

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

#### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
井本逸勢 他	アレイCGHプロト コール 診断への応用 ゲノムコピー数変 化(CNV) BACアレイを用い たアレイCGHと他 のマイクロアレイ との比較	稲澤譲治 蒔田芳男 羽田 明	アレイCGH診 断活用ガイド ブック	医薬ジャ ーナル	東京	2008	32-35  51-57 62-65  75-77
小澤伸晃 左合治彦	流産物を試料とし た解析	稲澤譲治 蒔田芳男 羽田 明	アレイCGH診 断活用ガイド ブック	医薬ジャ ーナル	東京	2008	58-61

#### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okamoto N, Imoto I, et al	22q13 Microduplication in two patients with common clinical manifestations: a recognizable syndrome?	Am J Med Genet A	143(23)	2804-9	2007
Kikuchi R, Imoto I, et al	Promoter hypermethylation contributes to frequent inactivation of a putative conditional tumor suppressor gene connective tissue growth factor in ovarian cancer	Cancer Res	67(15)	7095-105	2007

Hayashi S, Imoto I, et al	Fortuitous detection of a submicroscopic deletion at 1q25 in a girl with Cornelia-de Lange syndrome carrying t(5;13)(p13.1;q12.1) by array-based comparative genomic hybridization	Am J Med Genet A	143(11)	1191-7	2007
Hayashi S, Imoto I, et al	Construction of a high-density and high-resolution human chromosome X array for comparative genomic hybridization analysis	J Hum Genet	52(5)	397-405	2007
Honda S, Imoto I, et al	Clinical and molecular cytogenetic characterization of two patients with non-mutational aberrations of the FMR2 gene	Am J Med Genet A	143(7)	687-93	2007
小澤伸晃	遺伝カウンセリングの 実際 不育	臨床婦人科産科	61(9)	1158-64	2007

#### IV. 研究成果の刊行物・別冊

S2-2 不育診療における遺伝学的検査と着床前診断

○ 小澤 伸晃(おざわのぶあき)

国立成育医療センター 周産期診療部 不育診療科

昨今の遺伝学的検査の進歩と浸透により、生殖医療領域においても多くの病態が遺伝学的異常に基づくことが明らかになってきている。偶発的に生じた配偶子や胚の遺伝学的異常は流死産の原因の多くを占め、流死産を繰り返す不育症では染色体の均衡型構造異常の関与が重要である。そのため不育診療では次回の治療戦略を考える上でも流産検体の遺伝学的な精査が不可欠となっている。一般に自然流産の約60%に染色体異常が検出されるが、その技術的問題を考慮すると真の染色体異常の頻度はさらに高率であると予想され、微細な染色体異常や遺伝子異常などの関与についても今後解明されることが期待されている。我々は流産検体に対して従来の染色体検査に加えてCGHマイクロアレイ法による遺伝学的検索を試みている。本法により染色体検査が不可能であった症例も解析することが可能であり、染色体検査では正常であっても微細な染色体異常が新たに検出される場合も認められている。

一方で、近年体外受精に応用された着床前診断 (PGD) は、体外で胚の遺伝情報を診断し、遺伝学的異常のない胚を選択的に妊娠させることを可能にしている。欧米では不妊症や不育症に対しても適用されており、我が国でも重篤な遺伝性疾患に加えて染色体異常による習慣流産もPGDの対象となることが学会レベルで承認され、実際の臨床例も増加してきている。ただ現況ではPGDは技術的にも倫理的にも様々な問題を抱えており、症例の重篤性に関しても明確な統一規準を定めることが困難となっている。習慣流産の染色体異常保因者に対するPGDにおいても、自然妊娠の治療成績との比較からすべての症例にPGDが有用であるかどうかは疑問であり、転座の種類によっても異常配偶子 (胚) が形成される頻度や異常配偶子 (胚) が自然淘汰を受ける時期は異なっていることから、症例ごとに核型や臨床経過からリスク評価を行う必要性も考えられる。

