

性の検討では、本研究で判明したように、年齢という交絡因子を勘案する必要がある。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。われわれは、現在、このような因子を勘案したうえで、種々のインプリンティング疾患と ART の関連性を解析中である。

E. 結論

本研究成果は、高齢出産が第一減数分裂不分離後の MR を介した 14 番染色体父性片親性ダイソミー発症のリスクファクターであることを示すものである。この成果は、生殖補助医療を受ける母親が通常高齢であることから、今後の生殖補助医療におけるインプリンティング疾患発症の評価において重要な視点を与えるものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Matsubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T*: Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes. *J Hum Genet* 56 (1): 91–93, 2011.
2. Miyazaki O*, Nishimura G, Kagami M, Ogata T: Radiological evaluation of dysmorphic thorax in

paternal uniparental disomy for chromosome 14. *Ped Radiol* 41 (8): 1013–1019, 2011.

3. Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T*: Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors. *J Hum Genet* 56 (8): 566–71, 2011.
4. Nakabayashi K*, Trujillo AM, Tayama C, Camprubi C, Yoshida W, Lapunzina P, Sanchez A, Soejima H, Aburatani H, Nagae G, Ogata T, Hata K, David Monk D: Methylation screening of reciprocal genome-wide UPDs identifies novel human specific imprinted genes. *Hum Mol Genet* 20 (16): 3188–97, 2011.
5. Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T*: Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype. *Eur J Hum Genet* (accepted).
6. Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsubara K, Matsuoka K, Hasegawa T, Dobashi K, Ogata T*: Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta. *Am J Med Genet A* (accepted).

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

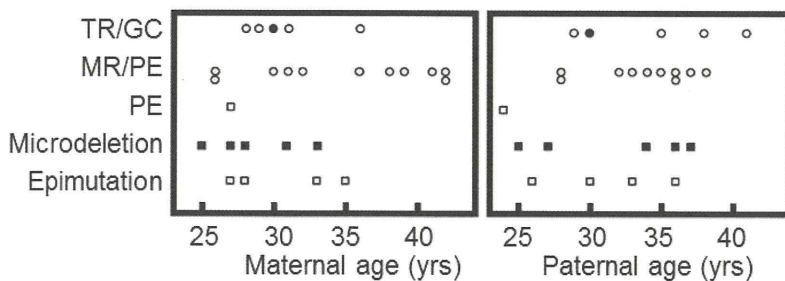
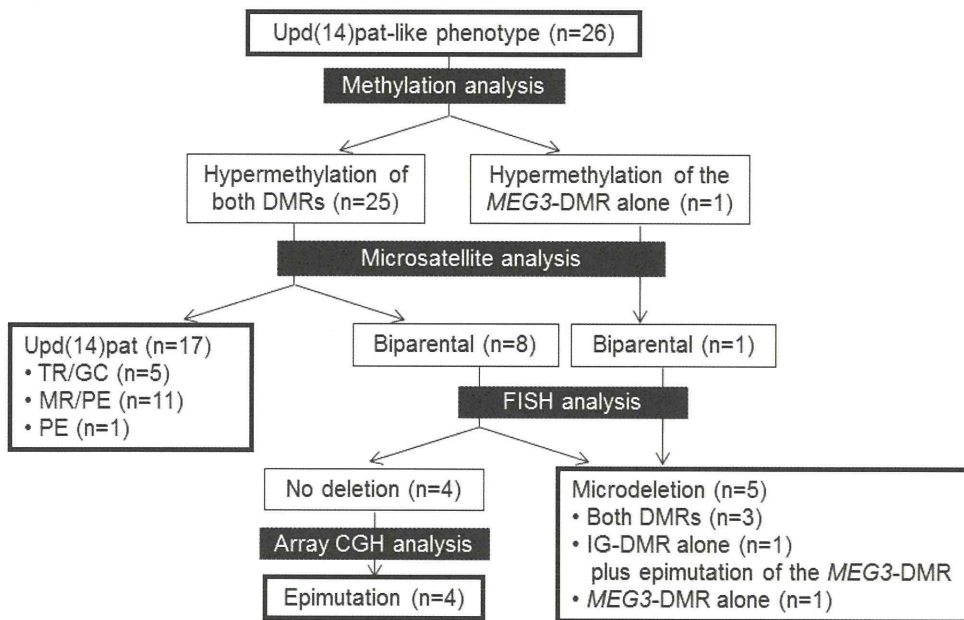
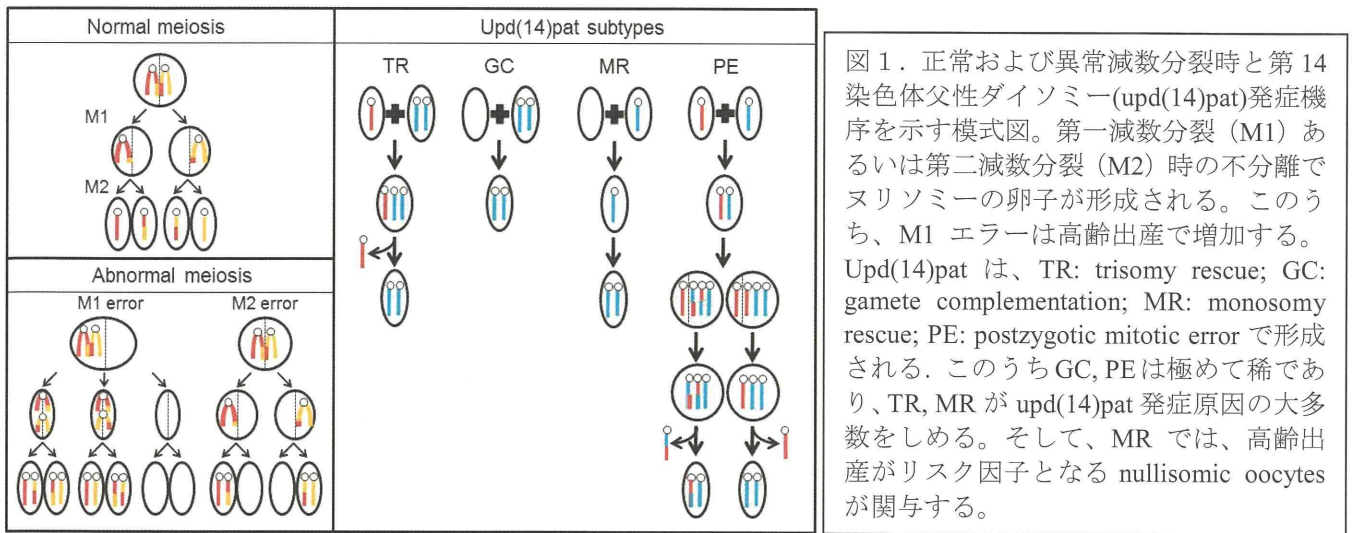


