

表2 一般集団と比較した猫なき症候群における  
先天性心疾患の特徴(文献<sup>1)</sup>より改変)

先天性心疾患	一般集団 <sup>a</sup> 98,422例に おける割合	猫なき症候群 21例における 割合	猫なき症候群 の症例数	p値
心室中隔欠損症	10.1%	28.6%	6	0.014 <sup>b</sup>
動脈管開存症	7.0%	28.6%	6	0.001 <sup>b</sup>
ファロー四徴症	6.5%	23.8%	5	0.010 <sup>b</sup>
右室流出路閉塞	8.5%	19.0%	4	0.098 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>先天性心疾患を伴うが、猫なき症候群を除外した症例、<sup>b</sup>p<0.05を有意差ありと判定、<sup>c</sup>χ<sup>2</sup>テスト、<sup>d</sup>フィッシャーの直接確率検定。

## ■ 文 献

- Hirschhorn K, Cooper HL: Chromosomal aberrations in human disease. A review of the status of cytogenetics in medicine. *Am J Med* 31: 442-470, 1961.
- Hirschhorn K, Cooper HL: Apparent deletion of short arms of one chromosome (4 or 5) in a child with defects of midline fusion. *Mammalian Chromosome Newsl* 4: 14, 1961.
- Hirschhorn K, et al: Deletion of short arms of chromosome 4-5 in a child with defects of midline fusion. *Humangenetik* 1: 479-482, 1965.
- Wolf U, et al: Defizienz am den kurze armen eines chromosomes Nr 4. *Humangenetik* 1: 397-413, 1965.
- Battaglia A, et al: Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Adv Pediatr* 48: 75-113, 2001.
- Van Borsel J, et al: Speech and language in Wolf-Hirschhorn syndrome: a case-study. *J Commun Disord* 37: 21-33, 2004.
- Zollino M, et al: Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region, WHSCR-2. *Am J Hum Genet* 72: 590-597, 2003.
- Bergemann AD, et al: The etiology of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Trends Genet* 21: 188-195, 2005.
- Schinzel A: Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man, De Gruyter, Berlin, 1983.
- Shannon NL, et al: An epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: life expectancy and cause of mortality. *J Med Genet* 38: 674-679, 2001.
- Johnson VP, et al: The Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Clin Genet* 10: 104-112, 1976.
- Lejeune J, et al: Trois ca de deletion partielle du bras court d'un chromosome 5. *C R Acad Sci (Paris)* 257: 3098, 1963.
- Niebuhr E: The cri du chat syndrome: epidemiology, cytogenetics, and clinical features. *Hum Genet* 44: 227-275, 1978.
- Zhang X, et al: High-resolution mapping of genotype-phenotype relationships in cri du chat syndrome using array comparative genomic hybridization. *Am J Hum Genet* 76: 312-326, 2005.
- Zhang A, et al: Deletion of the telomerase reverse transcriptase gene and haploinsufficiency of telomere maintenance in cri du chat syndrome. *Am J Hum Genet* 72: 940-948, 2003.
- Mainardi PC, et al: Clinical and molecular characterisation of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation. *J Med Genet* 38: 151-158, 2001.
- Wilkins LE, et al: Clinical heterogeneity in 80 home-reared children with cri du chat syndrome. *J Pediatr* 102: 528-533, 1983.
- Hills C, et al: Cri du chat syndrome and congenital heart disease: a review of previously reported cases and presentation of an additional 21 cases from the Pediatric Cardiac Care Consortium. *Pediatrics* 117: e924-927, 2006.

# 循環器症候群(第2版)

## IV

—その他の循環器疾患を含めて—

XII. 染色体構造異常・奇形症候群にみられる  
心・血管・血圧異常

21トリソミー症候群, 18トリソミー症候群,  
13トリソミー症候群, Turner症候群

三浦清徳 新川詔夫

## XII 染色体構造異常・奇形症候群にみられる 心・血管・血圧異常

### 21トリソミー症候群, 18トリソミー症候群, 13トリソミー症候群, Turner症候群

Trisomy 21 syndrome, trisomy 18 syndrome, trisomy 13 syndrome,  
Turner syndrome

Key words : 21トリソミー症候群, 18トリソミー症候群, 13トリソミー症候群,  
Turner症候群, 遺伝カウンセリング

三浦清徳<sup>1</sup>  
新川詔夫<sup>2</sup>

#### はじめに

超音波検査を用いて胎児を観察するとき、妊娠初期における後頭部皮下の無エコー領域 (nuchal translucency: NT) の増大、妊娠中期における多発奇形、胎児発育および羊水量の異常などが検出されると、染色体異数体を伴う胎児の可能性を考える<sup>1)</sup>。先天性心疾患を認める胎児は、母体・胎盤循環による右心系優位の循環動態のため、妊娠中は生存可能であることが比較的多い。しかし、出生後の新生児は自身の心肺循環による左心系優位の循環動態へと移行するため、出生直後から先天性心疾患による影響が顕著になり、心疾患の程度によっては侵襲的な治療が必要になることがある。染色体異数体の有無は、家族が児の治療方針を選択する際に大きな影響を及ぼすことがあり、その可能性がある場合には、夫婦への遺伝カウンセリングが非常に重要である。

本稿では、生産児中で比較的発生頻度が高い21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーおよびTurner症候群について、それぞれ循環器異常との関連を含めて解説する。

#### 21トリソミー ; Down症候群 (trisomy 21; Down syndrome)

##### 1. 概念・定義

特異顔貌, 精神遅滞, 多発奇形を呈する疾患

である。患者の性比は3:2で男性が多い。患者の核型は、標準トリソミー型(～95%)、ロバートソン転座型(～5%)およびモザイク型(1～2%)の3群に分類される。罹病率はかつては1/1,000であったが、最近では高齢出産の影響で1/600に増加し、10年後には1/350程度になると予想されている。標準トリソミー型の多くは卵子形成過程における第一減数分裂時の染色体不分離に由来し、母加齢効果を認める(表1)<sup>1)</sup>。一方、転座型の一部は父母のいずれかが転座保因者である可能性があり、遺伝カウンセリングが重要である。また、転座型は標準トリソミー型と比較して再発率は高い。

21トリソミー症候群の責任領域(Down syndrome critical region)は21q22におけるLA68とERGとの間の1.6Mbに存在し、本領域にはDSCR1, DSCR2, DSCR3およびDSCR4の4つの候補責任遺伝子が同定されている<sup>2-4)</sup>。

21トリソミー症候群では、神経特異的な転写抑制因子であるREST(repressor element-1 silencing transcription factor)の影響により、SCG10遺伝子などの神経関連遺伝子の活性が著しく低下している<sup>5)</sup>。これが、21トリソミー症候群における神経症状と関連しているのかもしれない。一方、新生児～乳児期にかけて類白血病(TAM, 一過性骨髄異常増殖症)の罹病率は高く、幼児期には白血病が10～20倍高率に発症し、特に急性巨核芽球性白血病(AMKL)では、GATA-1遺伝子の変異が認められている<sup>6)</sup>。

<sup>1</sup>Kiyonori Miura: Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences 長崎大学医学部 産科婦人科学教室 <sup>2</sup>Norio Niikawa: The Research Institute of Personalized Health Sciences, Health Sciences University of Hokkaido 北海道医療大学個性差健康科学研究所



表1 母年齢・妊娠週数と染色体異常体のリスク(文献<sup>1)</sup>より改変)