## 一般演題 9

アレイ CGH 法を用いた流死産原因の遺伝学的解明

<sup>1)</sup>小澤伸晃 <sup>1)</sup>左合治彦 <sup>1)</sup>柿島裕樹 <sup>1)</sup>松岡健太郎 <sup>1)</sup>奥山虎之 <sup>2)</sup>井本逸勢 <sup>2)</sup>稲澤譲治  
<sup>1)</sup>北川道弘

<sup>1)</sup>国立成育医療センター 周産期診療部 臨床検査部

<sup>2)</sup>東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝

### 【目的】

流死産に至る最大の原因は染色体異常であり、その原因追究は次回妊娠に向けての患者自身の動機付けや、不育診療においては治療方針を決定するために重要な意味を持っている。しかしながら従来から行われている染色体検査では絨毛細胞を培養する必要があり、結果が得られなかったり真の結果を反映していない可能性がある。今回我々は流死産検体に対してアレイ CGH 法による遺伝学的解析を行い、その有用性を検討した。

### 【方法】

自然流死産時に得られた絨毛検体に対して通常の染色体検査を行い、不育症の合併の有無による異常率の差を検討した。また絨毛の凍結保存検体から DNA を抽出して、genome disorder array (東京医科歯科大学難治疾患研究所分子細胞遺伝学グループにて開発) を用いてアレイ CGH 法による遺伝学検索を同時に行った。

### 【成績】

染色体検査による核型分析は 98 症例中 90 例で可能であり (培養成功率 91.8%)、異常率は 74.4% で、不育症の有無による差は認められなかった。同時にアレイ CGH 法を行った 15 例では、倍数体を除いてすべての核型分析の結果を確認することができ、自然排出例など染色体検査を行わなかった 8 症例においても解析が可能であった。また 23 症例中 2 例 (8.7%) において、通常の染色体検査では解析が困難な微細な染色体異常も観察された。

### 【結論】

アレイ CGH 法は従来の染色体検査の技術的問題を補完することが可能であり、流死産の遺伝学的原因を徹底的に追究するために有用な手法と言える。また全染色体を網羅的に高解像度で検索することにより、新たな流死産の遺伝学的メカニズムを同定することも可能であり、不育診療の発展にも寄与すると考えられた。

## O5C-2

### THROMBOPROPHYLAXIS FOR RECURRENT MISCARRIAGE PATIENTS WITH DECREASED COAGULATION FACTOR XII

*Maki Kagami<sup>1</sup>, Tetsuo Maruyama<sup>1</sup>, Masanori Ono<sup>1</sup>, Toru Arase<sup>1</sup>,  
Takashi Nagashima<sup>1</sup>, Hiroshi Uchida<sup>1</sup>, Hitoshi Ishimoto<sup>1</sup>, Nobuaki Ozawa<sup>2</sup>,  
Yasunori Yoshimura<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of  
Medicine, Tokyo, Japan, <sup>2</sup>Department of Perinatal Medicine and Maternal  
Care, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan.*

**Objective:** Factor XII (FXII) deficiency has been reported to be strongly associated with primary recurrent miscarriage (RM). Reduced FXII may cause impaired fibrinolytic activity, thereby resulting in placental thrombosis and infarction. To address the efficacy of thromboprophylaxis for RM associated with decreased FXII, we compared the pregnancy outcome of RM patients treated without (Control, CX) or with low dose aspirin (LDA) or in combination with heparin (LDA+HEP).

**Methods:** We retrospectively analyzed 301 RM patients with history of two or more first-trimester miscarriages who visited our university hospital between January 2003 and July 2006. Out of 301, 108 patients (36.1%) had reduced FXII (<60). These consenting patients were treated without or with LDA (bayaspirin®; 100mg/day) when pregnancy test got positive, or with LDA in combination with heparin calcium (Caprocin® 5000U.s.c. every 12 hours) when gestational sac was detectable.

