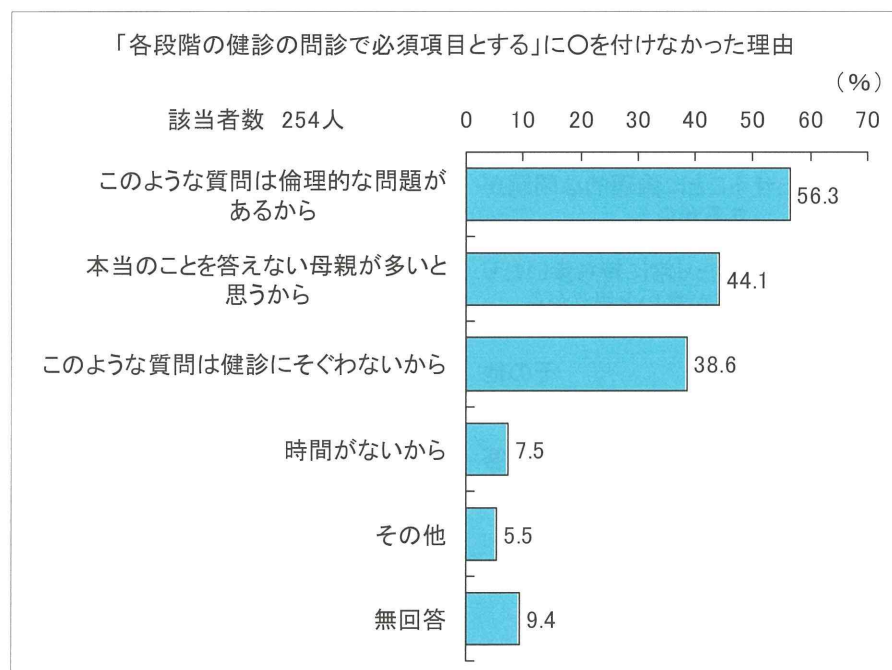


◆質問6で「3 各段階の健診の問診で必須項目とする」に○を付けなかった方にお尋ねします。

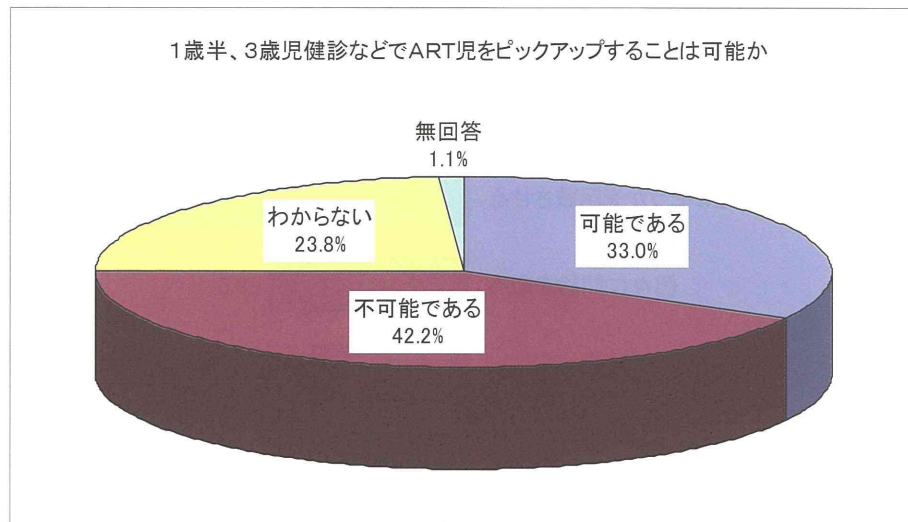
■質問6-3. 3の方法に○を付けなかった理由は何ですか。(複数回答可)



その他のコメント

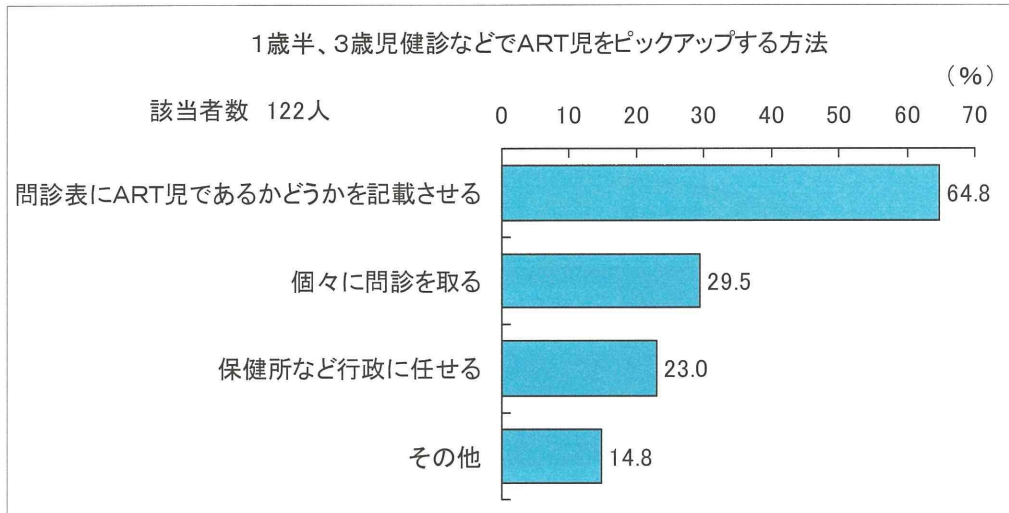
- ・健診の場では、プライバシーが守られない。
- ・健診の問診を完全に個別で行えば抵抗は少ないと思われる。←質問に答えて下さる家族の人の考え方によると思われる。
- ・母子手帳 or 連絡票、何か1つ有れば十分では
- ・両親の問題が……。個別に調査する以外ないと思います。
- ・毎回、健診のたびにその項目があり、そこに毎回着目すること自体が異様な気がする。
- ・「必須」「項目」？→診療した施設 etc に「記載していただく」ものでは？強制する根拠がない。
- ・○をつけて、その先の調査に結びつくと思えないから。
- ・母親にストレスを与える可能性がある。
- ・疾患が見つかった場合、病院では健診の情報が得られないから。
- ・ART を実施する時にフォローアップがあることを明示し、同意を取る必要があるかも知れない。
- ・ART が明らかに予後に影響するかわかっていないから、健診では必要ない。
- ・個人情報なので保護者が納得しない限り、上記1～3は無理です。
- ・ART を行う時点で同意説明すべき内容である。
- ・正確な情報聴取が困難と思われるから。