母年齢	21トリソミー				18トリソミー				13トリソミー			
	妊娠週数				妊娠週数				妊娠週数			
	12	16	20	40	12	16	20	40	12	16	20	40
20	1/1,068	1/1,200	1/1,295	1/1,527	1/2,484	1/3,590	1/4,897	1/18,013	1/7,826	1/11,042	1/14,656	1/42,423
25	1/946	1/1,062	1/1,147	1/1,352	1/2,200	1/3,179	1/4,336	1/15,951	1/6,930	1/9,778	1/12,978	1/37,567
30	1/626	1/703	1/759	1/895	1/1,456	1/2,103	1/2,869	1/10,554	1/4,585	1/6,470	1/8,587	1/24,856
31	1/534	1/610	1/658	1/776	1/1,263	1/1,825	1/2,490	1/9,160	1/3,980	1/5,615	1/7,453	1/21,573
32	1/461	1/518	1/559	1/659	1/1,072	1/1,549	1/2,114	1/7,775	1/3,378	1/4,766	1/6,326	1/18,311
33	1/383	1/430	1/464	1/547	1/891	1/1,287	1/1,755	1/6,458	1/2,806	1/3,959	1/5,254	1/15,209
34	1/312	1/350	1/378	1/446	1/725	1/1,047	1/1,429	1/5,256	1/2,284	1/3,222	1/4,277	1/12,380
35	1/249	1/280	1/302	1/356	1/580	1/837	1/1,142	1/4,202	1/1,826	1/2,576	1/3,419	1/9,876
36	1/196	1/220	1/238	1/280	1/456	1/659	1/899	1/3,307	1/1,437	1/2,027	1/2,691	1/7,788
37	1/152	1/171	1/185	1/218	1/354	1/512	1/698	1/2,569	1/1,116	1/1,575	1/2,090	1/6,050
38	1/117	1/131	1/142	1/167	1/272	1/393	1/537	1/1,974	1/858	1/1,210	1/1,606	1/4,650
39	1/89	1/100	1/108	1/128	1/208	1/300	1/409	1/1,505	1/654	1/922	1/1,224	1/3,544
40	1/68	1/76	1/82	1/97	1/157	1/227	1/310	1/1,139	1/495	1/698	1/927	1/2,683
41	1/51	1/57	1/62	1/73	1/118	1/171	1/233	1/858	1/373	1/536	1/698	1/2,020
42	1/38	1/43	1/46	1/55	1/89	1/128	1/175	1/644	1/280	1/395	1/524	1/1,516

## 2. 病 態

精神遅滞(IQは20~70, 平均50), 成長障害, 筋緊張低下, 特異顔貌(内眼角贅皮, 瞼裂斜上, 鼻根部扁平, 小耳介, 突出した大きな舌), 視力・聴力障害, 第5指内彎を伴う短指, 停留嚥丸, 尿道下裂, 心奇形(後述), 十二指腸閉鎖, 巨大結腸, 輪状痔, 甲状腺機能低下, 類白血病・急性白血病好発など症状は多彩である。

## 3. 循環器異常

21トリソミー症候群を伴う症例の30~40%に先天性心疾患を認め<sup>7)</sup>, しばしば複雑な心疾患を合併していることもある(表2)。心房・心室中隔欠損は21トリソミー症候群と最も関連のある心疾患であり, 特に心内膜床欠損の発症頻度は一般のそれと比較して約1,000倍である。最近, 完全型房室中隔欠損を伴う21トリソミー症候群39例のうち2例にCRELD1(cysteine-rich protein with EGF-like domains 1)の遺伝子変異を認めたことから, CRELD1の異常がDown症候群における房室中隔欠損の病態に関連している可能性が指摘されている<sup>8)</sup>。

## 4. 診 断

超音波検査で心内膜床欠損が検出されれば, その約45%にDown症候群を認める。また, 母体血清マーカー, NT計測などはスクリーニング検査にすぎず, 確定診断には児の核型分析が必要である。妊娠中に検査に必要な胎児成分を採取するには, 絨毛採取, 羊水穿刺および臍帯穿刺などの方法があるが, いずれも破水や流産などの危険性を伴うため, 検査を行う前には必ず遺伝カウンセリングを行うことが重要である。

## 5. 治療と予後

治療は対症療法に限られる。生命予後は心奇形合併の有無とその程度に左右される。心奇形の有無にかかわらず0歳時の平均余命は48.9歳であるが, 心奇形を伴わなければ寿命は長い。30歳以上では著明な早期老化を来すことが多い。

表2 21トリソミー, 18トリソミー, 13トリソミー, およびTurner症候群における循環器異常

21トリソミー <sup>a</sup>		18トリソミー <sup>b</sup>		13トリソミー <sup>c</sup>		Turner症候群 <sup>d</sup>	
循環器異常	頻度 (%)	循環器異常	頻度 (%)	循環器異常	頻度 (%)	循環器異常	頻度 (%)
心内臓床欠損	17~36	心室中隔欠損	94	心室中隔欠損	47	大動脈縮窄	6.9~14
心室中隔欠損	33~49	動脈管開存	77	動脈管開存	38	上行大動脈拡張	2.9~12.5
心房中隔欠損	4~19	心房中隔欠損	68	心房中隔欠損	25	大動脈弓低形成	2.5
Fallot四徴	1~19	肺高血圧	55	右胸心	22	大動脈二尖弁	12.5~17.5
動脈管開存	3~10	大動脈狭窄	10	卵円孔開存	13	僧帽弁逸脱もしくは閉鎖不全	0.6~8.9
鎖骨下動脈走行異常	~7	大血管右室起始症	10	肺動脈狭窄	13	奇静脈と下大静脈異常	2.5
肺動脈狭窄	~4	その他	~6	大動脈二尖弁	9	右胸心	0.6~2.5
その他	3~10			大血管転位	7	大動脈弁異常	3.2~11
				総動脈幹	7	部分肺静脈環流異常	0.5~13
				肺動脈閉鎖	7	左上大静脈遺残	5~13
				大動脈縮窄	7	心室中隔欠損	0.5
				左上大静脈遺残	7	心房中隔欠損	0.2~5
						肺動脈弁異常	1
						動脈管開存	0.5~1

<sup>a</sup>文献<sup>7</sup>より改変, <sup>b</sup>文献<sup>8</sup>より改変, <sup>c</sup>文献<sup>9</sup>より改変, <sup>d</sup>文献<sup>10</sup>より改変.

## 18トリソミー; Edwards症候群 (trisomy 18; Edwards syndrome)

### 1. 概念・定義

18番染色体の過剰による, 成長発達障害と多発奇形を呈する予後不良な疾患である. 罹病率は1/5,000~8,000新生児とされる. 患者の80%は標準トリソミー型で, 10%がモザイク型, 残り10%が染色体転座などに由来する部分モノソミーや他の染色体異常を合併する. 性比は3:1で女兒に多い. 標準トリソミー型の多くは卵子形成過程における第一減数分裂時の不分離に由来し, 母加齢効果を認める(表1)<sup>1)</sup>.

### 2. 病態

羊水過多および子宮内胎児発育遅延(intrauterine growth restriction: IUGR)を呈し, 出生後も成長障害および精神遅滞は著明である. 小脳の低形成に伴う大槽の拡大, 小頭, 後頭部突出, 耳介低位, 小口, 狭口蓋, 小顎, 胸骨短小, 腹直筋離開, 狭骨盤, 重複尿管, 臍帯・鼠径ヘルニア, 停留睾丸, 股関節排制限, 重積指, 爪低形成, 揺り椅子状足底, 心奇形(後述),

Meckel憩室, 異所性脾・脾, 腸回転異常, 馬蹄腎, 水腎症, 嚢胞腎, 指尖弓状紋増加などを認める.

### 3. 循環器異常

18トリソミーの95%は, 心奇形を合併する(表2)<sup>9)</sup>. その大半は, 心室中隔欠損, 動脈管開存および心房中隔欠損である. 次いで, 大動脈狭窄, 大血管右室起始などが認められる.

### 4. 診断

以前と比べて早期に出生前診断される症例が増え, 周産期予後が向上する一方で, 人工妊娠中絶の機会も増加した. まず超音波検査で羊水過多と子宮内胎児発育遅延を認め, 小脳の低形成に伴う大槽の拡大, 心奇形, 重積指などの多発奇形を認めるとき本症候群を疑う<sup>10)</sup>. 遺伝カウンセリングを行い, 夫婦が希望すれば核型検査で診断を確定する. 検査に用いるサンプルの採取法は, 診断まで時間的に余裕がある場合には羊水穿刺を選択し, 早急な診断が必要な場合には臍帯穿刺を施行する.