**Results:** Out of 108, 69 patients (60.1%) got pregnant and four patients who miscarried with a karyotypically abnormal abortus were excluded from subsequent analysis. Ten of 12 CX patients had subsequent miscarriages (83%), whereas 5 of 36 LDA patients (13%,  $P=0.0014$ , vs. CX) and 1 of 17 LDA+HEP patients (7.60%,  $P=0.00002$ , vs. CX) underwent spontaneous abortion, respectively.

**Conclusions:** Although possible placebo effects of LDA and LDA+HEP could not be completely excluded, our data suggest that thromboprophylaxis may be effective for RM associated with reduced FXII.

【遺伝カウンセリングの実際 3】

## 不 育

□ 小澤 伸晃\*

### はじめに

反復流産も含めた不育症患者は妊娠女性の約5%に認められ、発症要因の多くは未解決のままである。そのなかで両親の染色体異常は最も因果関係の明確なものであり、夫婦染色体検査は不育症の病因検索として不可欠な検査となっている。一方で、染色体異常に対する根本的な治療は不可能であり、染色体検査を行うこと自体が患者夫婦にとってはしばしばストレスであり、異常が認められた場合はやり場のない精神的苦痛を患者夫婦に強いることになる。また最近では、染色体異常以外にも遺伝子異常・多型、エピジェネティクスなどさまざまな遺伝的要因が流産とかかわっていることも示唆されており、不育症診療においては遺伝的素因の追及と適切な遺伝カウンセリングが今後はさらに重要になると考えられる。

### 不育症と関係のある遺伝学的異常

自然流産の約50～70%には染色体異常が認められ、トリソミーや倍數体、モノソミー、不均衡型の構造異常などが高頻度で検出される<sup>1)</sup>。妊娠が確認される以前の着床前あるいは着床後早期の段階においても多くの胚が失われていることも予想されており<sup>1)</sup>、流死産は自然淘汰現象として捉えることも可能である。流死産を繰り返す不育症

患者の流産検体においても、染色体異常頻度はやや低いものの30～50%と報告されており<sup>1)</sup>、受胎産物の染色体異常が妊娠予後を決定する最大の要因であることに変わりはない。一般に染色体異常は偶発的に発生すると解釈されるが、不育症患者で認められる流産の染色体異常には、一定の確率のもとに生じる必然的なものが含まれている可能性がある。以下、染色体異常を中心に不育症の遺伝的要因に関して解説する。

#### 1. 均衡型構造異常

染色体の均衡型構造異常は不育症の原因として最も重要なものであり、均衡型であるため保因者の表現型に異常は認められないが、減数分裂により不均衡型の配偶子が形成されるため、不育症以外にも不妊症、不均衡型染色体異常を伴う児の出産などの生殖異常の原因と成り得る。不育症患者では個体当たり約2～3%に染色体異常が検出され<sup>1)</sup>、その多くを相互転座やロバートソン転座が占めている。

#### 1) 相互転座

相互転座は2本の染色体の一部が切断し断片を交換した場合であり、減数分裂において転座染色体2本と正常染色体2本の相同部位が対合して四価染色体が形成されるため、2:2、3:1、4:0分離によって種々の配偶子が形成されることになる<sup>1,2)</sup>。均衡型の配偶子は2:2分離の1つである交互分離により生じた配偶子のみであり、その他はすべて不均衡型のため受精した場合はすべて不均衡型の胚となり、流死産あるいは出産に至った

\* おざわのぶあき：国立成育医療センター周産期診療部不育診療科  
(〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1)

としても染色体異常児となる。四価染色体の形態により分離様式の比率は異なっているため、均衡型あるいは不均衡型の配偶子が生成される確率は転座の種類により大きく異なっている。FISH法による保因男性の精子核分析の結果でも、均衡型の配偶子が検出される確率は約20～80%となっている<sup>2)</sup>。

