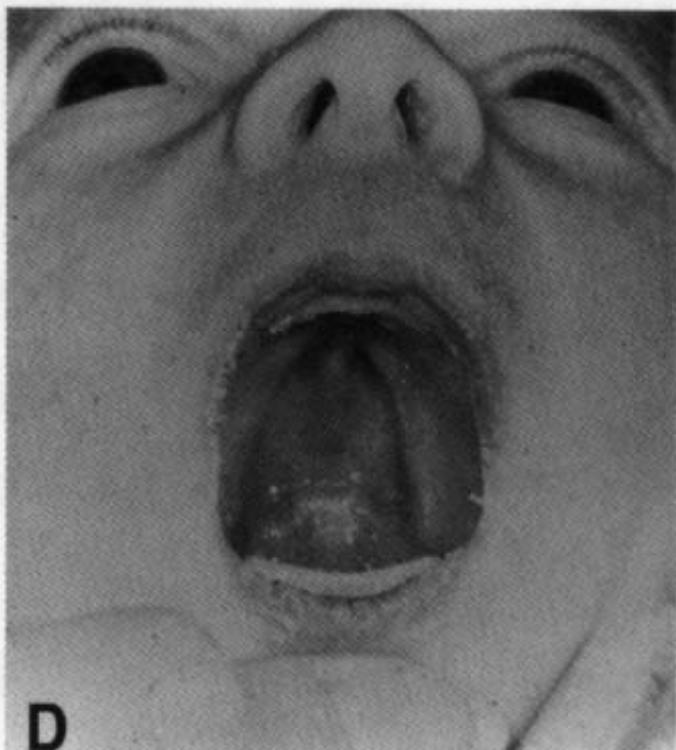
A



B



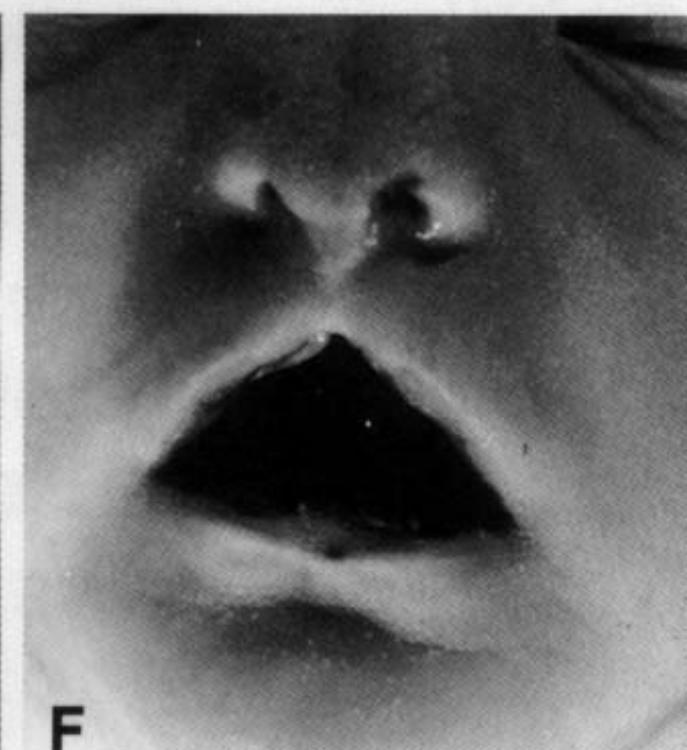
C



D



E



F

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・差別をうけやすい

身障わが子を絞め殺す



自ら父が殺された。アベルト
り、西郷や兄弟と久しぶりに二
はよくなつてもいいと感つて……
二十三日午前六時半頃、東京
世田谷区松原一の四〇の二六、太
田義就（太田文藝院長）に同所一
の四〇の二四、葛西紹アパート一
階、ガラス電人、吉田賀司（よしが
られ、太田院長に「子供を殺しま

きているか死んでいるか酔ってほしい」と頼るので、太田院長が吉田の目毛にかけつけ、説教したが、吉田の二度寝次第、久松はすでに死んでいた。

連れの二男は十三日、入院中の心配など。父親は「子供の将来を思ひどうづけ」泣き声ながら若旦。両親とも殺人容疑で訴えられることを殺人の井犯認定で解消した。

かの仕事を休み、兼用部の「自分たちの手でやる事」でも構わないといふ。やむを得ず顧客を裏方に下へやれりうる」アラカルトのうまい。三月三日朝九時、妻子が最初タオルで着替わる。次やんの首を絞めたが、墨脱(モド)が無事に来たため断念。約十五分後に玄関に妻子が現れる。久々に手を離してしまったが、この間も妻子は(1)が無いままにいたのである。