■質問 7. 質問 6-3 の設問とも関連しますが、1 歳半、3 歳児健診などで、ART 児をピックアップすることは可能ですか。



◆質問 7 で「1 可能である」と答えた方にお尋ねします。

■質問 7-1. 具体的にはどのようにしてピックアップすればよいですか。(複数回答可)

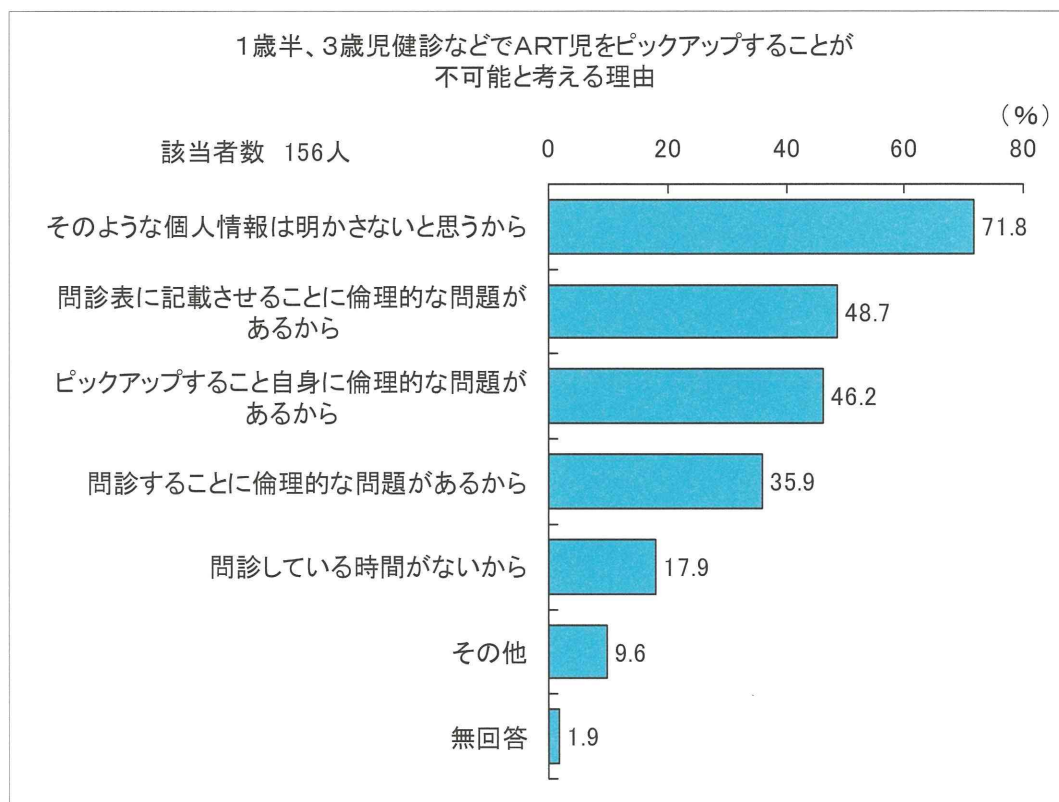


その他のコメント

- ・質問 6 の通り、「母子健康手帳に記載」されれば容易。
- ・全く偏見のない公平な健康調査であることを家人が納得してくれれば問診しやすいと思われるので、問診の主旨をわかり易く事前に説明する (すべての人に)。
- ・ART 実施の段階で調査を予告しておく。
- ・母子手帳でチェックする。
- ・母子手帳に産科医師が最初に記載しておく。
- ・母子手帳に記載させる。
- ・母子手帳に記載させる。
- ・母子手帳の記載を見る。
- ・ART 児出生施設で直接フォローする方法が一番です (当院のように)。分娩を行わない施設で ART が行われている現状では、全体の把握はかなり難しいと思います。
- ・
- ・院内出生、又は NICU ENT 児であれば、入院時のカルテでわかる。
- ・出生時の情報として母子手帳に記載があればピックアップできると思います。
- ・母子手帳に産科出生時の記載をしていれば母子手帳で pick up 可能。
- ・母子手帳に記載
- ・産科医なら妊娠経過を聞くのは当然では？
- ・入院児であれば可能
- ・院内出生児に関しては産科より情報をいただいているので可能です。
- ・NICU 入院連絡表にすでに情報があるから。
- ・院内出生児に関しては母児のカルテから。

◆質問7で「2 不可能である」と答えた方にお尋ねします。

■質問7-2. 不可能であるとする理由は何ですか。(複数回答可)

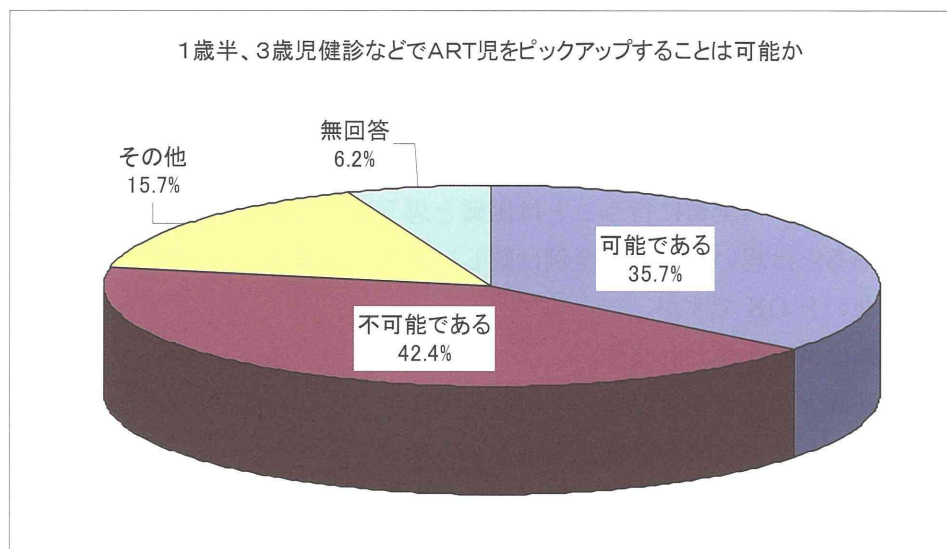


その他のコメント

- ・全く記載がない、或は申告のない場合には健診のみで見出すことは困難と考えられる。
- ・両親が他の沢山の児が居る場所で公にされると困らないか。
- ・今の所、ART 児かどうか問診することが「必須」にはなっていないので、100%ピックアップできるとは思いません。
- ・1、6や3歳児健診は地方自治体が主導で健診を行うため。
- ・ごく一部をピックアップできても正確なデータに結びつかない。
- ・出生時からの登録制が現実的と思われます。
- ・受健診率によって pick up される数に偏りが出るため、地域差が大きいと思うから。「ある程度把握する」程度であれば良いかと考えます。
- ・ART の多種多様な医学的内容は保護者も区別ができないのではないかと思います。
- ・小児科側からピックアップするのは無理です。まず産科で ART 症例に予後調査の協力をお願いして、その後調査をする小児科に回すのがいいのではないのでしょうか。
- ・調査の主旨を伝え、了解してから調査すべき。
- ・問診表に記載させることで部分的には可能かもしれないが、正確さに欠ける。
- ・この方法ではバイアスがかかるため、意味のあるデータとはならない。