図2. 第14染色体父性ダイソミー症候群患者26例における発症原因の分類(上)と出生時両親年齢の分布(下)。

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

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

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
Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Matsubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T	Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes.	J Hum Genet	56(1)	91-93	2011
Miyazaki O*, Nishimura G, Kagami M, Ogata T	Radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy for chromosome 14.	Ped Radiol	41 (8)	1013-1019	2011
Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T*	Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors.	J Hum Genet	56 (8)	566-71	2011
Nakabayashi K*, Trujillo AM, Tayama C, Camprubi C, Yoshida W, Lapunzina P, Sanchez A, Soejima H, Aburatani H, Nagae G, Ogata T, Hata K, David Monk D	Methylation screening of reciprocal genome-wide UPDs identifies novel human specific imprinted genes.	Hum Mol Genet	20 (16)	3188-97	2011
Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T*	Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype.	Eur J Hum Genet	(accepted)		
Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsubara K, Matsuoka K, Hasegawa T, Dobashi K, Ogata T*	Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta.	Am J Med Genet A	(accepted)		

吉村先生

業績はインプリンティング関連だけにしました。2011年の全業績は以下の通りです。

1. Inoue H*, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K: Identification and functional analysis of novel human growth hormone-releasing hormone receptor (*GHRHR*) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *Clin Endocrinol* 74 (2): 223–233, 2011 (IF = 3.201)
2. Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Matsubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T*: Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes. *J Hum Genet* 56 (1): 91–93, 2011. (IF = 2.547)
3. Inoue H*, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K: Identification and functional analysis of novel human growth hormone secretagogue receptor (*GHSR*) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (2): E373–378, 2011. (IF = 6.202)
4. Fukami M, Muroya K, Miyake T, Iso M, Yokoi H, Suzuki Y, Tsubouchi K, Nakagomi Y, Kikuchi N, Horikawa R, Ogata T*: *GATA3* abnormalities in six patients with HDR syndrome. *Endocr J* 58 (2): 117–121, 2011.
5. Dateki S, Fukami M, Tanaka Y, Sasaki G, Moriuchi H, Ogata T*: Identification of chromosome 15q terminal deletion with telomere sequences and its bearing on genotype-phenotype analysis. *Endocr J* 58 (3): 155–159, 2011
6. Brandão MP, Costa EM, Fukami M, Gerdulo M, Pereira NP, Domenice S, Ogata T, Mendonca BB. MAMLD1 (Mastermind-Like Domain Containing 1) Homozygous Gain-of-Function Missense Mutation Causing 46,XX Disorder of Sex Development in a Virilized Female. *Adv Exp Med Biol* 707 (10):129–31, 2011.
7. Miyazaki O*, Nishimura G, Kagami M, Ogata T: Radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy for chromosome 14. *Ped Radiol* 41 (8): 1013–1019, 2011.
8. Fukami, Shozu M, Soneda S, Kato F, Inagaki A, Takagi H, Hanaki K, Kanzaki S, Ohyama K, Sano T, Nishigaki T, Yokoya S, Binder G, Horikawa R, Ogata T*: Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain-of-function of *CYP19A1* and assessment of phenotypic determinants. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (6): E1035–1043, 2011.
9. Ogata T*, Matsubara K: Steroid 5 α -reductase-2 deficiency and fertility. *Fertil Steril* 95 (7): e46.
10. Nakamura M, Fukami M, Sugawa F, Miyado M, Nonomura K, Ogata T*: *Mamld1* knockdown reduces testosterone production and *Cyp17a1* expression in mouse Leydig tumor cells. *PLoS ONE* 6 (4): e19123, 2011.
11. Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T*: Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors. *J Hum Genet* 56 (8): 566–71, 2011.
12. Nakabayashi K*, Trujillo AM, Tayama C, Camprubi C, Yoshida W, Lapunzina P, Sanchez A, Soejima H, Aburatani H, Nagae G, Ogata T, Hata K, David Monk D: Methylation screening of reciprocal genome-wide UPDs identifies novel human specific imprinted genes. *Hum Mol Genet* 20 (16): 3188–97, 2011.