ふびん 楽にしてやろう
悩み抜き悲しい仕

両親を逮捕

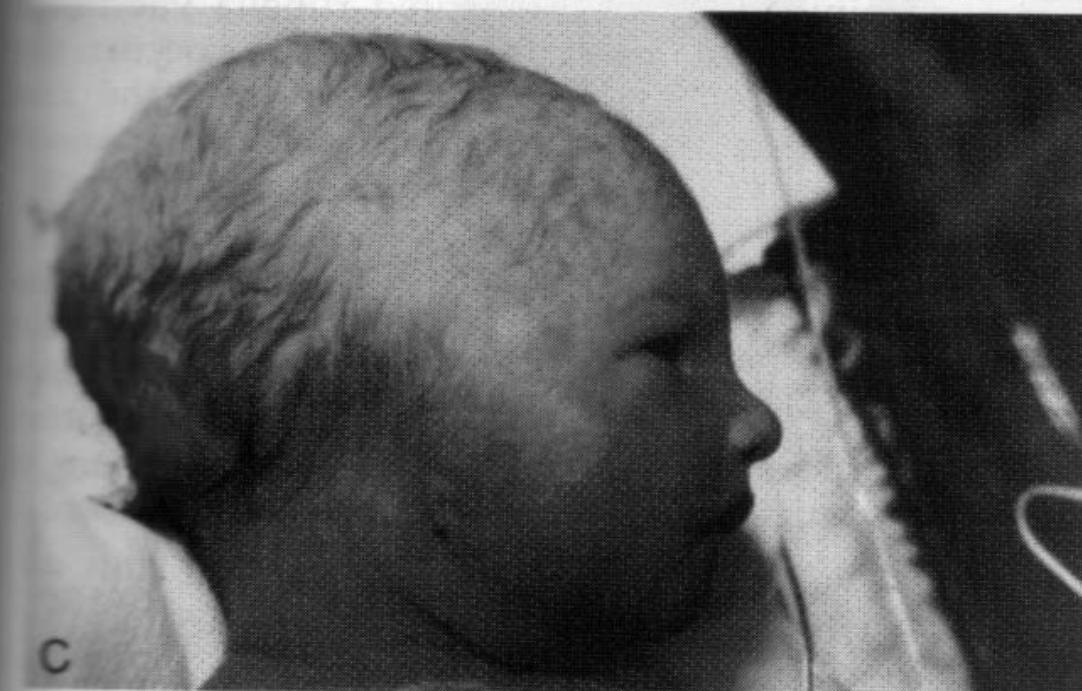
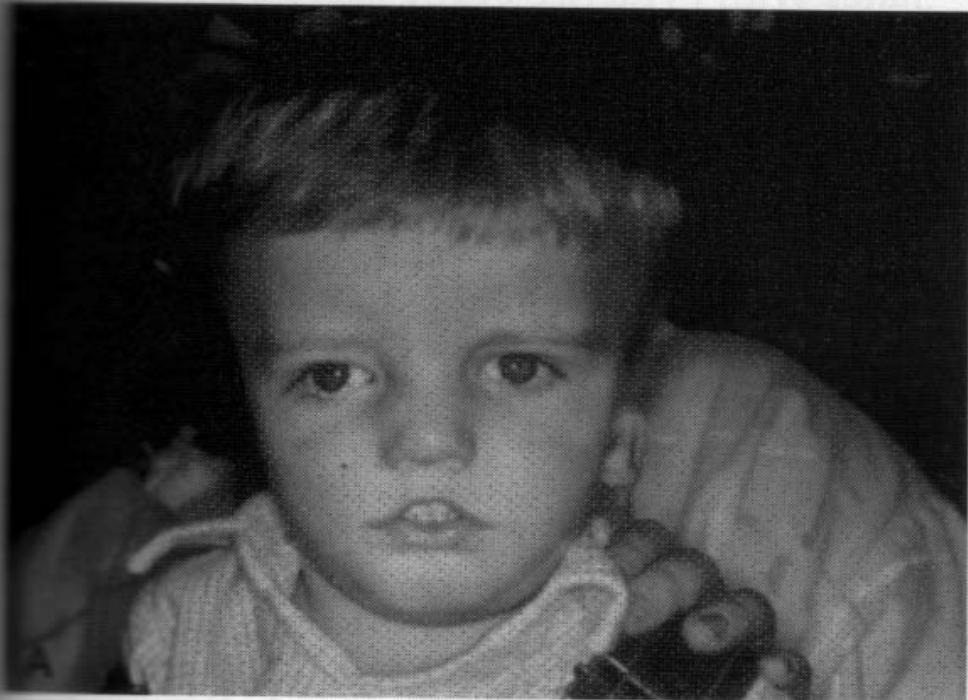
免役令から夏休みで実家に帰
たたまれなくなり、自分たち
妻で逮捕された。

先天異常の原因

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

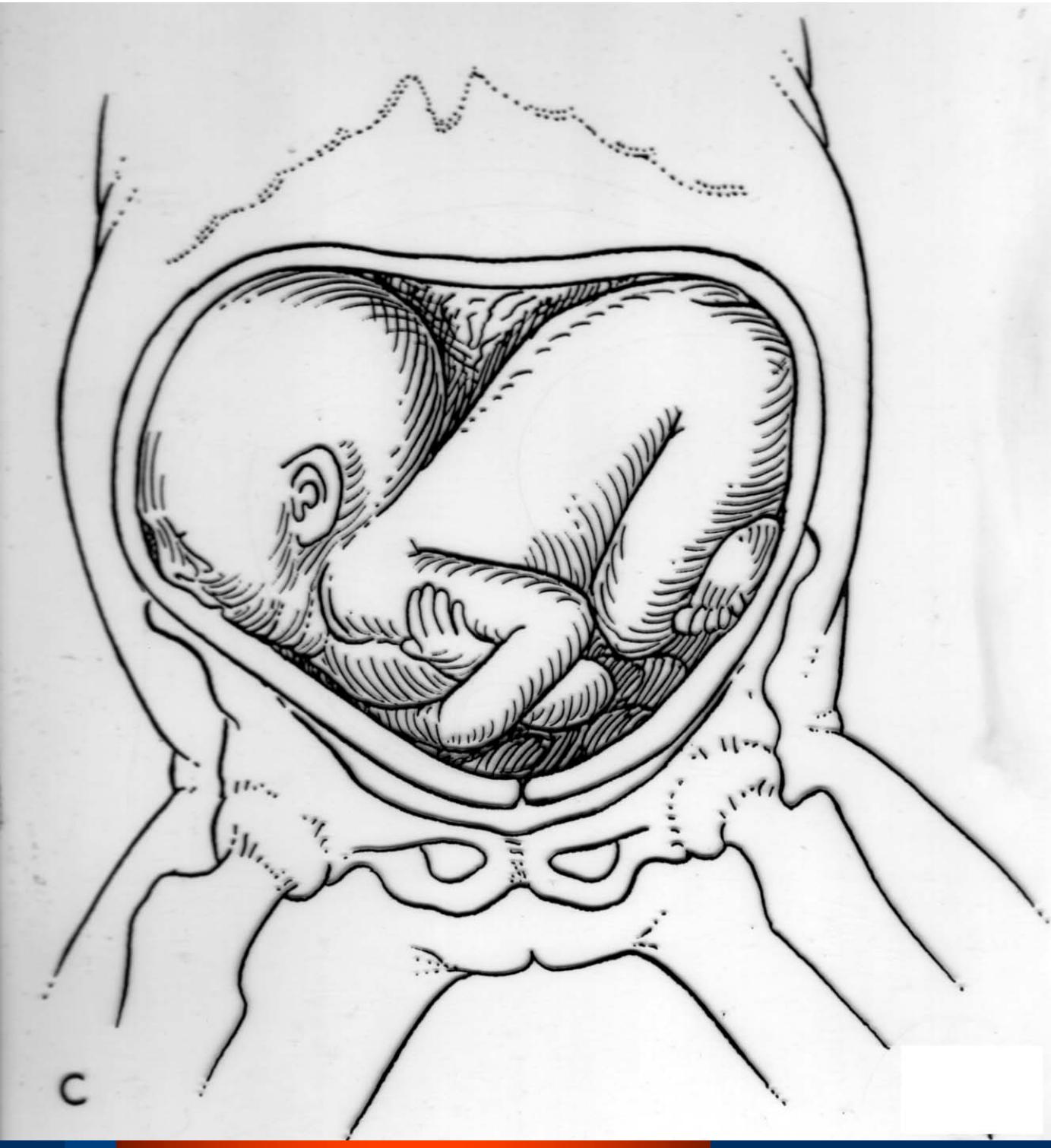
Zikaウイルス小頭症





ビタミンA胚子病

FIGURE 1. Retinoic acid embryopathy. *A* and *B*, A 2 $\frac{6}{12}$ -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