- ・ 1 歳半、3 歳健診は当県では集団で行われており、当院には来ないため。
- ・ ART での妊娠ということを、子どもに知らせたくない考えるのではないかと思う。
健診などの母子手帳への記載は希望しないと思う。
- ・ 誰も言わない、トラブルのもと

- 質問 8. 健診から得られる情報は、母子保健法施行規則第 2 条に記載された項目ですが、それ以外に「乳幼児発達スケール (KIDS)」などによる情報を得ることは可能ですか。



その他のコメント

- ・ 時間的に無理がある。
- ・ 困難がある。
- ・ 事務や保健師などの協力が得られないと不可能。
- ・ 症例・事例による。
- ・ 個別健診ではなく、市の保健センターでの健診なので、市に相談してみないとわかりません。
- ・ 法的に解決の方向へもって行かない限り、不可能と思う。
- ・ ART 児に発達スケールを記入していただく。
- ・ 健診では計測、問診、診察、保健指導などがあり、健診時間が長くなると子供がぐずったり、又、母親も忙しいと思われるため、難しいのではないかと。
- ・ KIDS などの評価できる人員が確保できれば可能だと思いますが、現実的ではないでしょうか。
- ・ 現時点では困難だが、可能になるかもしれません。
- ・ KIDS は親の主観的な判断により正確性に乏しいので、行う意義を感じません。
- ・ 入院した患児に限り。
- ・ ひな形をセットすれば可。
- ・ 1 か月健診のみを行っています。
- ・ 予測不能
- ・ 現在の流れと同等であればかなり困難。

- ・保健所で行う健診では保健師が多数居るため可能と思われるが、小児科で健診を行っている地域では人が足りないのが難しい。
- ・保健所で健診を行っているのだからわからない。
- ・場合によって可。
- ・現場の忙しさによると思う。
- ・時間が許せば可能だと思います。
- ・不明、本院では時間がなく不可。
- ・不可能ではない（全員に行うことは困難と思う）。
- ・可能であるとは思いますが、全例は難しいかもしれません。
- ・数が少ないと OK ですが。
- ・対象人数によると思われます。
- ・まずは基礎となるデータがないのに、KIDS までとるのはどうしてか？
- ・国内で統一した方法での評価が可能かどうかです。
- ・健診で情報が得られることの上に、その調査利用には研究の説明同意が必要。
- ・集団の健診では不可、個別健診なら可かもしれません。
- ・一般の健診で一部の対象のみ、というのは無理。“別枠”をもうけるなら不可能ではない。
- ・当院で生まれた児は 1 ヶ月健診までで、以降は地域の小児科開業医でみてもらっています。その場合、時間的に難しいと思います（同意、説明、検査となるとかなり時間がかかる）。NICU 退院後の患者さんに関しては可能だと思いますが。
- ・一律にそのスケールでの記録をしていないので、現在は難しい。
- ・発達検査をする必要が発生した場合のみ可
- ・法律的なことはわからない。
- ・乳幼児発達スケール（KIDS）→すみません詳しく知りません。
- ・ . .
- ・わからない
- ・わからない
- ・わからない
- ・わからない
- ・わからない
- ・わからない
- ・わからない
- ・わからない
- ・わかりません
- ・わかりません

- ・よくわかりません
- ・質問の意味がわからない
- ・質問の意図がわからない
- ・質問の意味が分かり難いです、すいません
- ・不明
- ・不明
- ・不明

その他の自由意見

- ART を施行した医師自らがフォローするしかないのでは？
- 産婦人科医より、小児科医が中心になるべきことと思う。母親と子の心のケアが主にならねばならない。
- 妊娠中に診断をし、母親、家族と共に相談する必要がある。簡単に Art 児と言っても、本人は一生、家族も生涯苦勞するケースが多い。
- ART を実施した機関が可能な限り追跡調査するしか方法はない。
- ①連絡方法（私案） 産科の医師⇄母親、産科の医師⇄その子の主治医（小児科・内科）
←主治医は義務を必ず守る、母親⇄その子の主治医（小児科・内科）←主治医は義務を必ず守る 連絡は手紙等プライバシーを守る ②処置の Data を産科の医師（当事者）のみがチェックする。
- 小児期から 20 年以上みている ART 児がいるが、全く問題ない。親によっては、子供にも知られたくない場合もあるのではないかと？差別化することに意味があるのか？
- 産婦人科医に長期予後に関する意識が乏しすぎるのではないのでしょうか。本来、ART は登録制でもよいように思いますが、着床させて後は知らんぷりの産婦人科クリニックが多すぎないのでしょうか。まず、そこからどうにかしていただきたいと思います。
- 一般小児科医（開業医）にとっては、産婦人科との密接な連携がなければ、followup は困難と思う。産院（病院）との協力関係の上に行われるべきである。
- ART による出生児をそれ以外と区別する意義があるとは全く思っていなかった。
- 医療側から、いきなり「ART 児ですか？」という質問はなかなかできません。家族の方から抵抗なく申告していただけるような充分な説明が必要と思われます。
- 多胎率が多いと感じていますが、問診の段階で「どのように問診するか」を標準化して欲しい。ART 実施の段階で「このような調査がありますから、このように教えてください」という指示があるとありがたい。
- ART か否か知る必要がない程のエビデンスがない限り、健診や診療の情報として ART か否かをわかるようにすべきだと思います。
- これぞ「個人情報」と親が「告知」する（他人に）。何人が言えるか？医者もどう問い聞くのか？現実、現状、将来、医師（産科）→医師（他科）、知らせられないでしょう。守秘義務、個人情報。不可能ではないのでしょうか？
- ART の存在意義は他の点から検討していただきたい。
- 乳幼児発達スケールは JDDST を使用している。
- ART 実施の産科系医療機関関連の小児科でしかフォローできないだろう。第 3 者は ART 児かどうか聞き出せない。
- 20 年前、体外受精を行う産婦人科医のいる病院に勤務していましたが、多胎児、未熟児が多く、障害（各種）を持った児の率はかなり高い印象を受けました。産婦人科、小児科、小児外科を含めた綿密な長期的な follow が必要であると思っていました。