## 5. 治療と予後

合併する心奇形と多発奇形の重症度により、生命予後は左右される。両親は分娩状況に応じて帝王切開を選択するのか否か、あるいは出生直後に児の蘇生をどの程度まで行うのかなど重大な決断を迫られることもある。診断と治療に際しては、まず遺伝カウンセリングが重要であることを再度強調したい。

治療はすべて対症療法である。多くは死産児であり、生産児の場合でも約70%が1カ月以内に死亡する。生産児の平均余命は男児が3カ月、女児が10カ月である。出生前の超音波所見と生命予後とを検討した報告では、胃胞を確認できた女児は比較的予後が良いことが示唆された<sup>11)</sup>。

18トリソミーの生命予後は不良であるが、周産期医療の進歩によりまれではあるが長期生存例も報告されている。今後も正確な生命予後と治療効果に関する調査は重要である。

## 13トリソミー；Patau 症候群 (trisomy 13; Patau syndrome)

### 1. 概念・定義

13番染色体の過剰による先天奇形症候群である。罹病率は1/8,000～12,000新生児である。核型は80%が標準トリソミー型、15%が転座型、5%がモザイク型に分類される。標準トリソミー型の多くは卵子形成過程における第一減数分裂の不分離に由来し、母加齢効果がある(表1)<sup>11)</sup>。

### 2. 病 態

多発奇形と成長障害、精神遅滞が主たる病像である。脳内奇形(全前脳胞症、無嗅脳症、小脳低形成、脳梁欠損)、頭皮部分欠損、前額部傾斜を伴う小頭症、小眼球(ときに単眼)、内眼角贅皮、耳介低位・変形、口唇口蓋裂、小顎、項部余剰皮膚、多指趾、揺り椅子状足底、心奇形(後述)、腸回転異常、臍・脾異常、多発性嚢胞

腎、水腎症、停留嚢丸など奇形は全身に及ぶ。特に、脳内奇形は無呼吸とけいれんの原因となる。出生時体重は正常域だが、その後著明な成長障害を呈する。精神遅滞は重度である。

### 3. 循環器異常

50%以上の症例が循環器異常を合併している(表2)<sup>12)</sup>。心奇形の80%は、心室中隔欠損、動脈管開存、心房中隔欠損、右胸心のいずれかである。また、静脈環流異常、大動脈騎乗、肺動脈狭窄、大動脈低形成、僧帽弁・大動脈弁・三尖弁狭窄または閉鎖なども認められる。

### 4. 診 断

超音波検査による胎児の脳内奇形、心奇形、腎奇形および単眼症などの多発奇形から染色体異常を疑い、核型検査で診断を確定する。

### 5. 治療と予後

治療は対症療法である。平均生存期間は7日間であり、1カ月生存するものは約30%、1年以上生存するものは8.6%である。生命予後は極めて不良であるが、12年2カ月間の長期生存例も報告されており、致死性の心奇形と全前脳胞症を合併していないことが長期生存が可能な要因の一つと考えられる<sup>13)</sup>。心奇形と脳内奇形の存在は、生命予後に影響する。また、女児の方が男児よりも比較的予後が良いという報告もある。

## Turner 症候群 (Turner syndrome; monosomy X; XO gonadal dysgenesis)

### 1. 概念・定義

X染色体のモノソミー(X短腕部分モノソミー)により低身長、二次性徴欠如、索状性腺、女性表現型を示す症候群である。出生頻度は女児2,500人に1人である。患者の核型は多彩であり、約半数がX染色体モノソミー、残りは正常核型とのモザイクやX染色体長腕イソ染色体、短腕部分欠失などの構造異常を有するかまたは

モザイクである。まれにY染色体構造異常による。多くは精子形成過程や受精胚の卵割時におけるXまたはY染色体の脱落が原因であり、母親の加齢効果はない。

## 2. 病 態

低身長は必発である。二次性徴発現不全、索状性腺、原発性無月経、エストロゲン低値、性腺刺激ホルモン高値、新生児期の手背・足背のリンパ浮腫、翼状頸、被髪線低位、盾状胸、外反肘、肥満、IV中手骨短縮、馬蹄腎、心血管異常と高血圧(後述)、糖尿病、難聴、近視、白内障、骨粗鬆症などを呈する。

## 3. 循環器異常

Turner 症候群における罹病率および死亡率の増加は、合併する循環器異常の程度に関連する(表2)<sup>1)</sup>。主な心血管異常は、大動脈縮窄症(6.9~14%)や大動脈二尖弁(12.5~17.5%)であり、心房中隔欠損(0.2~5%)、心室中隔欠損(0.5%)、動脈管開存(0.5~1%)、大動脈弁異常(3.2~11%)、肺動脈弁異常(1%)、部分肺静脈環流異常(0.5~13%)、左上大静脈遺残(5~13%)、および右胸心(0.6~2.5%)なども知られている。これらは、Turner 症候群の約25~50%に認められ、主に左心系の血管異常を合併していることが多い。

後天性の循環器異常として、高血圧を発症する危険性が高い。Turner 症候群患児の30%は軽度の高血圧を呈し、50%は血圧の異常な日内変動を示す。成人患者の約50%は、血圧の異常な日内変動を伴う高血圧を認める。更に、大動脈縮窄症や大動脈二尖弁に高血圧が加わると、大動脈解離や虚血性心疾患の発症リスクが上昇

する。

## 4. 診 断

胎児超音波検査でNTの増大あるいは頸部嚢胞水腫などを検出され、遺伝カウンセリングの結果、両親が染色体検査を希望した場合に出生前診断されることがある。小児患者の多くは、臨床像および内分泌学的検査から本症を疑い、核型分析により確定診断される。

## 5. 治療と予後

小児期、思春期、性成熟期、更年期および老年期の各時期に応じたケアが必要であり、遺伝カウンセリングが重要である。重症の心血管異常を伴わないかぎり、生命予後は良好である。低身長には成長ホルモン療法が有効である。また、閉経女性に対する心血管異常の予防を目的としたホルモン補充療法は推奨されていない<sup>10)</sup>。妊娠可能年齢にあるTurner 症候群女性と閉経女性とでは根本的な病態の相違があると考えられ、両者におけるホルモン補充療法の有用性と危険性は異なる<sup>11)</sup>。したがって、インフォームド・コンセントが得られれば、骨端線閉鎖後には骨量の維持、二次性の心血管異常の危険性を軽減するためにホルモン補充療法が推奨される<sup>11)</sup>。

日常生活では血圧管理が大切であり、定期的な心電図検査を行うことが推奨される。心血管異常が同定されれば、大動脈解離あるいは虚血性心疾患の危険性を考慮した専門医による検診が必要である。また、妊娠する前には、特に生殖補助医療に際しては事前に循環器状態を精査することが推奨される。

## ■ 文 献

- 1) Nicolaides KH: Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 191: 45-67, 2004.
- 2) Fuentes JJ, et al: A new human gene from the Down syndrome critical region encodes a proline-rich protein highly expressed in fetal brain and heart. *Hum Mol Genet* 4: 1935-1944, 1995.
- 3) Nakamura A, et al: A novel gene isolated from human placenta located in Down syndrome critical region on chromosome 21. *DNA Res* 4: 321-324, 1997.
- 4) Vidal-Taboada JM, et al: Identification and characterization of a new gene from human chromo-



- some 21 between markers D21S343 and D21S268 encoding a leucine-rich protein. *Biochem Biophys Res Commun* 250: 547-554, 1998.
- 5) Bahn S, et al: Neuronal target genes of the neuron-restrictive silencer factor in neurospheres derived from fetuses with Down's syndrome: a gene expression study. *Lancet* 359: 310-315, 2002.
  - 6) Wechsler J, et al: Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Nat Genet* 32: 148-152, 2002.
  - 7) 松尾準雄ほか: ダウン症候群の心奇形. *小児内科* 24: 29-36, 1992.
  - 8) Maslen C, et al: CRELD1 mutations contribute to the occurrence of cardiac atrioventricular septal defects in Down syndrome. *Am J Med Genet A* 140: 2501-2505, 2006.
  - 9) Lin HY, et al: Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988-2004. *Am J Med Genet A* 140: 945-951, 2006.
  - 10) 増崎英明, 石丸忠之: 18トリソミーの出生前診断. *産婦人科治療* 89: 693-698, 2004.
  - 11) Tanigawa T, et al: Prenatal ultrasonographic findings may be useful in predicting the prognosis of trisomy 18. *Prenat Diagn* 27: 1039-1044, 2007.
  - 12) Warkany J, et al: Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes. *Am J Dis Child* 112: 502-517, 1966.
  - 13) Iliopoulos D, et al: Patau syndrome with a long survival(146 months): a clinical report and review of literature. *Am J Med Genet A* 140: 92-93, 2006.
  - 14) Gravholt CH: Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 1: 41-52, 2005.
  - 15) Rossouw JE, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321-333, 2002.