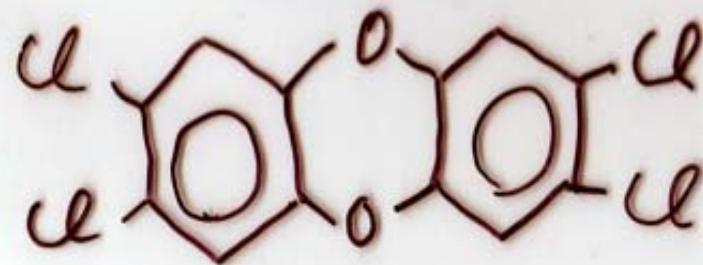


羊水過少症

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

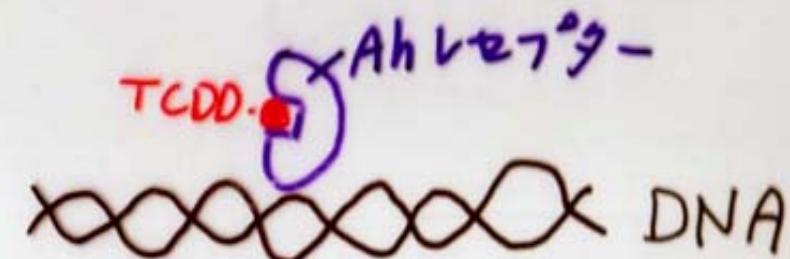
最終的畸形



口蓋裂

作用機序

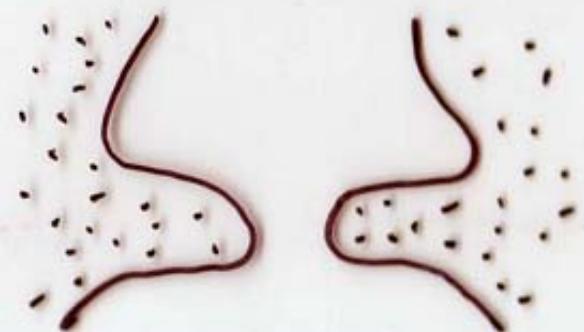
AhR



遺伝子発現変化



病的発生過程



口蓋突起の低形成

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。

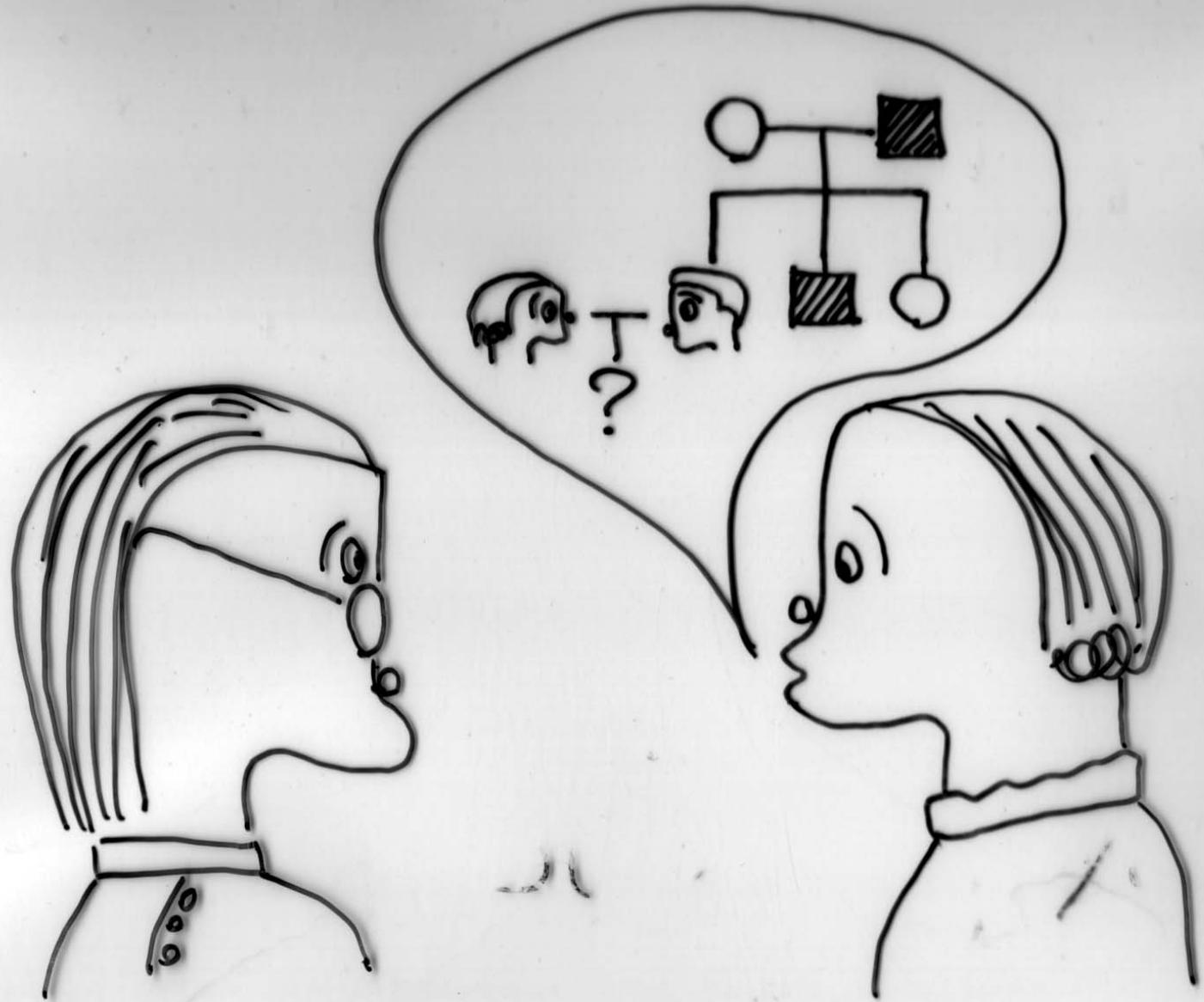
先天異常学の原則