- ART を行った施設において、やりっぱなしではなく、フォローするシステム作りを考えていただきたい。
- ART により生まれた児の長期予後を広く調査する難しさがわかりました。必要な調査だとは認識していますので、よい方法を提案していただくようお願いします。
- 児の発達・健康チェックに必要ということで、母子手帳の一部に記載すべきと思います。
- 産婦人科医（特に不妊専門医）と小児科医との連携が必要。産婦人科学会と小児科学会（学科レベル）で検討が必要。
- かなり困難だと思います。
- 出生時にピックアップできないものを、その後の健診でピックアップすることは不可能です。
- 皆が欲しい情報、即ち、ART により増加する疾患や病態は何か、そのことは倫理的に問題ないのか？という問いに答えられるデータを少しでも早く得られるよう、御尽力をお願いしたいと思います。
- 重要だと思うが、ART を受ける時点で同意されていなければ、後出しでの同意には困難が生じる。母子手帳に書くのを「義務化」するなら、同意がなければ ART しないという方向で解決すべきだ。
- 新生児科としては、出生時に早産とか低体重であればフォローアップしているので抽出可能だが、そうでない場合は不可能です。親としてはつらい過去みたいなもので、記録したくないのではと思います。
- うちの病院では健診は実施していません。
- NICU で働いており、多くの ART 児を診ています。ART のみ行って、その後の胎児・新生児管理を丸投げの現状に強い問題意識を抱いています。予後調査も、正確な母集団がわからない状況で行っても全く意味をなさないし、小児科医にそれを行わせるのは筋が違うと思います。予後調査自体は重要と考えますが、それは小児科医が行うものではなく、母集団をきちんと把握した ART 機関が行うべきものでしょう。アンケートではなく、ART を受ける時点で予後調査に協力するという承諾書をもらい、妊娠後も密に連絡を取り合って、その後に小児科医への紹介状を持たすこと、調査の主体はあくまでも ART 実施者であることが大前提です。今回のアンケートの内容自体、小児科医と患者の自発的な協力にのみ依存しているようで、大変驚きました。もっと ART で出生した生命、児の人生に思いをはせて頂きたいと強く思います。
- 生まれる前に IC がなければ、倫理的に難しいと思います。
- 実際に ART にて出産した母親にどのような精神的プレッシャー等があるか？多施設でなくても行った例があるのでしょうか。協力出来るか否か？はつきりするにもこの系統のアンケートが必要なのでは！と感じました。
- 生殖補助医療を行う時点から十分な理解を得ておく必要があるが、それでも日本人の概念からこういった個人情報を引き出すのはかなり困難を伴うと思われる。

- 大変重要な問題と思いますが、かなり大きな project でなければ検索は大変困難と思います。まずは代表的な少数の施設での prospective study を期待します。
- ART 児の両親は子育てに積極的であり、また、自分の児が将来的にどうなるのか知りたいはずである。よって、意外に協力は得られるのではないか。
- 多動や統合失調症などの精神疾患は、少なくとも小児科専門医が 6 歳位までフォローしないと判断つかないと思うため、小学入学までは ART を行う時に産婦人科医が御家族にその必要性を話した後に ART を行うことが必要と思います。
- 不妊治療の段階で情報提供を行う。
- 回収率が低くなると思いますが、行うとすると、出生前や出生後、ART を施行した施設での十分な説明が必要と思います（後の健診等では信頼関係が築きにくい）。
- ART 施行施設に、生まれた子どものフォローを一定方式で行うことの、母親からの同意を得ることが大切。その後は（妊娠・分娩・出生後）も一定の方式でフォローして行く必要がある。対照として、同時に AR 施行していない自然妊娠の妊婦からもフォローの同意を得ておく。しっかりとした長期予後調査が望まれる。
- 大規模な健診でプライベートな質問は実際する事はできないでしょう。個別健診の際の質問票で、しかも対面式のアンケート調査の方がより事実即したデータがとれると思います。海外の報告では出生届や死亡届とリンクした公的なデータベースがあるため、その様な国家的規模な統計でないといふ正しい事は言えない様な気がします。
- ART で生まれた児は、周産期センターに集まることが多いので、定点となる病院、診療所を決めて前方視的にフォローする。協力してくれた患者、病院には図書券を送るなどインセンティブを。ART 児は長期フォローが必要であることを、出生前に家族に説明しておく。データベースをつくる。出生した病院、診療所の協力が必要。
- ART を行う施設にもっと責任をもたせるべきと思う。prospective でなければ全く意味はない。
- 全数の把握は不可能だと思います。インフォームドコンセントが得られた対象者について、定期的にフォローしていく方法しかないと思います。
- 「予後」とはどのようなものとお考えなのか不明なため、回答に困ります。死亡率などの評価は母子手帳を保有しているかどうかとも成人になるとあやしいため、方法を再考しないと難しいと思います。質問 8 は、事前に家族に渡しておけば可能かもしれませんが、現場で 10～15 分かかる質問を問診することは不可能です。生涯を通して ART 出生かどうかを識別するには「保険証」に何らかの印を入れておくことが可能であれば、最適かと思います。
- ART を行う施設で、フォローの必要性を IC 後、ART を行うのがよい。（行うべきである）
- ART と自然受精との差があったとして、ART がなくなるとは考えにくく、人それぞれの価値観による。