不妊治療と多胎妊娠

不妊治療と双胎妊娠発生機序

三浦 清徳 増崎 英明

臨床婦人科産科

第62巻 第3号 別刷

2008年3月10日 発行

医学書院

# 不妊治療と双胎妊娠発生機序

■ 三浦 清徳\* 増崎 英明

## はじめに

不妊治療の社会的貢献は大きいですが、一方で多胎率の上昇に伴うさまざまなリスクも報告されている。最近では、分子遺伝学的解析を加えることにより、不妊治療に伴う二卵性一絨毛膜双胎や真性半陰陽の症例あるいは不妊治療とインプリンティング遺伝子異常との関連などが報告されている。これらは、いずれも双胎妊娠発生機序の異常に起因していると考えられる。本稿では、主に症例報告をもとに不妊治療における双胎妊娠の発生機序について述べる。

## 双胎妊娠発生機序の定説

双胎発生の由来は、一卵性と二卵性に分類される(図1)。一卵性双胎では、双胎発生と膜形成のタイミングの相違により、異なる膜性を呈する<sup>1)</sup>。絨毛膜を形成する以前である受精後4日以内に双胎発生を開始すれば二絨毛膜二羊膜双胎、4~7日以内であれば一絨毛膜二羊膜双胎、すでに羊膜形成を開始している7~14日では一絨毛膜一羊膜双胎、そして14日以後では結合双胎になるという。一方、二卵性双胎ではその膜性は二絨毛膜二羊膜である。

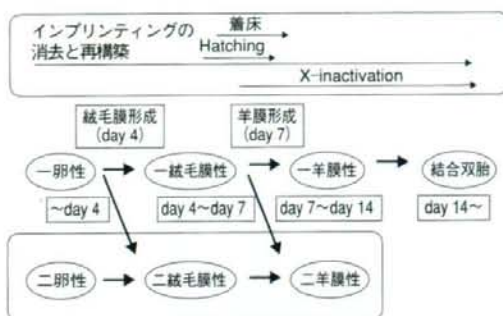


図1 双胎形成と膜形成

## 不妊治療と双胎妊娠発生機序の異常

### 1. 胚操作と双胎発生時期の異常

胚盤胞移植あるいはassisted hatchingなどの生殖補助医療では、day 2あるいはday 3における胚移植と比較して、一絨毛膜双胎の発生頻度が上昇するという報告がある<sup>1)</sup>。一般に、胚盤胞移植による一卵性双胎は1つの外細胞層を形成し、内細胞塊が2つに分離することにより一絨毛膜双胎になると考えられる<sup>2)</sup>。しかし、胚盤胞期の受精胚を*in-vitro*で培養下に観察すると、一卵性二絨毛膜の双胎発生が認められたという報告がある<sup>3)</sup>。day 5の午前中に外細胞層が2つに分離して、午後には内細胞塊も2つに分離していた。そして、day 6には一卵性二絨毛膜の双胎形成が認められた。胚盤胞移植ではday 5以降に一卵性の双胎形成が開始されるため、双胎発生機序の定説では一絨毛膜双胎が生じる。しかし本例では、胚盤胞期

\* みうら きよのり、ますざき ひであき：長崎大学医学部産科婦人科学教室  
(〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1)



表1 二卵性一絨毛膜双胎の報告例(文献9より引用・改変)

症例	生殖補助技術	末梢血の核型	膜性診断	キメラ	臨床所見
1	体外受精-胚移植	Chi XX/XY	一絨毛膜	白血球:キメラ(+) /皮膚:キメラ(-)	男児/女児
2	体外受精-胚移植	Chi XX/XY	一絨毛膜	白血球:キメラ(+) /皮膚:キメラ(-)	男児/女児
3	体外受精-胚移植	Chi XX/XY	一絨毛膜	白血球:キメラ(+) /皮膚:キメラ(-)	男児/女児
4	過排卵-子宮内人工授精	Chi XX/XY	一絨毛膜	不明	男児/女児
5	精巣精子採取術 顕微授精-胚移植	Chi XX/XY	一絨毛膜	白血球:キメラ(+) /皮膚:キメラ(-)	男児/女児
6	体外受精-胚移植	Chi XX/XY	一絨毛膜	不明	男児/女児
7	体外受精-胚移植	Chi XX/XY	一絨毛膜	ABO血液型:キメラ(+)	男児/女児
8	クロミッド	Chi XX/XY	一絨毛膜	不明	男児/女児
9	クロミッド	なし	一絨毛膜	ABO血液型:キメラ(+)	男児/男児
10	体外受精-胚移植	なし	一絨毛膜	白血球:キメラ(+) /皮膚:キメラ(-)	男児/男児

に移植しても二絨毛膜双胎が発生しうることを示唆している。これは、生殖補助医療における培養過程が、双胎形成に影響を及ぼしている現象の1つと考えられる。

## 2. 双胎形成の異常とキメラ

生殖補助技術に伴う二卵性一絨毛膜双胎や真性半陰陽の症例が報告されている。いずれも、定説と考えられる双胎発生機序では説明困難であり、生殖補助医療が多胎発生機序に何らかの影響を及ぼしている可能性が指摘されるきっかけになった。また、キメラを認めている点で共通していた。キメラは複数の受精卵に由来する異なる遺伝子型あるいは核型の細胞が1個体に混在するものと定義され、複数の異なる遺伝子型・核型が単一の受精卵に由来するモザイク(mosaicism)と区別される。ここでは、双胎形成の異常とキメラに伴う問題点について述べる。

### 1) 二卵性一絨毛膜双胎

一絨毛膜双胎であれば一卵性であると考えられてきたが、2003年にSouterら<sup>4)</sup>が二卵性一絨毛膜双胎の1例を報告したのをきっかけに、現在までに10例以上の二卵性一絨毛膜双胎の症例が報

告されている(表1)<sup>4-9)</sup>。

症例1, 症例2, 症例3, 症例6, 症例7および症例10は体外受精-胚移植(IVF-ET)で、症例4は排卵誘発および子宮内人工授精で、症例5は精巣精子採取術ののち顕微授精-胚移植で、症例8および9はクロミッドでそれぞれ妊娠していた。症例1から8は一絨毛膜双胎であるにもかかわらず双胎間の性別が一致しないため、末梢血の染色体核型を調べると双胎児のキメラ(chi 46,XX/46,XY)であった。症例9および症例10では、性別は一致するが出生後の検査で血液型や遺伝子型が一致しないため、偶然に二卵性一絨毛膜双胎と診断されている<sup>8,9)</sup>。症例1, 症例2, 症例3, 症例5, 症例9および症例10では、ほかの組織は正常核型を示したことから、血液に局限したキメラ(血液キメラ)であることが確認された。症例7および症例9では出生後にABO型のキメラが認められている。以上のように、すべての症例が一絨毛膜と膜性診断されていたが、双胎間の性別が異なる、あるいは血液型や遺伝子型の判定が困難であることがきっかけになり、卵性診断を行うことではじめて二卵性一絨毛膜双胎と診断されている。