また、部分トリソミーや部分モノソミーなど不均衡となった場合の影響は、関与する染色体やその範囲に依存しているため、異常配偶子や異常胚が自然淘汰される時期も染色体異常の種類により異なることになる。一般的に不均衡が重篤である場合は、配偶子あるいは受精後早期の段階で淘汰されている可能性が高く、軽度である場合は妊娠中に自然淘汰を受けずに染色体異常児として出産に至ることになる。そのため染色体異常の検出の動機となった疾患により相互転座を分類できるとも考えられ<sup>3)</sup>、不育症検査で相互転座が発見されても不均衡型染色体異常児を出産する可能性は低いと予想される<sup>4)</sup>。

## 2) ロバートソン転座

ロバートソン転座とは2本の端部着糸型染色体の短腕が切断し長腕同士が結合したもので、ヒトではD群(13～15)あるいはG群(21, 22)の染色体が関与することになる。両方の短腕が失われ両方の長腕を有する1本の染色体が生成され全体として45本の染色体となるが、端部着糸型染色体の短腕部には重要な遺伝子は存在しないため均衡型である。減数分裂では転座染色体1本と正常染色体2本の相同部位が対合して三価染色体が形成される。2:1分離の交互分離により均衡型の配偶子が生成されるが、その他はすべて不均衡型となる<sup>1, 2)</sup>。13番, 21番染色体が関与してトリソミー型の不均衡型胚が形成された場合は、流産として淘汰されずに異常児として出産する可能性がある。また、14番, 15番染色体が関与する場合は、頻度はきわめて低いが片親性ダイソミーの発症を考慮しなければならない<sup>2)</sup>。

相互転座と同様に転座の種類により各々の分離様式の比率は異なると予想されるが、保因男性の精子核分析の結果では不均衡型精子の出現頻度は

比較的低く、約80%以上は交互分離による均衡型精子である<sup>2)</sup>。精子形成の段階で不均衡型精子が淘汰されているか、交互分離が選択的に高率に起きている可能性が考えられる。ただし相同染色体間に生じたロバートソン転座では、減数分裂で不均衡型の配偶子しか形成されないため理論的に正常児を得ることは不可能であり、流産あるいは異常児の出産を繰り返すことになる。

## 3) 逆位

逆位とは1本の染色体の2か所で切断が起こり、その間の染色体が180度回転後に再結合したものであり、切断点が動原体の長腕短腕の両方にある場合(腕間逆位)と片方の腕に限局した場合(腕内逆位)に分類される。腕間逆位では減数分裂の対合の際に逆位を含むセグメント内で組み替えが起きると不均衡型の配偶子を生じ、異常児を出生する可能性がある<sup>2)</sup>。

## 2. 遺伝子異常

流産を反復しても次回の妊娠ではまったく問題なく生児を獲得できることも多い。一般に偶発的な染色体異常が発生しなかったためと推察されるが、常染色体劣性遺伝やX連鎖劣性遺伝性疾患(後述)の発症機序と同様に何らかの遺伝子異常が不育症の要因となっていた可能性も否定はできない<sup>5)</sup>。すなわち着床に関連する遺伝子や心臓、造血臓器あるいは胎盤など、生命維持に必要な臓器の発生に関連する遺伝子の異常は流産を導く可能性があるはずである<sup>6)</sup>。さらに流産産物では神経管閉鎖不全が多く検出されるとする報告もあり、遺伝的要因と環境要因との相乗作用により疾病が発症し流産に至ることも考えられる<sup>7)</sup>。