- ART 児が非 ART 児に比べて健康上の不利な点があれば、それを明らかにすることによって協力が得られやすくなると思います。
- ART で出生した児の予後は興味のある所ですが（NICU 勤務経験があるため）・・・。
周産期センター等、分娩数の多い病院を基点にすれば調査しやすいと思いますが、ART でも正期産で問題なく経過された場合はフォローは困難だと思います。
- 補助医療を行う段階で長期的フォローの必要性の説明と調査への協力を依頼する。まず補助医療を登録義務づけるとかしないと・・・野放しでは・・・。
- ART を行う時から、予後調査への協力として、定点となるのは ART を行う不妊クリニック、産科施設の医師の倫理観に依存していることであり、小児科はいくらでも追跡には応じるはずである。
- ART の児を健診の場でピックアップするのは極めて不確実な方法と思われます。ART を話したがない親も多い。ART を行った施設と、分娩施設を含めたフォロー体制をとってデータを残すことが必要。もちろん両親の承諾を得ることが求められる。
- 予後調べるためには、超未児の ficu の様に継続的に診療・検査を行う方法が必要であるが、現在の社会通念からは無理と思われる。たまたま、Sporadic に ART 児と確認できた児が受診（外来・入院）したときに data をとるのが精一杯ではないでしょうか。
- ART を行っている施設で登録などが可能であれば、フォローアップはどこの小児科施設でも行えると思います。ご協力は惜しみませんのでぜひ行ってください。
- この様な調査の費用の一部は ART 施設が負担すべきである。
- ART 実施する前に、長期予後調査する必要があることを説明し、同意を得た上で母子手帳に記載するなり、無料の受診券を渡すなりすることは可能と思う。
- ・まずは産科の中で協力の得られる体制をつくれるのがよいのでは ・フォローアップのできる施設でプレリミナリーな調査をされたあと ・大規模にされるのが良いと思います。
- ART を産科が行う時に follow up の同意書を両親からもらい、同一病院の小児科が follow up するのが現実的な方法だと考えます。
- NICU などに入院した児を全体でフォローアップしている施設と比較する以外にないと考えられる。
- 人口 1 万人に対して 200 名の対象者がいますので、1 医療機関のみでの対応は困難です。保健所をベースにすることが良い様に思えますが、健診医によって発達への理解度が異なりますので、KIDS 等を併用する（可能な部分を保健師にしてもらう）等が良いと思います。
- 科学として明確にする必要があるし、調査が研究として必要で、ART 実施時に説明と同意、さらに出生児の説明同意が必要な研究と考えます。
- 産婦人科で ART を行った時点で母体を登録の方がよいのでは。
- ART で出産した産科施設から保健所等に届ける（守秘義務を課す）。ART を受ける前

に説明と同意の作業をしておく。

- 大変難しい問題であると考えます。ART 児に問題がありそうなだけに、産婦人科段階からの協力が必要ではないでしょうか。
- ART であることにトラウマをかかえている親は多いので、調査することが親にメリットがあるようでないと難しいのでは。特別扱いしない形（保健所の健診とか）か調査に協力してくれる人（集団がかたよるか）でないと無理？ART を行った所で説明して欲しい。
- 健診という設定が、病院での健診なのか保健センターでの健診なのか、わかりづらい質問でした。ART に関しては、自分の病院での出生児に関しては情報があるので follow up 可能です。
- 詳細な発達の検査は療育福祉センター等で行って頂ければ、他の事には協力できる。
- リスクが高いとはあまり認識していないが、問題があるのであれば、そのような背景を詳細に説明し、同意を得る必要がある。
- 1 歳半、3 歳児健診にて保健師が個別にスクリーニングするしかないと思います。人数的にやれるかどうかはまた別問題です。
- ART 自体、もっと社会に認められてオープンにすることが、調査が本当にできることにつながると思っています。まだ、偏見はあるでしょう。
- ART は限られた施設で行われている（大学 etc）ことから、同じ病院で follow している児（乳健アンケート）を中心に長期予後研究の対象にしてはいかがか。
- ART での妊娠はめずらしいことではないですが、夫婦以外他の家族すら知らせてないことがあります。子ども自身にも大きくなって話しているかどうか分かりません。予後評価が必要だと思いますが、ART を受ける時点で少なからず、予後調査への協力を話して、家族が受けてくれることが必要ではないかと思います。院内出生であったり、早産でのフォローが必要な児は、周産期歴が詳しくありますが、あとの情報を得ることは難しいと思います。
- まずは ART を行った産婦人科医が責任を持ってクライアントに長期予後調査への協力をお願いすべきだと思います。
- 今や ART は中絶並みに一般化していますが、誰も言いません。出生の形態を記載することを義務づけない限り無理です。
- このアンケート調査は有意義と考えます。どうぞ実現するよう工夫をお願いします。
- 御苦労様です

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
分担研究報告書

生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証と生殖補助医療技術の
標準化に関する研究

着床前遺伝子診断の安全性と出生児の予後調査

研究分担者 末岡 浩 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室 准教授
研究協力者 佐藤健二 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室 助教

研究要旨 生殖医療の新たな展開として重篤な遺伝病を対象に開始された着床前遺伝子診断に関して、これまでに実施された施設による出生児の予後を含め、詳細な実態調査がなされていなかった。日本産科婦人科学会の倫理審査承認の下に実施した施設に限定せず、広く我が国で行われている着床前遺伝子診断の実施状況について調査を開始した。クライアントの実施希望があったが、遺伝カウンセリングの中で対象とされなかった事例についても明らかにすることを目標とした。昨年と異なる点は、統計処理やデータ管理を行いやすくするため、調査項目を網羅した、フォーマットファイルを作製した。調査内容は、ESHRE PGD consortium の調査項目に加え、倫理審査やカウンセリング、そして出生児の長期予後についての調査項目を追加した。今後倫理委員会での調査研究の承認を得たのち、各施設に患者ごとのデータ入力を依頼し、慶應義塾大学産婦人科でデータを集計し、詳細な検討を行っていく予定である。

A. 研究目的

生殖医学の発展、とくに体外受精技術の発達と安定化と同時に遺伝学の発展も進み、その融合分野の新たな医療技術として、着床前遺伝子診断（preimplantation genetic diagnosis: PGD）の概念が発生した。PGD は我が国での臨床実施が開始ま

れて以来、実質的にはすでに 5 年が経過し、出生も累積されつつある。

PGD は生殖医療の技術を用い、顕微授精、割球生検、遺伝子診断、長期培養、胚凍結などの先進的技術を必要とする。この技術面での知見や成果について具体的な集積データはこれまでにみられていない。

欧州生殖医学会(ESHRE)の PGD consortium での集計についても各施設ベースでの技術的背景などの詳細データは明らかにされておらず、その知見の共有化はなされていない。また、遺伝学的診断の精度のみならず、生検胚からの妊娠効率や出生までに生じる流産や出生後の成育についても今後の継続的な情報の集積が必要である。加えて単一細胞からの複雑な遺伝子診断の精度や対応に関しても、個々の疾患や事例によって異なることが多く、また、遺伝子病の特徴によって移植可能胚に対する議論がある。また、我が国では倫理面での議論から対象事例は限定的であり、今後の対象を検討するうえでも実態調査が必要である。