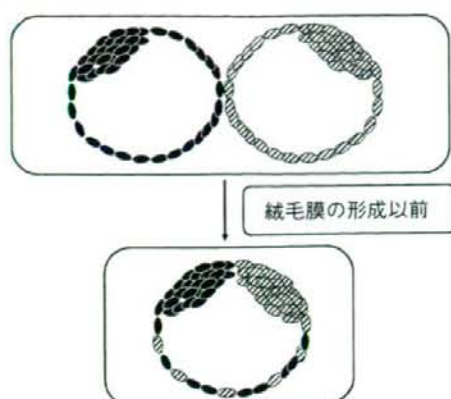


図2a 二卵性一絨毛膜双胎の発生機序(文献10より引用)

生殖補助医療に伴う一絨毛膜双胎に卵性診断を行うと、二卵性一絨毛膜双胎は把握されている症例の少なくとも2倍は存在するものと推定される。

二卵性一絨毛膜双胎の形成時期は、一卵性双胎における絨毛膜形成のタイミングを参考にすると、絨毛膜を形成する以前の発生初期と思われる<sup>6)</sup>。また、胚盤胞移植やassisted hatchingにより一卵性双胎の頻度が上昇すること、あるいは後述する生殖補助技術に伴う真性半陰陽の症例を考えると、受精卵の胚操作自体が細胞の分裂あるいは融合に直接的な影響を及ぼしている可能性がある。しかし、本邦の報告例を検討すると、症例4、症例9および症例10など必ずしも胚操作が加えられた症例ばかりではない、われわれは生殖補助技術に伴い偶然に複数の受精卵が非常に接近した位置に存在し、そこに何らかの要因が作用し、着床前に外細胞層のみが融合して二卵性一絨毛膜双胎が形成されるのではないかと考えている(図2a)<sup>10)</sup>。

一絨毛膜双胎には双胎間輸血症候群のリスクを伴うが、二卵性一絨毛膜双胎ではその上さらに血液キメラのリスクを伴う。一絨毛膜双胎であれば、胎盤上の血管吻合を介して、双胎間の造血幹細胞の相互移行が起こりうる。しかし、一卵性であれば双胎間の遺伝子型はほぼ完全に一致しているため、互いにほかの造血幹細胞が生着しても細胞および分子レベルの問題は生じない。ところが、二卵性では双胎間の遺伝子型は異なり、骨髓移植と同様に血液細胞に限局した血液キメラを生じる可

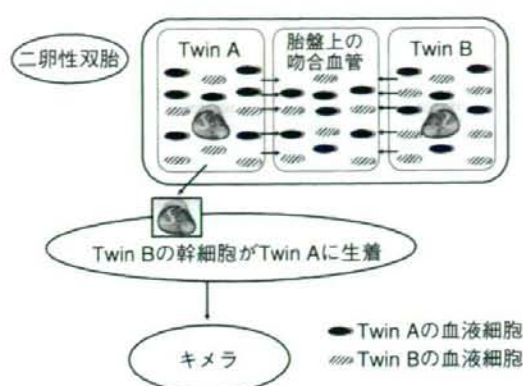


図2b 血液キメラの発生機序(文献10より引用)

能性がある(図2b)<sup>10)</sup>。双胎間の性別が異なる場合には、血液細胞の染色体核型はキメラ(chi 46,XX/46,XY)を呈する。また、性別に関係なく、分子レベルでは双胎児の遺伝子型が互いに混在している。したがって、血液キメラは、性別判定、血液型判定、輸血および移植医療などの身近な医療の問題から将来のテーラーメイド医療における遺伝子型判定を困難にするなど多くの問題を内包している。おそらく血液キメラの状態は生涯継続するため、心理的な負担についても十分に考慮する必要がある。この場合、生殖遺伝カウンセリングが必須であろう。

## 2) 真性半陰陽

不妊治療で妊娠した真性半陰陽の症例が報告されている<sup>11)</sup>。本例は原因不明の原発性不妊症の31歳女性で、夫は41歳で乏精子症と診断されていた。プセレリンとhMGを用いて排卵を誘発したのち、精子提供を受けてIVF-ETを行った。最終的に4細胞期に3個の胚が子宮内に移植されている。単胎妊娠で管理され、3,460gの児を正期産で分娩した。外性器は左側の停留睾丸を認める以外に正常男性であったが、のちに左側鼠径ヘルニアを指摘され手術を施行された。病理解析の結果、卵巢組織が認められ、真性半陰陽と診断された。発生機序の解明のため、まずX染色体上の多型マーカーを用いて遺伝子型解析を行ったところ、母親由来の異なるX染色体マーカーが混在していたことから、本例の病態は2つの異なる受精



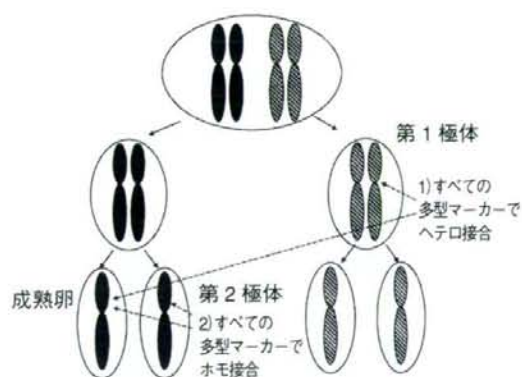


図3 DNA多型マーカーを用いた真性半陰陽の発生由来の推定

胚が融合したキメラであることが明らかになった。

2つの精子がそれぞれ受精する卵の組み合わせとして、①成熟卵と第一極体、②成熟卵と第二極体、および③異なる成熟卵の3つの組み合わせが考えられる<sup>3)</sup>。これら3つのいずれの発生機序で真性半陰陽が発症したのかは、減数分裂に特有の染色体組み換えの頻度がきわめて稀なセントロメア付近のDNA多型マーカーを用いた遺伝子型解析を行うことで区別できる(図3)。①の場合はセントロメア付近の遺伝子多型マーカーの遺伝子型が完全に一致しない。②の場合は、すべての遺伝子型が一致する。③の場合には、遺伝子多型マーカーのなかに一致するものと一致しないものが混在する。本例においては、複数の線維芽細胞の培養細胞を15種類の多型マーカーで解析し、母親の遺伝子型がヘテロ接合であった5つの多型マーカーのうち3つの多型マーカーで完全に遺伝子型が一致し、2つの多型マーカーでは一致しなかった。したがって、生殖補助医療に伴う真性半陰陽では、胚移植後に受精卵が融合した可能性が高いと考察されている。しかし、自然妊娠で発生した真性半陰陽も報告されていることから、IVF-ETなどの生殖補助技術が真性半陰陽の発生に関与するのは、二卵性一絨毛膜双胎における発生機序と同様に、異なる受精卵が近傍に存在することが影響しているものと推察される。

### 3) Confined placental chimerism (胎盤限局性キメラ症:CPC)

CPCとは、胎児は正常核型で胎盤組織に限局して核型の混在を認め、かつ混在する核型が異なる受精胚に由来するものである。これまで不妊治療によるCPCを伴う2症例が報告されている。

最初の症例は41歳の初産婦で、不妊治療としてクロミフェンを用いた排卵誘発が行われ、妊娠初期より単胎妊娠として管理されていた<sup>12)</sup>。高齢妊娠のため遺伝カウンセリングを受けて、妊娠11週に絨毛染色体検査が施行され、46,XXおよび47,XY,+9の2種類の異なる核型が認められた。ところが、妊娠16週に施行した羊水染色体検査の結果は、46,XXと正常核型であった。出生後に行った染色体解析でも、児の血液および臍帯組織は正常核型を呈して臨床所見も正常女児であったが、胎盤組織にのみ核型の混在を認めた。本例の発生機序として、①クロミフェンの作用で二卵性双胎(46,XXおよび47,XY,+9)が存在し、②妊娠初期に9トリソミーを伴う男児がvanishing twinになり、③もう1つの受精卵(46,XX)とvanishing twinが融合した。さらに、④胎児組織を形成する内細胞塊にvanishing twinに由来する細胞が偶然に取り込まれなかったものと考察されている。