また、母体が血液凝固に関連する遺伝子異常により血栓傾向となる場合は、胎盤梗塞あるいは機能不全により流産となるリスクが高くなることが報告されている。これまでに第V因子、プロトロンビン、ATⅢ(antithrombinⅢ)、PAI(plasminogen activator inhibitor)-1、MTHFR(methylenetetrahydrofolate reductase)などと流産の関連性が示唆されている<sup>8)</sup>。欧米では特に第V因子の異常(Leiden mutation)が注目されており、活性型プロテインCの作用を阻害することにより



血栓傾向をきたすとされているが、わが国では流死産との関連性は否定的である<sup>9)</sup>。

ほかにも免疫、内分泌系あるいは増殖や接着にかかわる遺伝子異常と流産との関連性が指摘されている<sup>8)</sup>。HLA-Gは侵入絨毛細胞に発現し着床時の免疫寛容に関与しているが、その多型と習慣流産との関係も報告されている<sup>10)</sup>。

### 3. X染色体の異常

性染色体は男性ではXY、女性ではXXであり、X染色体の存在意義は男女では大きく異なっている。X連鎖劣性遺伝性疾患は女性では多くの場合ヘテロとなるため発症することはないが、男性ではX染色体が1つのためにX染色体上の異常遺伝子の影響をそのまま受けることになる。そのためX染色体上の異常遺伝子により致死的な疾患が発生する場合は、女兒では出産できても男児では流死産となると考えられる<sup>5)</sup>。X染色体が一部欠失している場合も同様で、異常染色体を受け継いだ男児は致死的となり流死産に至る可能性が高い。

また女性では男性と同等の遺伝子量に補正するために、2本のX染色体の1本は初期発生過程において不活化され、その後分裂を繰り返しても不活化状態が変わることはない。一般に父親あるいは母親由来のX染色体の不活化はランダムに生じるが、一方のX染色体に欠失や重篤な変異などの異常が認められる場合は、異常なX染色体が選択的に不活化され正常なX染色体は不活化を免れることになり、結果的に不活化状態はランダムではなくなる<sup>5)</sup>。習慣流産患者ではこのX染色体不活化の不均衡の頻度がコントロールに比べて高いことが報告されている<sup>5,11)</sup>。その理由は明らかとはなっていないが、患者の一方のX染色体上に微細欠失や遺伝子異常が存在して流産の原因となっていた可能性も推定できる。またX染色体不活化の不均衡はトリソミーの妊娠との関連性も指摘されており、不均衡を有する習慣流産患者の流産検体ではトリソミーの頻度が高いことも報告されている<sup>11)</sup>。ただ最近では、X染色体不活化の不均衡と習慣流産との関係について否定的な見解もみられるため<sup>12)</sup>、今後さらなる検討が必要ではある。

### 4. インプリンティング異常

ヒトの発生においては、胞状奇胎や奇形腫の発生からも父親母親双方の遺伝子が必要なことは明らかである。3倍体の解析からは、父親由来の遺伝子は胎盤や胚外組織の発育分化に、母親由来の遺伝子は胚組織の発育に特に重要であることも推察されている<sup>6)</sup>。そのため、ある種のインプリンティング遺伝子の異常やインプリンティング遺伝子を含む片親性ダイソミー (UPD) は、流産とかかわる可能性が考えられる。インプリンティング遺伝子は、流死産だけでなくIUGRや妊娠高血圧症などの妊娠合併症の発症要因としても今後解明が注目されている<sup>13)</sup>。

### 5. 反復異数性/生殖腺モザイク

ダウン症児を出産した際は、次回妊娠でも反復したり流産となる可能性が高くなることが指摘されている<sup>6)</sup>。流産検体でトリソミーやモノソミーなどが認められた場合でも、有意とはいえないものの異数性による流産を繰り返す可能性が高くなることも報告されている<sup>6)</sup>。年齢による影響とは無関係に分離異常をきたしやすくなる遺伝素因の存在や、生殖腺モザイクの可能性などが示唆され、不育症の発症要因となっている可能性はある。