本研究は、PGD を実施している主な施設を対象に、わが国における PGD の実施状況をより詳細に調査し、診断技術の標準化を図るとともに、今後 PGD の実施のうえで安全面から不可欠な出生児の長期予後についても調査することを目的とした。

B. 研究方法

昨年度行われた、我が国における PGD の実施施設に対してのアンケートの結果を踏まえ、今後わが国での PGD 実施状況を継続的に把握するため、ESHRE PGD consortium の調査項目に加え、倫理審査やカウンセリ

ング、そして出生児の長期予後についての調査項目を追加し、わが国独自のデータ集積フォーマットを作製することとした。

対象は、日本産科婦人科学会に実施に関する倫理審査申請を行った医療施設およびその他の学会演題等の実績から実施に至っていると考えられる医療施設に協力を求め、これらの協力施設に対して上記のフォーマットファイルを送付し、症例ごとに各項目の入力を依頼する。各症例は PGD 実施施設で連結可能としたうえで、慶應義塾大学で結果を集計することとした。集計のため慶應義塾大学へ送付の際には、匿名化（連結可能匿名化）されたデータとする。

C. 研究結果

平成 22 年度に施行した、PGD 実施施設に対するアンケート調査の結果から、PGD 調査項目を再検討した。ESHRE の PGD consortium の調査項目を網羅するとともに、さらにわが国独自の調査項目として、倫理審査関連情報や児の予後調査項目を追加した。

作製したフォーマットファイルは慶應義塾大学および他施設での試入力により、適宜修正したうえで、実際に運用する予定である。また、今後本研究実施に際しては、慶應義塾大学倫理委員会の認可を得たうえ

で実施の予定である。

D. 考察

PGD は遺伝子医療と連携した新たな生殖医療として開始され、すでに出生児を得るに至っている。昨年度のアナケート調査から、今後 PGD の適応の解釈についての不整合や二段階倫理申請による PGD 実施までの期間の長期化など、わが国における問題点が浮き彫りとなった。また、遺伝学的情報の取り扱いと管理についてはなお不十分な体制の施設が殆どであった。

PGD では診断のための生検などの操作が及ぼす胚への侵襲も懸念される。出生児の予後を長期に亘り調査することは必要不可欠と考えられる。本研究により、PGD 技術の改良の指標としても出生児の予後調査を開始する基盤を形成することが求められる。

E. 結論

生殖医療の新たな展開として開始された PGD に関する幅広い調査が必要である。実際に胚操作や遺伝子診断の技術的問題点、安全性、倫理社会面に発生する問題点、出生児の長期予後の検討などを通じて検証が必要であり、向後に継続的な追跡が求められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

予後調査データベースの構築

研究分担者 梅澤 明弘 （独）国立成育医療研究センター 生殖・細胞医療研究部長

研究要旨：生殖補助医療に対する評価は、医療精度のみならず生まれてくる子供達のフォローアップが社会遺伝学や医療福祉の見地からも重要な意味を持つ。そこで本研究においては、リレーショナルデータベースを用いてデータベースを作成し、架空のデータを設定した上で運用シミュレーションを行い、生殖補助医療によって出生した児に対する長期フォローアップを目的としたデータベースの構築に必要なパラメータ、データベース構造に対する検討を行った。

A. 研究目的

生殖補助医療に対する評価は、生まれてくる子供達のフォローアップが社会遺伝学や医療福祉の見地からも重要な意味を持つ。そこで本研究においては、生殖補助医療によって出生した児に対する長期フォローアップを目的としたデータベースの構築に必要なパラメータ、データベース構造に対する検討を行った。

B. 研究方法

データベース構築に関する具体的な検討として、日本産科婦人科学会 ART オンライン登録システム上の記入項目を参考に、運用パラメータの抽出を行った。実際に運用していく上で、データベース構築の現場にて実地調査を行い、小規模データベースを立ち上げた後に、その運用面における問題点の洗い出しを行った。用いたデータベースプラットフォームはリレーショナル型データベースの MS-Access2003 (Access) を用いた。スタンドアローン型コンピュータを用意し、予後調査（妊娠転帰・新生児・長期予後）のデータベース作成するにあたり管理に必要な人員、およびサーバ等のハードウェアの試験的運用へ向け問題点を抽出する。Access をすでに応用している成育母子コホートの現地調査を行い、コホート研究でのデータベース運用の現況を検証した。

C. 研究結果

現在、長期予後調査の根幹となる唯一のデータベースは日産婦登録データベースのみであり、主に妊娠成立までを網羅したものである。昨年度までの成果により、「①日本産科婦人科学会 ART オンライン登録システムのパラメータから必要項目を抽出した母親情報データベース」以外に、「②母親識別 ID でリレーションされた子どものマスタフォーム」と「③子ども固有 ID でリレーションされた子どもの詳細情報を記載するためのサ

ブフォーム」の必要性が想定される。これらのフォームのうち①は独立して存在しており、②と③はフォーム内フォーム（サブフォーム）の体裁をなすことに成る。それぞれのリレーションキーを明確に設定することで、ひとりひとりの子どもに対するフォローアップが可能となるであろうと想定してきた。今年度は具体的に、妊娠転帰、新生児、長期予後等の項目を年代毎に想定したデータベースと入力インターフェイスを設計し、さらに、長期フォローアップに適したデータベースシステムの選定と運用設計を行い（図 1）、その有用性と問題点を抽出した。母親データと子のデータフェイスを示す（図 2）。リレーショナル型データベースの Access は母親データと子どものデータを関連づけ（リレーション）しやすいが、ウェブデータベースと比較し、画面に表示する項目数に制限や容量の制限（2Gb）などが上げられる。先行する母子コホート研究（成育コホート）でも Access が用いられ、小規模で簡単なアプリケーションの構築が可能などのコホート研究への利点がある。

D. 考察

今回はスタンドアローンコンピュータを用いた擬似データベースを作製したが、この運用方法についての議論が必要不可欠な課題となる。子どもの長期フォローアップに関するパラメータの整合性や実際のデータ入力に至るまでにそこに投入される人員、設備の効率的な運用が必要不可欠となる。既存の母子コホートではフォローアップ時の検診データ等は Excel 管理され、ID 管理がなされている。問題点は、Access データベースと統合できていない。データ管理の人員が不可欠であった。今回提示した擬似データベースを用いて、データベースのトータルマネジメントシステムを構築していくためには、実際の医療現場の意見