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

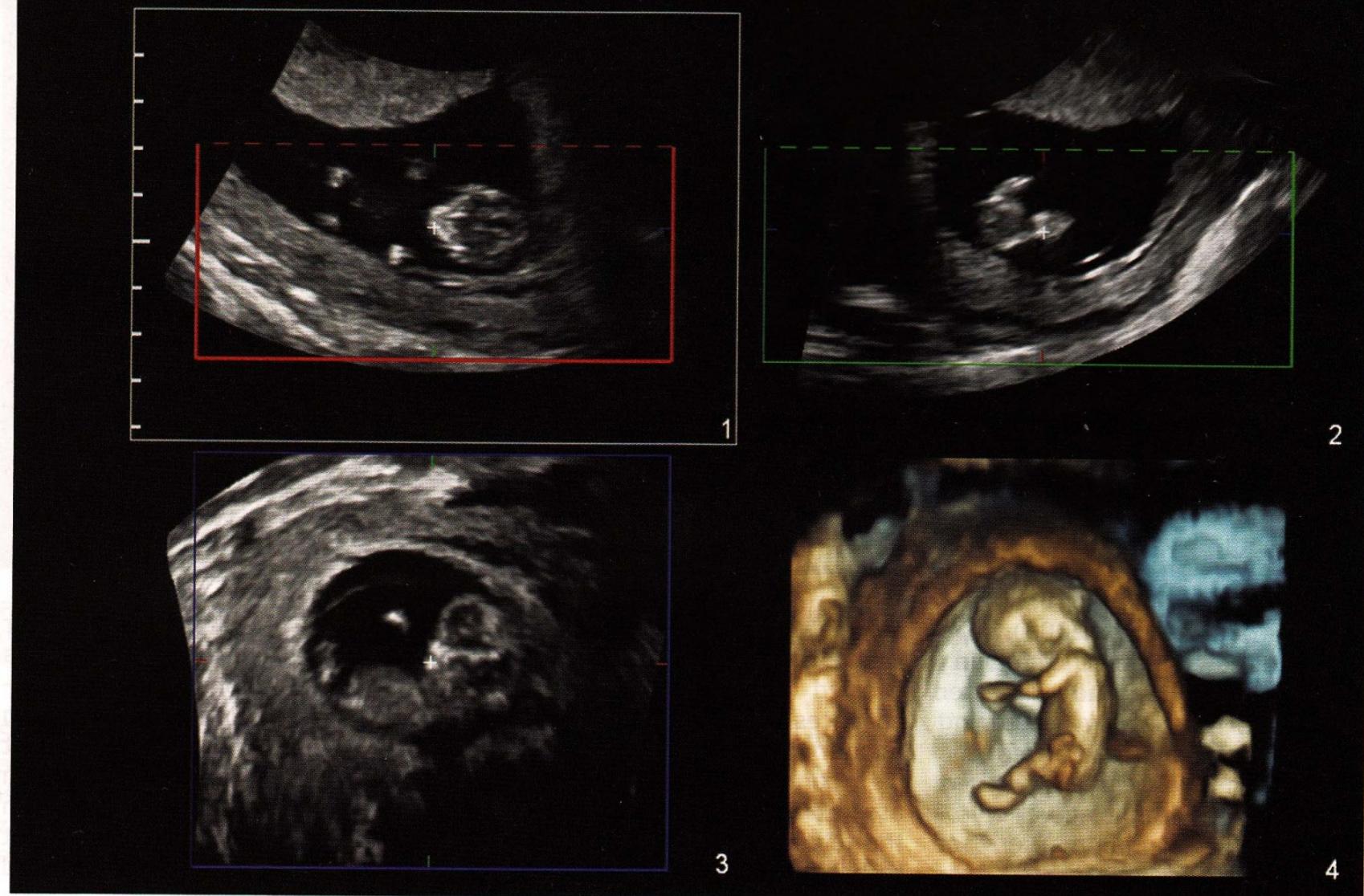


Figure 3. A 3D surface rendering of an 11 week embryo is demonstrated with the three orthogonal 2D views used to construct the image (courtesy of Philips Medical Bothell, WA).

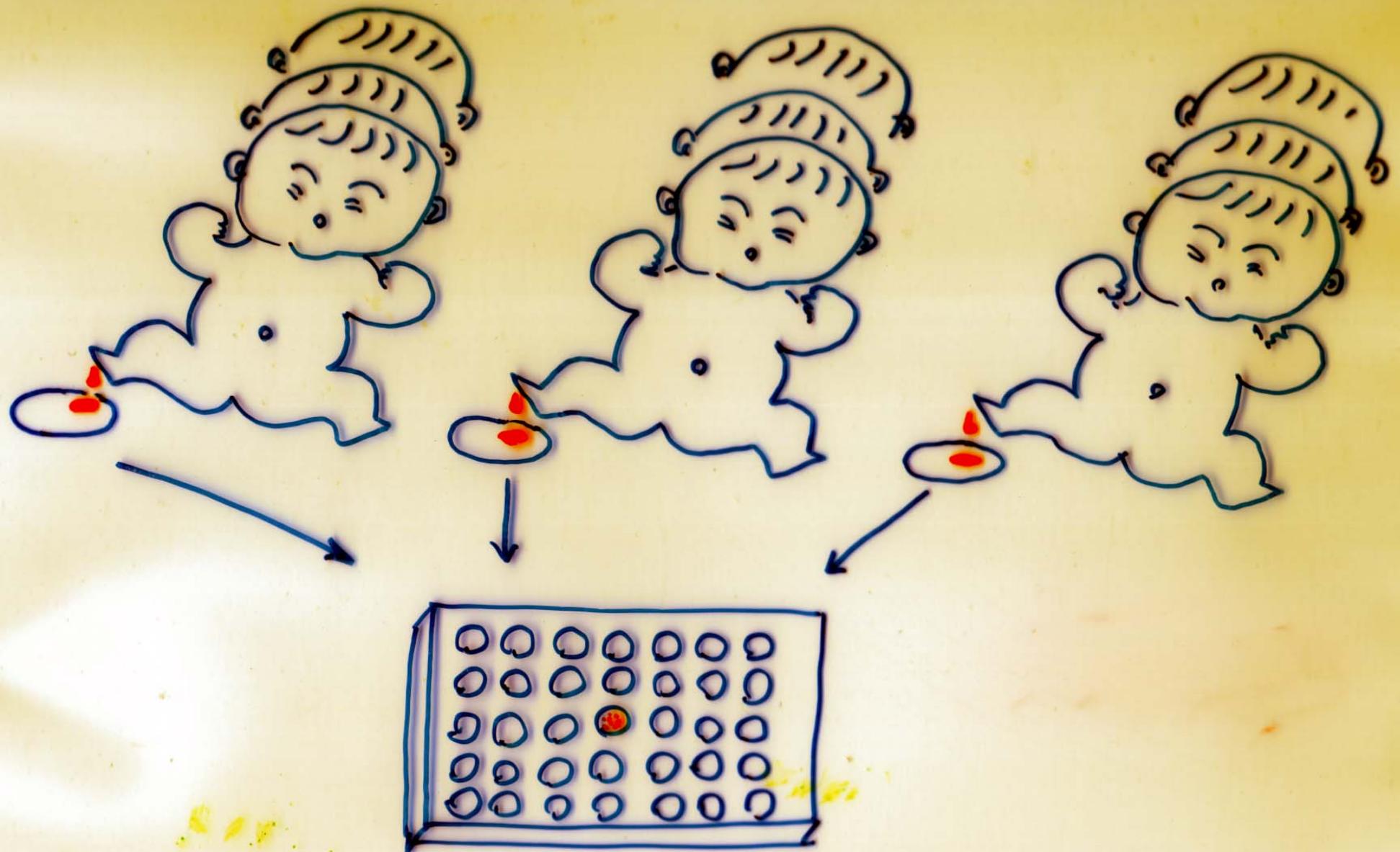
母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査