## 不育症患者への遺伝カウンセリング

不育症の遺伝学的発症要因として明確になっているものは、現状では均衡型の染色体構造異常だけであり、実際の遺伝カウンセリングでは染色体異常に関するものが中心となる。

### 1. 夫婦染色体検査施行前のカウンセリング

夫婦染色体検査で異常が認められても患者自身の表現型は正常であり、日常生活においても何ら支障はないはずであるが、ほかの遺伝学的検査と同様に染色体検査の結果によっては将来の夫婦関係や家族関係に決定的な打撃を与える可能性はある。したがって染色体検査施行前には、検査の意義や結果の告知に関して患者夫婦と十分な話し合いを持つことが必要であり、ルーチン検査の一環として安易に行うことは避けなければならない。当院においても染色体検査を行うかどうかは最終的には本人たちの判断であり、検査施行時は必ず

夫婦一緒に行うようにしている。

## 2. 夫婦染色体検査で異常が発見された場合

夫婦染色体検査で異常が認められた場合は、理論的ならびに経験的に推定されるリスクを考慮しながら、次回妊娠に対して適切な指導がなされなければならない。また異常が認められても、夫婦どちらかに過度の責任を負わせることのないように配慮する必要もある。染色体異常のなかで、流産との因果関係が明確であるものは相互転座とロバートソン転座である。逆位は理論的には不均衡型配偶子を生成して流産の原因となる可能性はあるものの、転座に比べて症例数は少なく配偶子や胚の解析は進んではいない。また、腕間逆位の多くは生殖異常とは無関係な正常変異として取り扱われている。一般集団で1.65%と高頻度に検出されるinv(9)(p11;q13)も不育症や異常児の出産などへの影響を示唆する報告がないわけでもないが<sup>14)</sup>、現時点では生殖異常との関連性は確定しているわけではなく、正常変異として対処すべきである。

X染色体の低頻度モザイクに関しても、以前は不育症との関連を示す報告もみられたが、最近の見解ではリンパ球の不安定性や加齢による45,Xリンパ球の増加などが原因であり<sup>15)</sup>、生殖現象とは無関係であると考えほうが妥当である。

したがって、以下は転座症例に対するカウンセリングで必要な事項について詳述する。

### 1) 流産のリスク判定

相互転座保因者の異常児発症のリスク算定に関しては報告されているが<sup>2)</sup>、現在のところ、転座の核型から流産のリスクを判定する手段は存在しない。ただ男性相互転座保因者の場合は精子核分析の結果から不均衡型配偶子の頻度を算定することは可能である。また、既往流産の核型分析は転座と流産との直接の因果関係を判断するために非常に有用である。流産核型分析で反復して不均衡型構造異常が検出される場合は、リスクは高いと判定できる。

ロバートソン転座の場合は、不均衡型配偶子の発生頻度が低いことを反映してか、自然妊娠後は相互転座に比べて良好であるとする見解が多

い<sup>16)</sup>。ただ、前述のごとくトリソミー異常児の出産や片親性ダイソミーの発症の可能性を考慮する必要はある。また相同染色体間に生じたロバートソン転座では、永久避妊を指導するか、ドナーからの配偶子や胚を用いたARTの適応となる。

### 2) 転座症例に対する治療手段

転座症例に対する治療手段としては、これまで自然経過で均衡型の配偶子が妊娠することを期待するだけであったが、近年ではARTに応用された着床前診断(preimplantation genetic diagnosis: PGD)により均衡型胚のみを選択して移植することが可能となっている<sup>17)</sup>。PGDは1998年に日本産婦人科学会の会告で重篤な遺伝性疾患に限り症例ごとに学会の認可を取得することを条件に初めて承認され、2006年には染色体転座に起因する習慣流産もPGDの審査対象となっている。海外で行われた染色体異常に対するPGDの成績では、流産率は20%以下と著明に低下することが報告されている<sup>17)</sup>。一方で最近の自然妊娠経過による成績では流産率は30~70%と報告されており<sup>17)</sup>、不育症のほかの原因に対する適切な治療を行っていくことにより、ARTを行わなくてもある程度は生児獲得を期待できるとも考えられている。したがって、今後は自然経過とPGDとどちらを選択すべきか判断することが必要で、遺伝カウンセリングにおいて重要なテーマとなってくる。