を取り入れた上でのブラッシュアップが必要不可欠である。

E. 結論

生殖補助医療に対する評価は、生まれてくる子供達のフォローアップが社会遺伝学や医療福祉の見地から、非常に重要な意義を持つ。これらの情報を取り扱う専門データベースの効率的な運用を行うに当たり、入力パラメータの抽出とブラッシュアップ、実際に運用を行う者の教育訓練を徹底する必要がある(図3)。これらの人件費にかかる費用についてはもっとも継続性が要求される費用であり、国家プロジェクトとしての位置づけを検討する必要がある。

F. 研究発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

入力画面(妊娠～出産)

詳細画面(個別データ)

図2 コホート研究対応 Access データベースの
インターフェイス
母親と子のデータがリレーションされ、ワンク
リックで各種データへ移動できる。

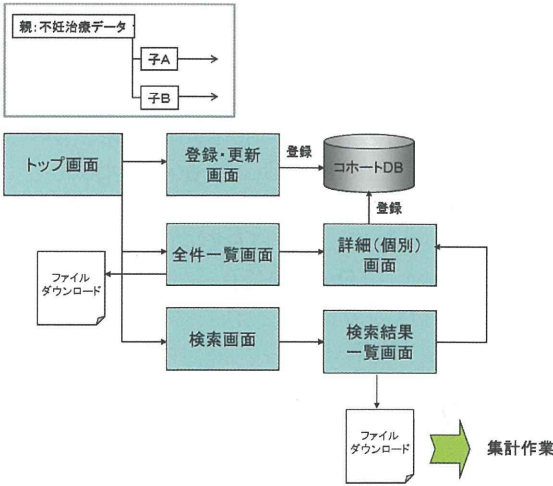


図1 コホート研究対応 Access データベース
概略
母親と子のデータがリレーションでき、一覧
画面からデータ削除やダウンロードが可能で
ある。詳細(個別)画面から編集・更新を実
行できる。

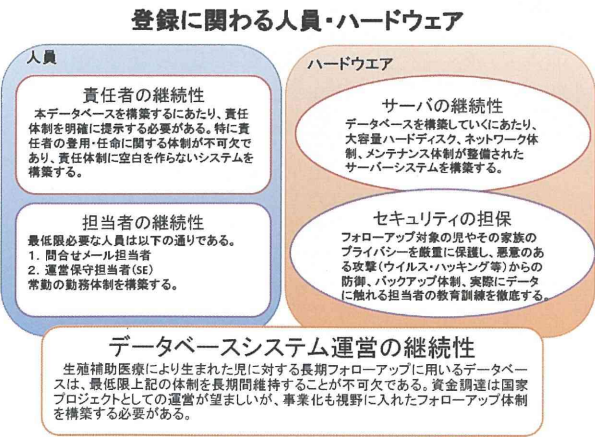


図3 コホート研究のデータベースシステム
有用性と問題点
長期フォローアップに適したデータベース運
用にはシステム(ハードウェア)の問題とと
もにその運営のためのヒューマンパワーも重
要点である。

ART の遺伝的安全性の検証：高齢出産は母性ダイソミーのみならず父性ダイソミー発症の 交絡因子である：第 14 染色体父性ダイソミーにおける分子遺伝学的解析

研究分担者 緒方勤 浜松医科大学 小児科 教授

研究要旨

近年、生殖補助医療（ART）における遺伝的安全性が重要な課題として挙げられている。そして、種々のインプリンティング疾患の発症頻度が、生殖補助医療出生児において、一般集団よりも高いというデータが集積されつつあるが、これらのデータは、単純にその発症頻度を比較したのみであり、生殖補助医療に関連する交絡因子（両親因子や環境因子）を考慮した解析が必要である。これに関して、われわれは、昨年度、代表的インプリンティング疾患である Prader-Willi 症候群（PWS）患者 138 例を対象とする検討により、減数第一分裂時の不分離を介する trisomy rescue タイプの 15 番染色体母性ダイソミー(upd(15)mat)が、高齢出産により有意に増加していることを報告した。

本年度は、第 14 染色体父性ダイソミー(upd(14)pat、一対の染色体を共に父親から受け継ぐ状態)および類似表現型を伴う疾患（upd(14)pat 症候群と命名）において同様の解析を行った。その結果、35 歳以上的高齢出産は、nullisomic oocyte を介する monosomy rescue タイプ（あるいは受精後糸分裂時の不分離により発症するタイプ）の upd(14)pat に集中して認められた。さらに、高齢出産の頻度および出産年齢中央値は、nullisomic oocyte を介する upd(14)pat においてそれ以外の原因で発症する upd(14)pat 症候群よりも有意に高かった。

以上の成果は、高齢出産が、母性ダイソミータイプのみならず父性ダイソミータイプのインプリンティング疾患発症のリスク因子であることを示すものである。そして、生殖補助医療は通常高齢のカップルを対象として実施されているため、今後、生殖補助医療のリスク評価は、このような交絡因子を勘案してなされなければならない。

A. 研究目的

近年、生殖補助医療（ART）における遺伝的安全性が重要な課題として挙げられている。特に、インプリンティング疾患は、その臨床診断が比較的容易であること、および、末梢血を用いた分子遺伝学的解析により原因を特定できることから、生殖補助医療との関連において大きな注目を集めている。そして、種々のインプリンティング疾患の発症頻度が、生殖補助医療出生児において、一般集団よりも高いというデータが集積されつつある。しかし、これらのデータは、単純にその発症頻度を比較したのみであり、生殖補助医療（ART）における遺伝的安全性の評価には、生殖補助医療に関連する両親因子（高齢であることや不妊症の影響など）や環境因子（環境化学物質の影響など）などの交絡因子を考慮することが必須である。

特に、高齢出産は重要な交絡因子である。これは、ART を受けるカップルが通常高齢であること、そして、高齢出産が減数第一分裂時における不分離を生じやすいことから、ダウン症候群などの trisomy 同様、卵の異数性を介するダイソミーの発症リスクになりうることに基づく。

これについて、われわれは、昨年度、代表的インプリンティング疾患である Prader-Willi 症候群 138 例の解析から、減数第一分裂時の不分離により産生

される disomic oocyte を介する第 15 染色体母性ダイソミーが、高齢出産により有意に増加していることを明らかとした。すなわち、Prader-Willi 症候群は、父由来インプリンティング領域の欠失(deletion type)、15 番染色体母性片親性ダイソミー