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クエ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。

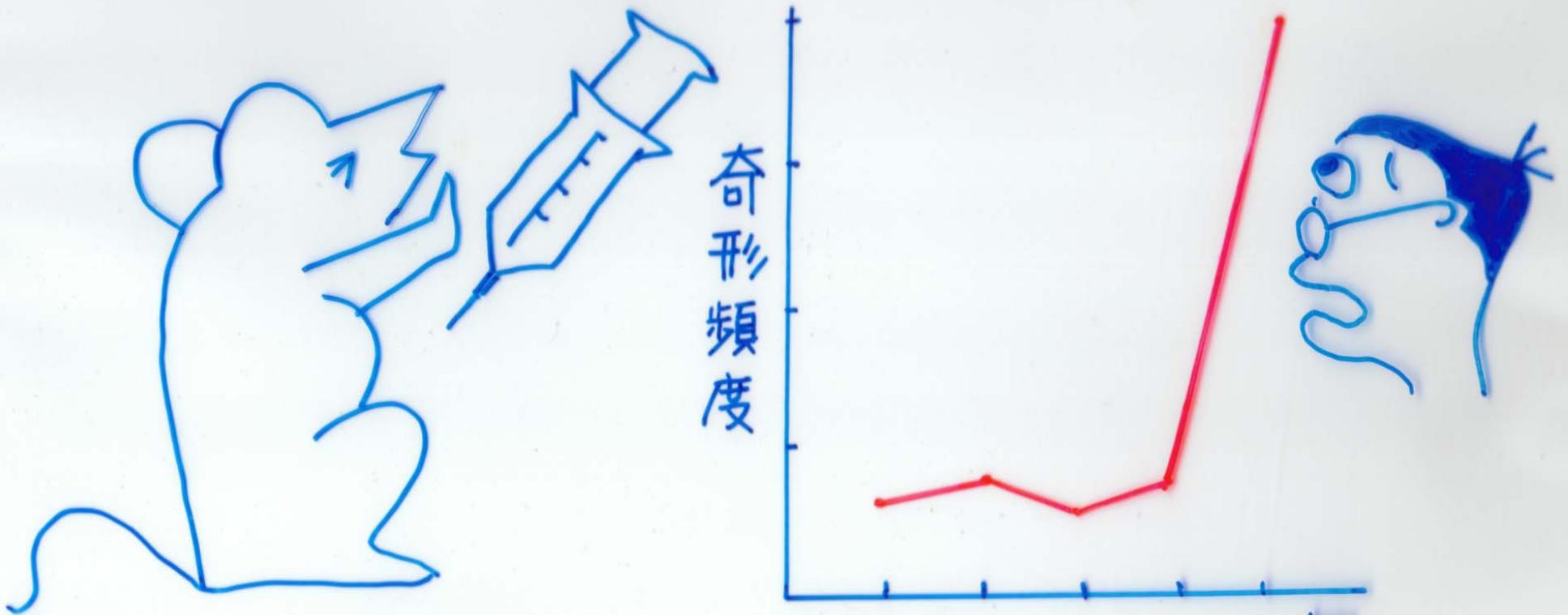
現在得られる結果：染色体のうち、13番、18番、21番の数的異常の非確定的診断

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



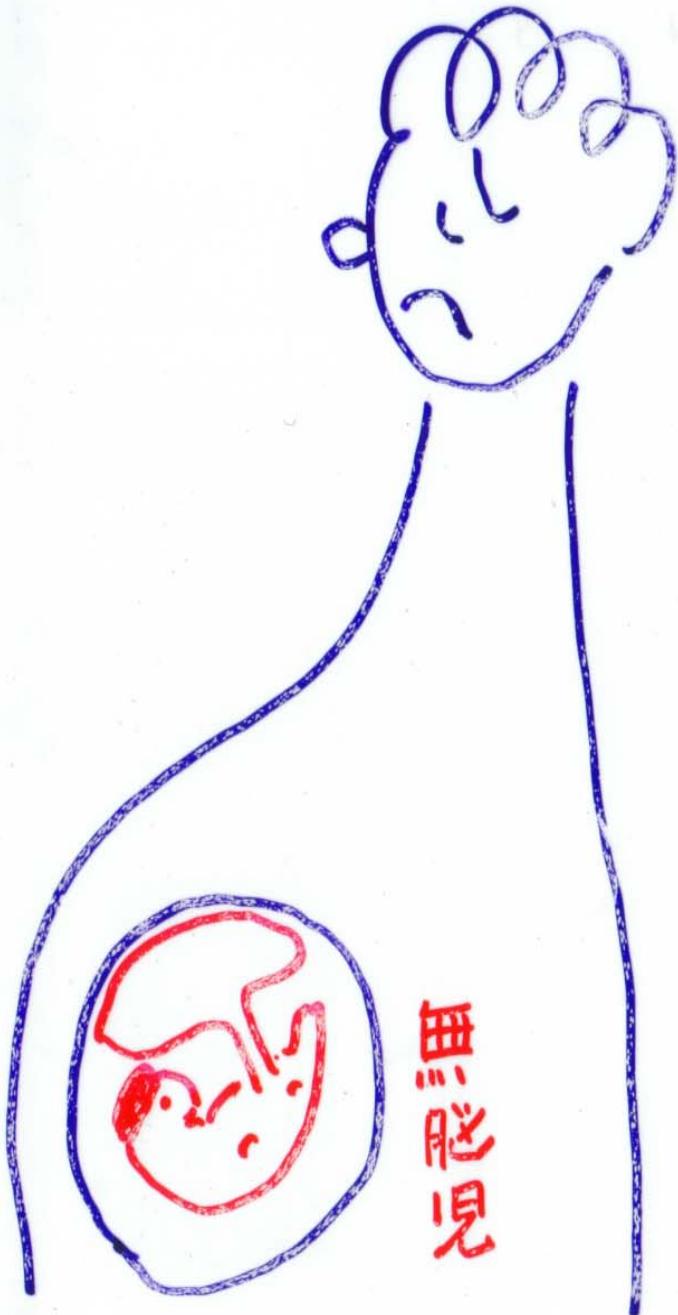
新生児集団スクリーニング



発生毒性試験

先天異常モニタリング

環境催奇形因子の検出



無腦兒



正常兒

葉酸

アイリスモニタ®とは

母体腹壁誘導により、非侵襲的に胎児の生体電気信号から心拍数を計測、表示、保存する機器です。

東北大学とアトムメディカル(株)の产学連携により研究開発・臨床試験を経て商品化しました。

- 胎児の生体電気信号と母体心電図を表示
- 詳細な心拍数変動の確認が可能
- 早い妊娠週数*からの計測が可能



(注) 現製品は心拍数モニタであり、表示される胎児生体電気信号は胎児心電図とは認められていません。心電図とは、既定の部位に直接電極を貼り、既定の誘導法で計測された生体電気信号。