### 3) PGD施行に際しての問題

PGDを行うためには体外受精が必要であり、本来自然経過でも妊娠が可能であったカップルが体外受精に起因する問題点を抱えることになる。例えば、自費診療に伴う金銭的な負担や、排卵誘発剤による卵巣過剰刺激症候群、採卵操作に伴う臓器損傷や出血などの肉体的危険性などが挙げられる。PGD特有の問題点としては、生検による胚発生や児の将来への影響など安全性の問題、診断精度の問題(検体が限られている、FISH法での固定やハイブリダイズの失敗)などが考えられる。

また、転座症例に対するPGDにより流産率は低下するが、一方で採卵周期数当たりの妊娠率は

決して高くないことも指摘されている<sup>17)</sup>。その最大の理由は、転座保因者のPGDでは不均衡型胚が多く発生するために、移植することのできない胚の頻度が高くなることである。また、転座以外のほかの染色体への影響<sup>18)</sup>やモザイクの発生率が高いとする報告<sup>19)</sup>もある。

#### 4) 治療法の決定

PGDと自然妊娠との妊娠成績を評価することは治療手段を選択するために必要であるが、両者における妊娠率、流産率を正確に比較することは必ずしも容易ではない<sup>17)</sup>。PGDでは妊娠に至るまでの排卵誘発回数、採卵回数、移植回数などを考慮しなければならず、体外受精を行うことへの問題やプロトコルや手技による施設格差も無視はできない。一方、自然妊娠では妊娠するまでに要する期間と妊娠した場合の成功率が問題であり、妊娠に至らなかった症例や化学流産に終わった場合などを評価することも困難である。そして転座の核型や保因者の性差などがその後の妊娠成績に大きく影響することから、すべての相互転座症例を同じように評価することは基本的に無理であるともいえる。

現状では上述のごとく可能な限りリスクを評価し、PGDと自然妊娠の成績や問題点について十分な説明を行ったのちに、クライアントの希望を優先させることになると考えられる。また、ほかの原因で体外受精が必要になった場合にPGDの適応を考慮するのは妥当であると思われる。

#### 3. 不育症患者が流産に至った場合

不育症患者が流産に至った場合は、治療の効果を検証し次回の妊娠時の治療を再考するために、流産の原因が染色体異常かどうか判断することが必要であり、特に両親が染色体異常保因者であれば、因果関係の検索のために流産絨毛染色体分析は不可欠である。また、染色体異常が検出された場合は次回の妊娠成績がよくなるとする報告もあり<sup>20, 21)</sup>、流産の原因を明確にすることは患者自身の次回妊娠への動機付けとしての意義も大きい。

ただ一般に行われる流産絨毛検査では、細胞を培養後にG分染法を行うため、異常絨毛細胞が発

育せず解析不能となったり、混入した母体細胞により結果が正常女性核型を示して判定不能となることがある。将来的には採取方法の改善や、培養前の絨毛細胞から直接DNAを採取して解析することも必要になると思われる。また、絨毛細胞に対する検査では胎盤性モザイクの可能性も念頭に置く必要があり、胎児と胎盤で染色体の相違が存在する可能性もある<sup>6)</sup>。

#### 4. 不育症患者に対する出生前診断

不育症患者では、前述のごとく染色体不分離を起こしやすい素因を持っている可能性もあるとは思われるが、現状では不育症というだけで出生前検査を積極的に勧める根拠はないと考える。ただ両親が染色体異常保因者の場合は、頻度的には高くはないものの不均衡型胚が流産せずに出産に至る可能性を完全に否定することはできないため<sup>16)</sup>、クライアントとの相談のうえに出生前検査の適応も考慮すべきと考える。