2例目は、子宮内人工授精(intrauterine insemination)で妊娠し、妊娠初期の膜性診断で二絨毛膜二羊膜双胎と診断された<sup>13)</sup>。妊娠19週の超音波検査でTwin Aは正常所見であったが、Twin Bにのみ胎盤の肥厚と部分的な嚢胞性変化を認めた。Twin Aは正常発育を示したが、Twin Bは子宮内胎児発育遅延を認めた。妊娠35週に帝王切開で分娩し、Twin Aは2,312gの女児でTwin Bは1,603gの男児であった。出生後は、両児ともに順調に発育している。母親の血液、Twin AおよびTwin Bの羊水における染色体核型は、それぞれ46,XX、46,XXおよび46,XYを示した。一方、Twin AおよびTwin Bにおける胎盤絨毛の染色体核型は、いずれも46,XXであった。Qバンド法を用いた染色体異型解析の結果、Twin Aの胎盤絨毛は両親由来の染色体で構成されていたが、

Twin Bのそれは父親由来の染色体のみで構成されていることが明らかになった。Twin Bにおける羊水と胎盤の染色体核型が一致しなかったため、Interphase FISHを行うと、Twin Bの胎盤は46,XX/46,XYのキメラを呈していた。本例の発生機序として、Twin Aでは23,Xの卵子と23,Xの精子が受精して発症したものと考えられる。一方、Twin Bの発生機序は、①23,Xの卵子と23,Yの精子が受精した胚と核のない卵子と23,Xの精子が受精して二倍体化した胚とが融合して、②23,Xの卵子と23,Yの精子が受精した胚を構成していた細胞が内細胞塊を形成した。③その結果、胎児の核型は46,XY、胎盤は46,XX/46,XYのキメラを呈したと考察されている(図4)。胎盤の病理解析の結果、胞状奇胎で認めるトロホプラストの増殖が認めないことから胎盤間葉異形成(placental mesenchymal dysplasia)と診断された。

いずれの症例も双胎間の性別が異なることがきっかけになり、染色体核型あるいは遺伝子型解析を行うことでキメラ症が同定された。双胎間の性別が一致している場合(46,XX/46,XXまたは46,XX/46,XY)は、見逃されている可能性が大きいと考えられる。また、妊娠初期の絨毛染色体検査で認められる胎盤限局性モザイク(confined placental mosaicism: CPM)の頻度が1~2%であることから、CPCの頻度はCPMよりさらに稀であろうと考えられている<sup>12)</sup>。

### 3. インプリント遺伝子の異常 (Beckwith-Wiedemann syndrome)

双胎が形成される時期は、ヒトの発生において重要な後生的遺伝子修飾(エピジェネティクス)が形成される時期でもある。特に、女兒であれば父親あるいは母親から受け継いだいずれか1本のX染色体がメチル化を受けて不活化され、これをX染色体不活化現象(X-inactivation)という。双胎間のX染色体不活化パターンに相違を認めれば、胚の不均等分割を確認できる(図5)。一児にのみBeckwith-Wiedemann syndromeを認める双胎の発症は女兒の一卵性双胎で有意に高く、X染色体不活化パターンの偏りの頻度も高いため(skewed X-inactivation)、胚の不均等分割が原

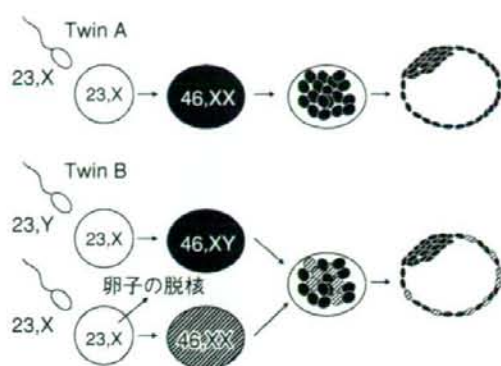


図4 Confined placental chimerismの発生機序(文献13より引用・改変)

因の1つと考えられている<sup>14)</sup>。また、生殖補助医療とAngelman syndromeやBeckwith-Wiedemann syndromeなどのインプリント遺伝子異常との関連が指摘されている<sup>15)</sup>。ICSIおよびIVF-ETで妊娠した二卵性一絨毛膜双胎例にBeckwith-Wiedemann syndromeを認めたという報告もある<sup>16)</sup>。不妊治療におけるエピジェネティクスの成立機序の解明と発生・発育への影響について検討することは、不妊治療における双胎発生機序の理解に必要と考えられる。

### 新たな双胎発生機序の可能性

最近、真性半陰陽(Twin A)と正常男児(Twin B)の双胎妊娠が報告された<sup>17)</sup>。自然妊娠であったが、その発生機序を明らかにするために染色体解析すると、いずれも46,XX/46,XYを呈していた。その由来をマイクロアレイSNP解析で検討すると、双胎児は共通の母親由来のX染色体と父親由来のX染色体あるいはY染色体を有していることが示された。その発生機序として、①分割した卵子にX染色体とY染色体の精子がそれぞれ受精してXXおよびXYの胚が生じた可能性、あるいは、②2精子受精して生じた3倍体の受精胚から2倍体化することによりXXおよびXYの胚が生じた可能性が指摘されている(図6)。そして、Twin Bでは男性核型の占める割合が高く男児の表現型を呈し、Twin Aでは男性核型と女性核型の割合がほぼ均等になり真性半陰陽を認めたと考



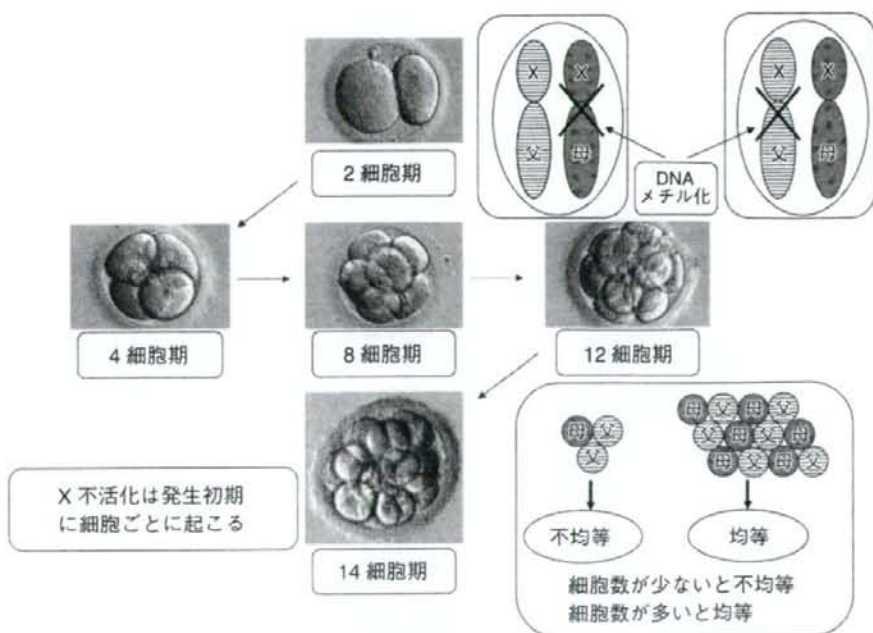


図5 X染色体不活化パターンと胚の不均等分割 (文献10より引用)