アイリスとは、ギリシャ神話に出てくる虹の女神です。
アイリスモニタ®が、母と子の命をつなぐ架け橋になって欲しいとの願いを込めています。

東北大学大学院医学研究科融合医工学分野 笠原好之講師



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

四

残酷こそここむこと

支持派

世界的にはも
採用の方向
「たしかに各種の人物
向に進むつある」と語る
が國でも國立農業研究所
第三市)、東大、東農(東京)
大、広島大、九大などは該
實験を行なっているが、なんらか
の生物的記録「キ
ム」の有する植物の栽培技術
を確立して、4000以上の種
類の栽培が可能である。
参考書(十一編)「土木工
程」、前編は自分をむかう

これがまず、液体と細胞膜に分
隔ができないが、男児は正常が夜若
は、その細胞を水晶で染色して
かその壁等はまだそれ二分の一。
光(けいこう)顯微鏡のぞく
この時の染色は不均一して先天

世界的にみた採用の方向

九道目（レンチート・ニールセンの「恋やん誕生」から）

100



異常胎児の生命は?

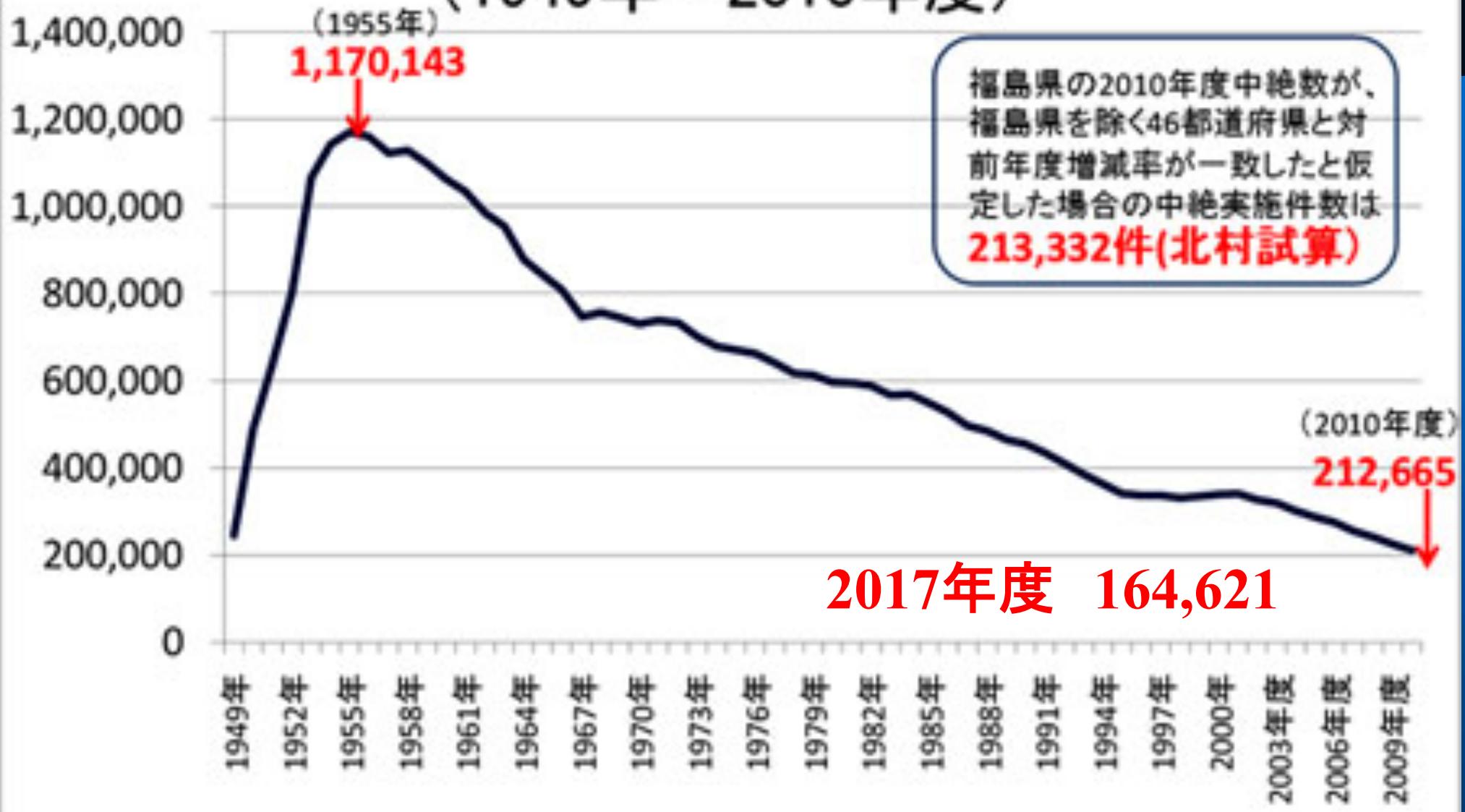
論議呼ん

卷之三

殺せといえるのか 疑問

生きる余地

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)