13. Inoue H, Sakamoto Y, Kangawa N, Kimura C, Ogata T, Fujieda K, Qian, ZR, Sano T, Itakura M. Analysis of expression and structure of the rat GH secretagogue/ghrelin receptor (*Ghsr*) gene: roles of epigenetic modifications in transcriptional regulation. *Mol Cell Endocrinol* 345: 1–15, 2011.
14. Soneda S, Yazawa T, Fukami M*, Adachi M, Mizota M, Fujieda K, Miyamoto K, Ogata T: Proximal promoter of the cytochrome P450 oxidoreductase gene: identification of microdeletions involving the untranslated exon 1 and critical function of the SP1 binding site. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (11): E1881–1887, 2011.
15. Ishizuka B, Okamoto N, Hamada N, Sugishita Y, Saito J, Takahashi N, Ogata T, Itoh MT. Number of CGG repeats in the FMR1 gene of Japanese patients with primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 96 (5): 1170–1174, 2011.
16. Ayabe T, Ishizuka B, Maruyama T, Uchida H, Yoshimura Y, Yoshida R, Fukami M, Nagai T, Ogata T*: Association of primary ovarian insufficiency with a specific HLA haplotype (A*24:02-C*03:03-B*35:01) in Japanese patients. *Sex Dev* 5 (5): 235–240, 2011.

17. Kalfa N, Cassorla F, Audran F, Abdennabi OI, Philibert P, Bérout C, Guys JM, Reynaud R, Alessandrini P, Wagner K, Bréaud J, Valla JS, Morisson Lacombe G, Daures JP, Baskin L, Fukami M, Ogata T, Sultan C: Polymorphisms of MAMLD1 gene in hypospadias. *J Pediatr Urol* 7 (6): 585–591, 2011.
18. Inoue H, Mukai T, Sakamoto Y, Kimura C, Kangawa N, Itakura M, Ogata T, Ito Y, Fujieda K: Identification of a novel mutation in the exon 2 splice donor site of the POU1F1/PIT-1 gene in Japanese identical twins with mild combined pituitary hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 76 (1): 78–87, 2012.
19. Sugihara S*, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Takemoto K, Kikuchi N, Takubo N, Tsubouchi K, Horikawa R, Kobayashi K, Kasahara Y, Kikuchi T, Koike A, Mochizuki T, Minamitani K, Takaya R, Mochizuki H, Nishii A, Yokota I, Kizaki Y, Mori T, Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya S, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Genetic characteristics on HLA-cass II and class I among Japanese type 1A and type 1B diabetic children and their families. *Pediatr Diabetes* (in press).
20. Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T*: Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype. *Eur J Hum Genet* (accepted).
21. Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsubara K, Matsuoka K, Hasegawa T, Dobashi K, Ogata T*: Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta. *Am J Med Genet A* (accepted).
22. Stoppa-Vaucher S, Ayabe T, Paquette J, Patey N, Francoeur D, Vuissoz J-M, Deladoëy J, Samuels ME, Ogata T, Deal CL*: 46, XY gonadal dysgenesis: new SRY point mutation in two siblings with paternal germ line mosaicism. *Clin Genet* (in press).
23. Abe Y, Aoki Y*, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y: Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan. *Am J Med Genet A* (accepted).
24. Kalfa N, Cassorla F, Abdennabi IO, Audran F, Philibert P, Daures JP, Baskin L, Fukami M, Ogata T, Sultan C*: Exonic polymorphisms of MAMLD1 (CXorf6) are associated with hypospadias. *J Urol* (accepted).
25. Koyama Y*, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, Ogata T, Hasegawa T, Murata M: Two-step biochemical differential diagnosis of classical 21-hydroxylase deficiency and cytochrome P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants using uUrinary Pregnenetriolone / Tetrahydrocortisone Ratio and 11 β -hydroxyandrosterone by Gas chromatography - mass spectrometry. *Clin Chem* (accepted).
26. Sekii K*, Ishikawa T, Ogata T, Itoh H, Iwashima S: Association between fetal myocardial tissue Doppler indices before birth and gestational age-specific birth weight in low-risk term pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* (accepted).
27. Kalfa N, Fukami M, Philibert P, Audran F, Pienkowski C, Weill G, Pinto C, Manouvrier S, Polak M, Ogata T, C Sultan C*: Screening of MAMLD1 mutations in 70 children with 46,XY DSD: Identification and functional analysis of 2 new mutations. *PLoS ONE* (accepted).
28. Fukami M*, Tsuchiya T, Takada S, Kanbara A, Asahara H, Igarashi A, Kamiyama Y, Nishimura G, Ogata T: Heterozygous cryptic deletion in the SOX9 5' region in a patient with Pierre Robin sequence and hypoplastic left scapula. *Am J Med Genet A* (accepted).