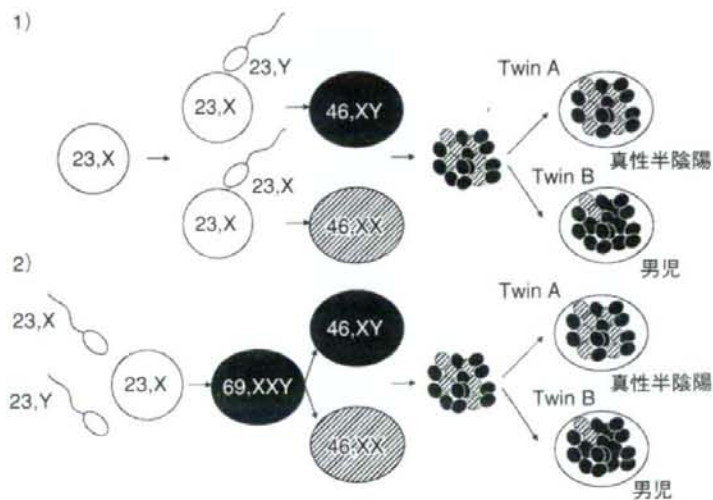


図6 一児に真性半陰陽を認めた双胎妊娠の発生機序 (文献17より引用・改変)

察されている。

これまで双胎の由来は、一卵性あるいは二卵性と分類されてきた。しかし、本例は一卵性にも二卵性にも分類することはできない。不妊治療は多胎を生じやすい環境を作り出していることを考慮すると、自然妊娠では稀なタイプの双胎の発生す

る機会が不妊治療においては増加しているものと思われる。不妊治療による多胎妊娠例について分子遺伝学的解析を行うことにより、定説とされている双胎発生機序はより詳細に細分類される可能性がある。

## おわりに

不妊治療は複数の受精卵を生じる可能性が高く、またエピジェネティクス（とくにインプリンティング機構）に影響することで、自然妊娠では稀な双胎発生機序が生じやすい状況を作り出している。不妊治療に伴う双胎発生機序を明らかにするには、遺伝子型解析や遺伝子修飾機序に関する分子遺伝学的解析を行うことが必要である。また、不妊治療には、インプリンティング遺伝子の異常やキメラの問題を伴うリスクがある。不妊治療に際してはこのようなことを考慮に入れて、事前の生殖遺伝カウンセリングを行うことが重要であろう。

## 文 献

- 1) Hall JG : Twinning. *Lancet* **362** : 735-743, 2003
- 2) Milki AA, Hinckley MD, Grumet FC, et al : Concurrent IVF and spontaneous conception resulting in a quadruplet pregnancy. *Hum Reprod* **16** : 2324-2326, 2001
- 3) Behr B, Milki AA : Visualization of atypical hatching of a human blastocyst in vitro forming two identical embryos. *Fertil Steril* **80** : 1502-1503, 2003
- 4) Souter VL, Kapur RP, Nyholt DR, et al : A report of dizygous monozygotic twins. *N Engl J Med* **349** : 154-158, 2003
- 5) Williams CA, Wallace MR, Drury KC, et al : Blood lymphocyte chimerism associated with IVF and monozygotic dizygous twinning : case report. *Hum Reprod* **19** : 2816-2821, 2004
- 6) Miura K, Niikawa N : Do monozygotic dizygotic twins increase after pregnancy by assisted reproductive technology? *J Hum Genet* **50** : 1-6, 2005
- 7) Ginsberg NA, Ginsberg S, Rechitsky S, et al : Fusion as the etiology of chimerism in monozygotic dizygotic twins. *Fetal Diagn Ther* **20** : 20-22, 2005
- 8) Aoki R, Honma Y, Yada Y, et al : Blood chimerism in monozygotic twins conceived by induced ovulation : case report. *Hum Reprod* **21** : 735-737, 2006
- 9) Walker SP, Meagher S, White SM : Confined blood chimerism in monozygotic dizygous (MCDZ) twins. *Prenat Diagn* **27** : 369-372, 2007
- 10) 三浦清徳 : 双胎形成のメカニズムとその異常に関する分子遺伝学的検討. *日本産科婦人科学会雑誌* **59** : 1814-1825, 2007
- 11) Strain L, Dean JC, Hamilton MP, et al : A true hermaphrodite chimera resulting from embryo amalgamation after in vitro fertilization. *N Engl J Med* **338** : 166-169, 1998
- 12) Falik-Borenstein TC, Korenberg JR, Schreck RR : Confined placental chimerism : prenatal and postnatal cytogenetic and molecular analysis, and pregnancy outcome. *Am J Med Genet* **50** : 51-56, 1994
- 13) Surti U, Hill LM, Dunn J, et al : Twin pregnancy with a chimeric androgenetic and biparental placenta in one twin displaying placental mesenchymal dysplasia phenotype. *Prenat Diagn* **25** : 1048-1056, 2005
- 14) Weksberg R, Shuman C, Caluseriu O, et al : Discordant KCNQT1 imprinting in sets of monozygotic twins discordant for Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum Mol Genet* **11** : 1317-1325, 2002
- 15) Sutcliffe AG, Peters CJ, Bowdin S, et al : Assisted reproductive therapies and imprinting disorders—a preliminary British survey. *Hum Reprod* **21** : 1009-1011, 2006
- 16) Yoon G, Beischel LS, Johnson JP, et al : Dizygotic twin pregnancy conceived with assisted reproductive technology associated with chromosomal anomaly, imprinting disorder, and monozygotic placentation. *J Pediatr* **146** : 565-567, 2005
- 17) Souter VL, Parisi MA, Nyholt DR, et al : A case of true hermaphroditism reveals an unusual mechanism of twinning. *Hum Genet* **121** : 179-185, 2007



## 母体血漿中に流入する胎盤由来 mRNA の同定と その臨床的意義

三浦生子 三浦清徳 吉田 敦 山崎健太郎 増崎英明

## 臨床 経験

# 母体血漿中に流入する胎盤由来 mRNA の同定とその臨床的意義

三浦生子\* 三浦清徳\* 吉田 敦\* 山崎健太郎\* 増崎英明\*

母体血漿中に流入している cell-free placental mRNA は、母体血を通じて得られる胎児・胎盤の分子情報である。その定量化は、癒着胎盤、双胎間輸血症候群、妊娠高血圧症候群などの産科合併症のリスクを推定する分子マーカーである可能性が示唆されている。

最近の分子生物学的解析法の技術進歩はめざましく、母体血中 cell-free placental mRNA をターゲットにした網羅的解析が可能になれば、これまで困難であった胎盤機能を推定する非侵襲的な検査法が確立されると期待される。

### はじめに

母体血漿中に流入する胎盤由来の cell-free mRNA (cell-free placental mRNA : cfp-mRNA) は、妊娠中に母体を通じて得られる胎盤の分子情報である (図 1)<sup>1)</sup>。最近、cfp-mRNA 流入量の変化と妊娠高血圧症候群などの産科合併症との関連が示唆されており、母体血漿中 cfp-mRNA 定量化の分子マーカーとしての可能性が指摘されている<sup>1)-3)</sup>。本稿ではわれわれの研究成果をもとに、まず cfp-mRNA 定量化と産科疾患との関連を紹介し、次いで母体血漿中に流入する胎盤由来 mRNA の同定とその臨床的意義について考察する。

### 1. 母体血漿中 cfp-mRNA と産科合併症との関連

#### 1. 癒着胎盤

われわれは、膀胱への浸潤を伴う穿通胎盤の

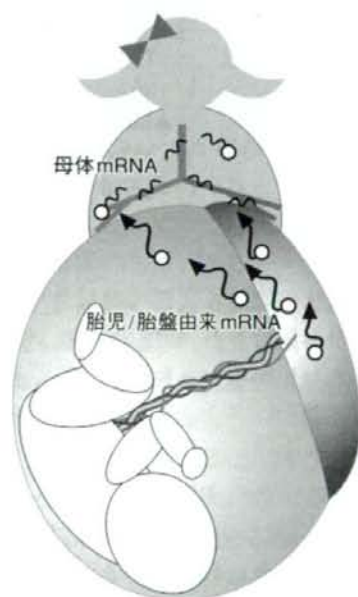


図 1 母体血漿中 cell-free mRNA の模式図

母体血漿中には母体由来の cell-free mRNA に混入して胎児/胎盤由来の cell-free mRNA が認められる。

\*Shoko MIURA, Kiyonori MIURA, Atsushi YOSHIDA, Kentaro YAMASAKI, Hideaki MASUZAKI  
長崎大学医学部産科婦人科学教室  
〒 852-8501 長崎市坂本 1-7-1