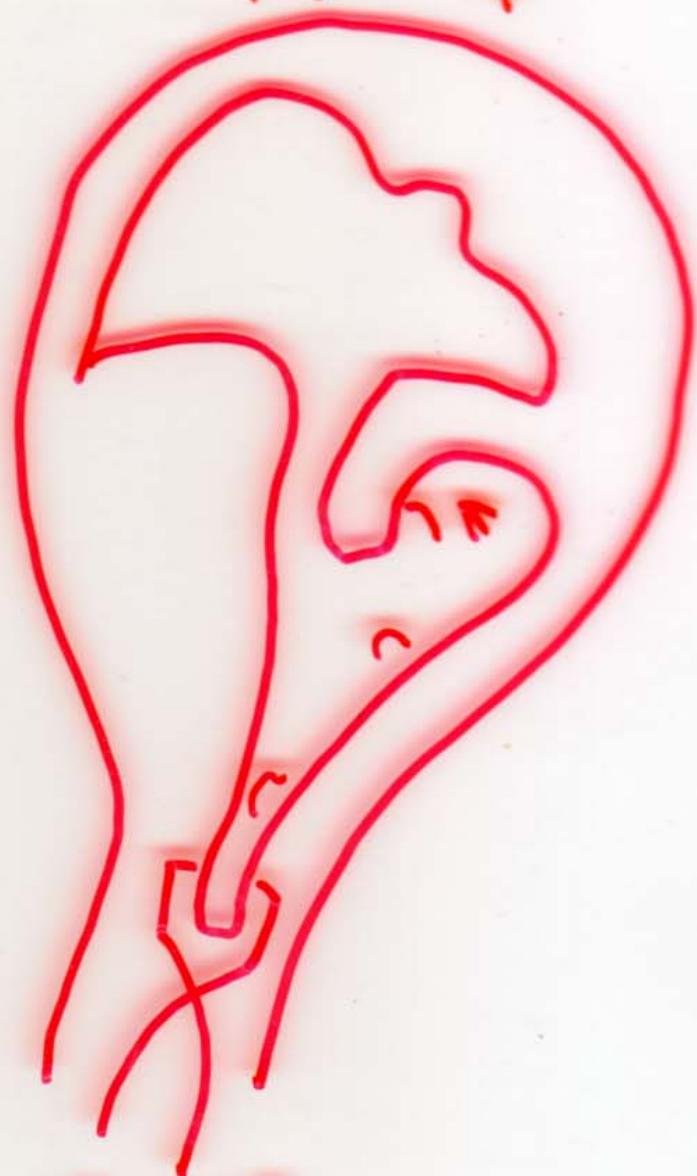
Dr.北村の「性」の診察室ブログ より引用

正常



妊娠継続

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。

限りない
やさしさを
求めて

さかいたけお 赤ちゃんこどもクリニック 院長

堺 武男

子どもたちや
家族の気持ちに共感し、
共有したい

宮城県で新生児・小児医療、様々な活動に携わり40年、
患者や家族の痛み・苦しみと一途に向き合う医師が
率直に綴る医療者としての懊惱と信条

文藝春秋 文藝春秋企画出版部 定価(本体1500円+税)



「寄り添う医療」で
子どもの
「いのち」と向き合う

境武男
東北大学医学部卒
さかいたけお赤ちゃんこど
もクリニック院長

第三章「出生前診断は
これから時代に何をも
たらすのだろうか」

いのちの選択は許される
のか？ 医療ばかりでなく
もっと広い範囲での議論
が必要

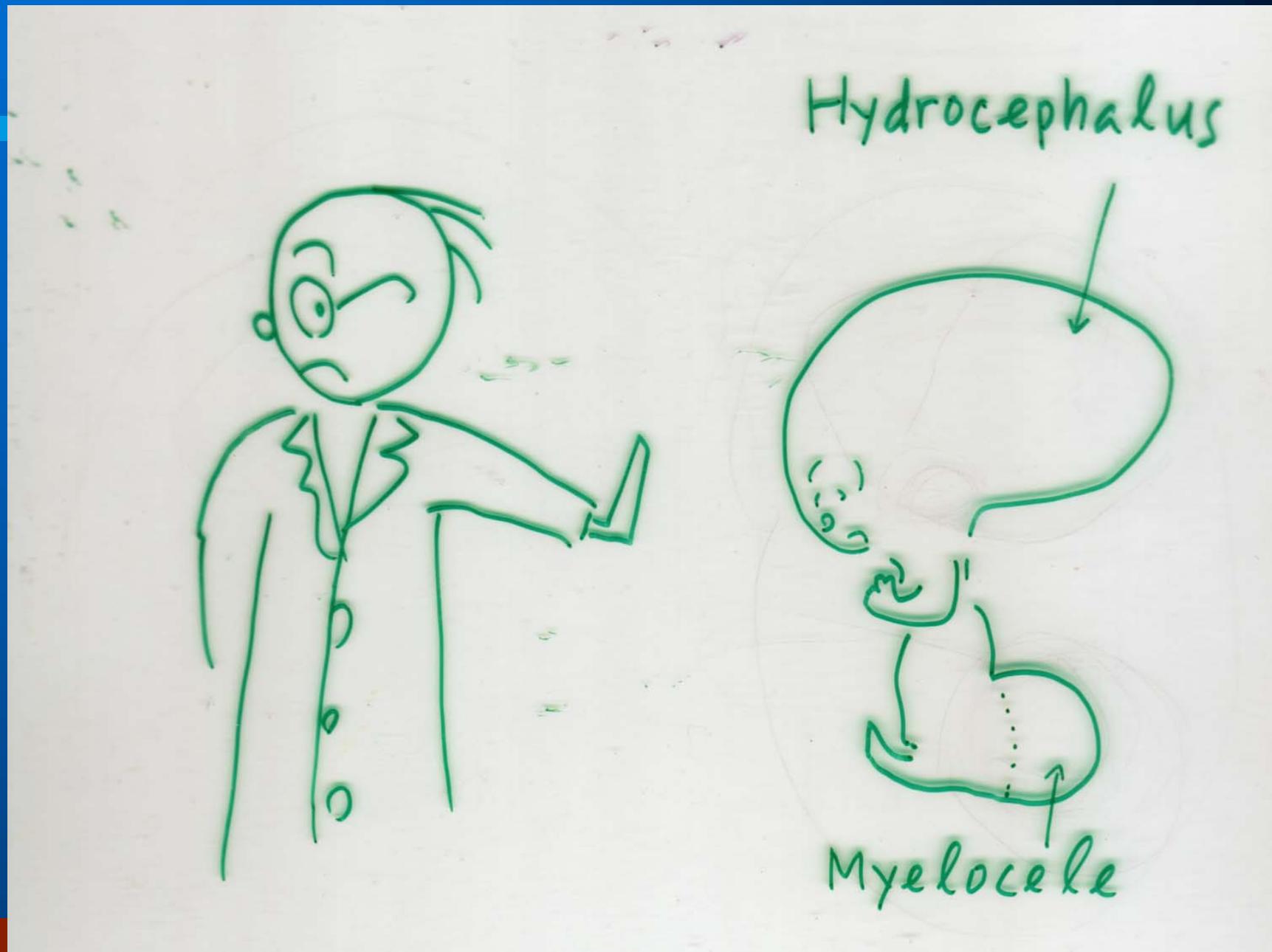
新しい出生前診断に対する倫理的配慮

(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



神谷美恵子 (1914~79)

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「靈長」と考えることからしてすでにこつ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



「完璧な脳」なんて、
どこにもない

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。



脳からみた自閉症

「障害」と「個性」の
あいだ

大隅典子

B1964

講談社
¥900

ISBN978-4-06-257964-3
9784062579643

C0247 ¥900E (0)
1920247009002

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「罠」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——。

袖経科学の最尖端をやさしく解き明かす

- 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边にたくさんいます。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」なのでしょうか?