#### おわりに

将来的には流産を引き起こしやすい遺伝的素因に対する診断法の確立や新たな治療法の開発が期待できるが、いずれの場合でも遺伝学的検査や治療は倫理社会的にもさまざまな問題を有しており、その導入においては十分に注意しなければならない。PGDにおいても、診断精度のさらなる向上を目指すことにより転座以外の染色体を評価することや正常胚と均衡型胚の識別も可能になることが予想され、どこまでPGDとして診断すべきかを適切にみきわめていく必要がある。

#### 文 献

- 1) 小澤伸晃：染色体異常による習慣流産。産婦の実際 55：1345-1354, 2006
- 2) Gardner RJM, Sutherland GR: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 3rd ed. pp59-97, pp122-137, pp142-162, pp339-360. Oxford University Press, New York, 2004
- 3) Daniel A: Structural differences in reciprocal translocations. Potential for a model of risk in Rec. Hum Genet 51: 171-182, 1979
- 4) Goddijn M, Joosten JH, Knegt AC, et al: Clinical relevance of diagnosing structural chromosome abnormalities in couples with repeated miscarriage. Hum Reprod 19: 1013-1017, 2004

- 5) Lanasa MC, Hogge WA : X chromosome defects as an etiology of recurrent spontaneous abortion. *Semin Reprod Med* 18 : 97-103, 2000
- 6) Ward KJ : Genetic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 18 : 425-432, 2000
- 7) Goddijn M, Leschot NJ : Genetic aspects of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 14 : 855-865, 2000
- 8) 遠藤尚江, 岡本愛光, 小澤真帆, 他 : 流産における遺伝子発現の変化. *産と婦* 68 : 701-706, 2001
- 9) Hashimoto K, Shizusawa Y, Shimoya K, et al : The factor V Leiden mutation in Japanese couples with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 14 : 1872-1874, 1999
- 10) Sierra S, Stephenson M : Genetics of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 24 : 17-24, 2006
- 11) Sangha KK, Stephenson MD, Brown CJ, et al : Extremely skewed X-chromosome inactivation is increased in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Hum Genet* 65 : 913-917, 1999
- 12) Hogge WA, Prosen TL, Lanasa MC, et al : Recurrent spontaneous abortion and skewed X-inactivation : is there an association? *Am J Obstet Gynecol* 196 : 384e1-6 ; discussion 384e6-8, 2007
- 13) Tycko B : Imprinted genes in placental growth and obstetric disorders. *Cytogenet Genome Res* 113 : 271-278, 2006
- 14) Yamada K : Population studies of inv (9) chromosomes in 4300 Japanese : Incidence, sex difference and clinical significance. *Jpn J Human Genet* 37 : 293-301, 1992
- 15) Nowinski GP, Van Dyke DL, Tilley BC, et al : The frequency of aneuploidy in cultured lymphocytes is correlated with age and gender but not with reproductive history. *Am J Hum Genet* 46 : 1101-1111, 1990
- 16) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, et al : Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 81 : 367-373, 2004
- 17) 小澤伸晃 : 染色体異常による習慣流産と着床前診断 (PGD). *J Mamm Ova Res* 23 : 150-157, 2006
- 18) Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, et al : Possible interchromosomal effect in embryos generated by gametes from translocation carriers. *Hum Reprod* 17 : 3201-3207, 2002
- 19) Iwarsson E, Malmgren H, Inzunza J, et al : Highly abnormal cleavage divisions in preimplantation embryos from translocation carriers. *Prenat Diagn* 20 : 1038-1047, 2000
- 20) Warburton D, Kline J, Stein Z, et al : Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 41 : 465-483, 1987
- 21) Ogasawara M, Aoki K, Okada S, et al : Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 73 : 300-304, 2000