症例を経験した<sup>4)</sup>。本例は前壁付着の前置胎盤で帝王切開の既往がある。妊娠 37 週に多量の性器出血を認め、緊急帝王切開術を施行された。



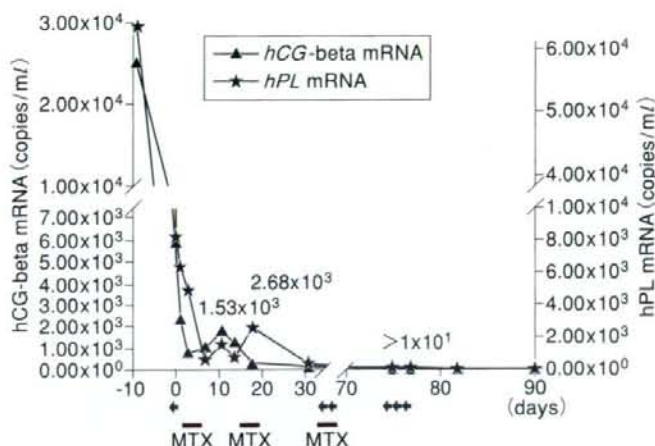


図2 穿通胎盤の治療経過に伴う血漿中hCG-β mRNA および hPL mRNA レベルの推移

初回 MTX 治療に伴い血漿中 hCG-β mRNA および hPL mRNA レベルは一過性の上昇を示している。一方、2 回目以降の治療後には hPL mRNA のみ一過性の上昇を認めている。これは初回の MTX 療法で hCG-β を分泌する cytotrophoblast の活性が低下した、つまり治療が奏効したことを示している。

▲は hCG-β mRNA レベルを、★は hPL mRNA レベルを示す。MTX はメソトレキセート療法を示し、\*は初回治療 (day 0) を示す。

(文献 4, 5 より引用)

この際、膀胱の剝離が困難であったため、膈上部切断術のみ施行され、胎盤の一部は残存した。その後、メソトレキセート (MTX) 療法を 3 回施行し、二期的に子宮を摘出した。本例の治療経過に伴い採取した血漿中の cfp-hCG-β mRNA および cfp-hPL mRNA レベルを定量し、同時に IRMA 法を用いて測定した hCG プロテインレベルと比較した。その結果、治療経過に伴い hCG プロテインは減少傾向を示す一方、cfp-hCG mRNA および cfp-hPL mRNA は低下傾向を示したもののメソトレキセートの治療後に一過性の流入量の増加を示していた (図 2)<sup>4)5)</sup>。これは、抗癌剤の細胞に対する治療効果をリアルタイムに反映したものと考えられた。

本例のように前置胎盤の妊婦は常に癒着胎盤のリスクを伴い、帝王切開ののち胎盤剝離が困難で単純子宮全摘術を必要とすることがある。超音波検査や MRI 検査などの画像診断を用い

て癒着胎盤を出生前に診断する試みがなされるが、そのリスク予測については困難な状況にある。つまり、母体・胎児にとって極めて重篤な合併症であるにもかかわらず、癒着胎盤の有無は分娩時に初めて診断されているのが現状である。

すなわち、癒着胎盤の有無を推定するマーカーの同定は、前置胎盤の管理において最重要課題の一つである。穿通胎盤に対する治療効果を cfp-mRNA 定量化でモニターすることが可能であったことから、cfp-mRNA 定量化は前置胎盤における癒着胎盤のリスクを予測する分子マーカーとして臨床応用できる可能性が高いと思われる<sup>6)</sup>。

## 2. 双胎間輸血症候群

妊娠高血圧症候群における cfp-mRNA 流入量の変化は重症度と関連しており、母体血漿中へ流入する cfp-mRNA 量は様々な病態の変化

を鋭敏に反映しているものと考えられる<sup>7)</sup>。従って、様々な病態が関連している症候群では、病態が顕在化する以前の母体血漿中 cfp-mRNA 流入量を計測することで疾患の発症を予測できる可能性がある。

そこで、われわれは胎盤特異的遺伝子として *hPL* mRNA を選択し、妊娠初期における cfp-*hPL* mRNA 量が、その後の双胎間輸血症候群の発症の有無を推定し得るのか否かについて検証した。一絨毛膜性双胎を対象として妊娠 12~22 週に母体血を採血し、1.6 ml の血漿成分から cell-free mRNA を抽出した。採血時点では、いずれの例も双胎間輸血症候群を発症していなかった。その後、双胎間輸血症候群を発症した例を TTTS (twin-twin transfusion syndrome) 群と分類し、発症しなかったものを no-TTTS 群として、両群間の cell-free mRNA 量を比較検討した<sup>7)</sup>。その結果、TTTS 群における cfp-*hPL* mRNA 流入量は、no-TTTS 群におけるそれと比較して、双胎間輸血症候群を発症する以前にすでに有意に増加していた (図 3)。すなわち、母体血漿中へ流入する cfp-mRNA の定量は、双胎間輸血症候群の発症リスクを推定する分子マーカーになりうるものと考えられる<sup>8)</sup>。

双胎間輸血症候群の治療は、すでに発症してしまった状態を評価して、吻合血管レーザー凝固術などの治療を行っているのが現状である。わが国におけるレーザー治療の成績は世界水準以上であるが、将来は双胎間輸血症候群の発症を予測し、何らかの手段で予防することが期待される<sup>9)</sup>。

## II. 母体血漿中胎盤特異的 cfp-mRNA の同定

以上より、母体血漿中 cfp-mRNA 流入量の定量化は、産科合併症の発症を予測する分子マーカーとして期待される。一方、産科合併症は単一遺伝子の影響で発症するのではなく、複数の遺伝子が影響する多因子疾患と考えられる。例えば、産科合併症の発症予測に際しては、

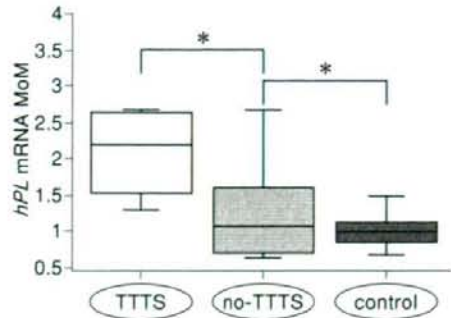


図 3 Cell-free *hPL* mRNA 量と双胎間輸血症候群の発症

将来 TTTS を発症する群は TTTS を発症しない群と比較して、発症する前から cfp-*hPL* mRNA 流入量の有意な上昇を認める。これは症状が顕在化する以前の TTTS に関連した病態を反映している可能性が考えられる。

TTTS は双胎間輸血症候群、\*は有意差ありを示す。

(文献 8, 10 より引用改変)

個々の遺伝子について母体血漿中 cfp-mRNA 量を定量して評価するのではなく、複数の胎盤特異的遺伝子についての定量値を総合的に評価することが重要である。そこで、より多くの分子マーカーを同定するため、GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array を用いて約 54,000 個の遺伝子の発現状態を網羅的に解析した (図 4)。この際、母体血球に比して胎盤で強発現している遺伝子が、母体血漿中における胎盤特異的 cfp-mRNA と考えられる<sup>9)10)</sup>。まず、母体血球における発現量は低く胎盤組織では発現量が高い遺伝子群のうち、胎盤組織における発現量が血球におけるそれと比較して 5,000 倍以上の遺伝子 50 個を選定した (図 5)。

50 個の遺伝子それぞれの cfp-mRNA 流入量を市販の TaqMan プローブを用いてリアルタイム RT-PCR 法で定量解析した結果、母体血漿中で定量可能であった遺伝子 9 個を同定した。その内訳は妊娠性蛋白である *PSG2*, *PSG3*, *hPL*, *CGB* および *CGA*, 絨毛の侵入あるいは母体・胎盤循環の形成に重要なヒトレトロウイルスである *Syncytin* および *Syncytin-2*, そして