(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、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つていて。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、生物学的なひづ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

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。

亀山 義郎

個体差 視点

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产业化を進めて、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へるならば、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。

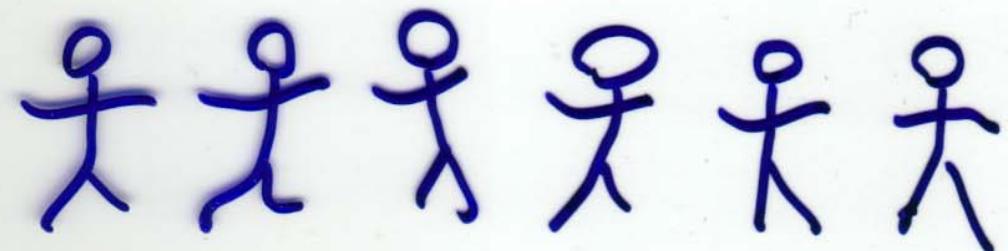


16 亀山 義郎
昭和 51 年（名古屋市）



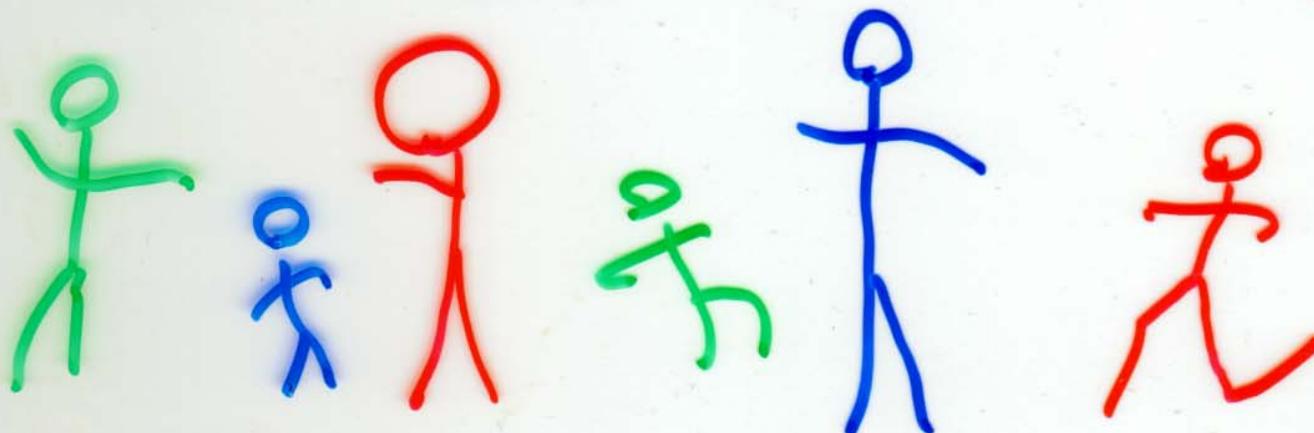
23 安田 峰生
昭和 58 年（広島市）

社会：平均的多数派向 ⇒ 効率大



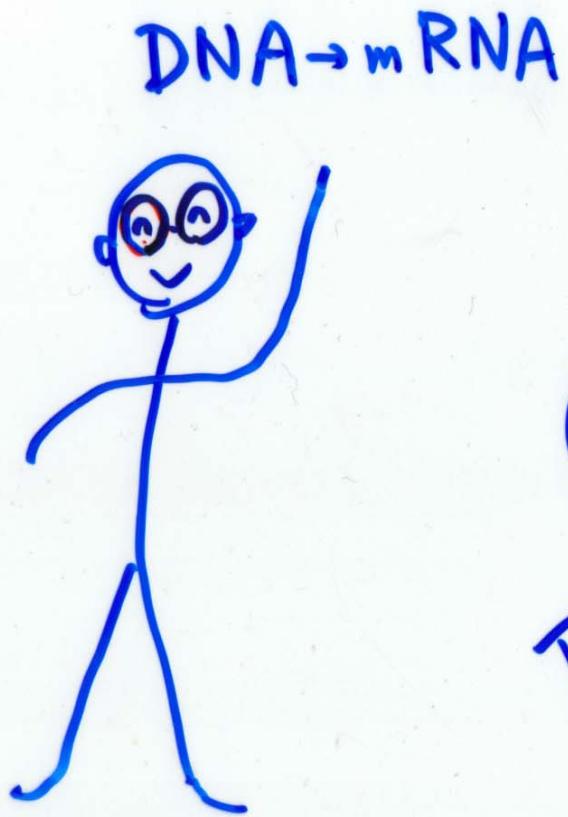
(ある条件下)

多様性：個体差 ⇒ 適応性大





狩猟社会



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。



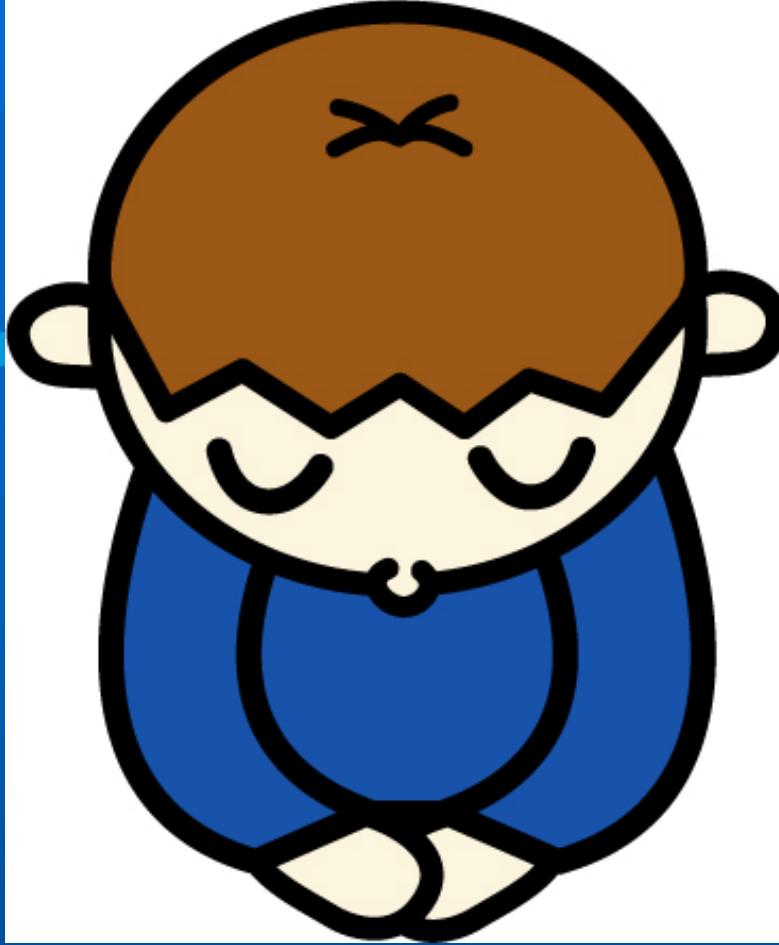
**第58回
日本先天異常学会
学術集会**

多型(バリエント)としての先天異常

会期: 2018年7月27日(金)~29日(日)
会長: 沼部 博直(東京医科大学病院 遺伝子診療センター)
会場: ベルサール新宿グランド
コンファレンスセンター 5階

小宮貴子 東京医科大学
形成外科講師 専門:乳房再建
2018年7月29日第58回日本先天
異常学会学術集会シンポジウム「
先天異常症候群と生きる」座長
お子様の一人が Rubinstein-
Taybi症候群 のことば

「医師は患者の人生を支
えるパートナー」



患者さんに寄り添う医師を目指してください。
ご清聴ありがとうございました。