(upd(15)mat、一対の染色体を共に母親から受け継ぐ状態)、インプリント調節領域のエピ変異や極微小欠失により発症し、さらに、upd(15)mat は、trisomy rescue (TR)、monosomy rescue (MR)、gamete complementation (GC)、post-zygotic mitotic error (PE) により発症する。そして、TR/GC は、減数第一分裂の不分離 (TR/GC[M1]) と減数第二分裂の不分離 (TR/GC[M2]) に起因するものに分類される。われわれは、これらの発症原因の詳細な解析の結果、数第一分裂の不分離に由来する TR/GC[M1]が高齢出産により有意に増加することを世界に先駆けて明らかとした。

本年度は、第 14 染色体父性ダイソミー

(upd(14)pat、一対の染色体を共に父親から受け継ぐ状態)および類似表現型を伴う疾患（upd(14)pat 症候群と命名）において同様の解析を行った。Upd(14)pat 症候群は、特徴的顔貌、疾患特異的な胸郭形成不全、腹壁異常、用水過多、巨大胎盤を伴う疾患で、われわれは、upd(14)pat 症候群が、Prader-Willi 症候群同様、第 14 染色体長腕遠位部の

インプリンティング領域の欠失（deletion type）、upd(14)pat、インプリント調節領域のエピ変異や極微小欠失により発症することを世界で初めて明らかとしている。そして、upd(14)pat は、upd(15)mat 同様、TR、MR、GC、PE により発症し、このうち高齢出産は、減数第一分裂時の不分離により産生される nullisomic oocyte を介する MR と GC に影響すると考えられる（図 1）。本年度は、この可能性について検討した。

B. 研究方法

- 対象：Upd(14)pat 症候群患者 26 例である。全例、正常核型を有する。これは世界中の upd(14)pat 症候群患者の約 80%を占める。
- 分子遺伝学的解析：胎盤におけるインプリンティングセンターとして機能する IG-DMR（differentially methylated region；メチル化可変領域）および個体におけるインプリンティングセンターとして機能する MEG3-DMR のメチル化解析、第 14 染色体上の多数の座位に対するマイクロサテライト解析、IG-DMR と MEG3-DMR にたいする FISH 解析、インプリンティング領域のアレイ CGH 解析を行った。Upd(14)pat の発症原因は、少なくとも 1 個のマイクロサテライト座位がヘテロで存在するとき TR/GC、全てのマイクロサテライト座位がホモで存在するとき MR/PE と分類した。なお、父性ダイソミーでは、母性ダイソミーと異なり、nullisomic oocyte が M1 と M2 の卵子形成時の不分離を鑑別することはできないこと、TR と GC の正確な鑑別は不可能であるが GC は実際にはほとんど存在しないと考えられること、MR と PE の鑑別も困難であるが部分的ホモダイソミーは PE に特異的であることを付記する。

（倫理面への配慮）

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、検体の収集を含めた研究計画については、国立成育医療センター、浜松医科大学および検体収集施設において予め倫理委員会の承認を得ている。検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集した。

C. 研究結果

- 発症原因：26 例中、IG-DMR と MEG3-DMR を含む微小欠失が 3 例、IG-DMR のみの欠失が 1 例、MEG3-DMR のみの欠失が 1 例、TR/GC type-upd(14) pat が 5 例、MR/PE type-upd(14)pat が 11 例、PE 特異的部分的ホモダイソミーが 1 例、エピ変異が 4 例において同定された（図 2）。
- Upd(14)pat 症候群患者の出生時両親年齢：35 歳以上の高齢出産は、MR/PE type-upd(14)pat

に集中して認められた（図 2）。さらに、高齢出産の頻度は、MR/PE type-upd(14)pat で 6/11、それ以外の原因で 2/15 と、MR/PE type-upd(14)pat において有意に高かった（ $P=0.034$ ）。同様に、出産年齢中央値は、MR/PE type-upd(14)pat で 36.0、それ以外の原因で 29.5 と、MR/PE type-upd(14)pat において有意に高かった（ $P=0.045$ ）。

D. 考察

本研究のデータは、第一減数分裂時の不分離を伴い易い高齢出産が MR/PE type-upd(14)pat 発症のリスクファクターであることを示すものである。これは、われわれが昨年度 disomic oocyte を介する TR/GC[M1] type-upd(15)mat が、高齢出産により有意に増加していることに一致するものである（図 1）。なお、母性ダイソミーで発症する Prader-Willi 症候群では、マイクロサテライト解析で動原体近傍がヘテロダイソミーであるかホモダイソミーであるかによって disomic oocyte が第一減数分裂時の不分離と第二減数分裂時の不分離のいずれの時期に形成されたかを識別しえるが、父性ダイソミーで発症する upd(14)pat 症候群では、nullisomic oocyte が第一減数分裂時の不分離と第二減数分裂時の不分離のいずれの時期に形成されたかを鑑別することは不可能である（図 1）。したがって、今回の MR/PE type-upd(14)pat グループには、高齢出産が影響する第一減数分裂時の不分離に起因する upd(14)pat のみならず、高齢出産が影響しない第二減数分裂時の不分離に起因する upd(14)pat や PE による upd(14)pat が含まれていると考えられる。これは、今回の MR/PE type-upd(14)pat グループにおいて、高齢ではない母親が比較的多く認められたこと（図 2）、ならびに Prader-Willi 症候群において TR/GC[M1] type-upd(15)mat グループが全員高齢出産であったこととの差異を説明するものである。

なお、MR/PE type-upd(14)pat は、減数分裂時の不分離のみならず、姉妹染色分体の早期分裂によっても発症しうる。姉妹染色分体の早期分裂は、減数分裂時の不分離と同様に、MR または GC における nullisomic oocyte 形成の原因であり、女性の高齢化がそのリスクファクターであると考えられている。これは、今回のデータの解釈に影響するものではないが、減数分裂時の不分離以外にも nullisomic oocyte 産生を招く発症機序が存在することは付記に値すると思われる。

以上、本研究の成果は、生殖補助医療におけるインプリンティング疾患、特に母性ダイソミータイプのみならず父性ダイソミータイプのインプリンティング疾患、発症を評価する上で重要な示唆を与えるものである。すなわち、生殖補助医療は通常高齢のカップルを対象としているため、その遺伝的安全