ART の品質管理と次世代への影響の検証に関する研究

研究分担者 東北大学大学院医学系研究科 教授 有馬 隆博

研究要旨

生殖医療の発展に伴い、我が国では年間10万人以上の夫婦が、体外授精などの生殖補助医療（ART）を受けて、年間約2万人の児が出生している。しかしARTは配偶子を操作するため、エピジェネティックな異常（ゲノムインプリンティングの異常）を起し、先天性疾患や悪性腫瘍、性格や行動異常を引き起こす可能性があり、不安視されている。米国などの先進諸国では、先天性ゲノムインプリンティング異常症の発症頻度が、ART出生児では一般出生児の6から10倍に増加していると報告している。また、インプリンティングを受ける遺伝子のメチル化異常の報告も多数みられる。昨年度の全国調査で、先天性ゲノムインプリンティング異常症：Beckwith-Wiedemann 症候群（BWS）、Angelman 症候群（AS）、Prader-Willi 症候群（PWS）、Silver-Russell 症候群（SRS）、新生児一過性糖尿病（TNDM）のうち、SRSとBWSはARTとの関連が強いことを報告した。しかし、どのような不妊治療が影響を及ぼすのか、そのリスク要因について、全くわかっていない。今回の解析では、全てのヒトメチル化インプリント領域を同定し、ARTにより発症したインプリンティング異常症の患者について、全領域のメチル化インプリントの分子機構について解析し、異常のパターン分析を行った。その結果、ART出生児では、（1）複数のインプリント領域の異常を示す（2）精子型と卵子型DMRの両方に異常を示す（3）高メチル化と低メチル化のメチル化異常を示す（4）メチル化異常の程度は、モザイク型であるという特徴を示した。症例数が少ないため、正確な評価はできないが、これらの結果から、ARTにより発症したインプリンティング異常症（SRSとBWS）の場合は、受精以降のメチル化の維持に原因が多いと推測される。つまり、受精以降のプロセス（受精卵培養、凍結胚操作など）で、異常が起こり、疾患発症を導いた可能性が推察された。しかし、ARTにより発症したインプリント異常症と自然に発症した場合と比較し、その臨床症状に決定的な差はみられなかった。ARTと先天性ゲノムインプリンティング異常症との関連性については、早急に実態を把握し、適切な対応をとる必要性があり、次世代社会の最重要な課題であると改めて認識した。

研究協力者

樋浦 仁（東北大学大学院医学系研究科）
岡江 寛明（東北大学大学院医学系研究科）
宮内 尚子（東北大学大学院医学系研究科）
佐藤 英美（東北大学大学院医学系研究科）

A. 研究目的

生殖補助医療（ART）の普及により、特定のゲノムインプリンティング異常疾患の発生頻度の増加が世界中で注目されている。ARTが、ゲノムインプリンティングが確立する時期の配偶子を操作する事が原因であると推察されているためである。先天性ゲノムインプリンティング異常症には、以下の疾患が含ま

る。Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS)、Angelman 症候群 (AS)、Prader-Willi 症候群 (PWS)、Silver-Russell 症候群 (SRS)。これら疾患は、いずれも数万人に 1 人で非常に稀な疾患である。疾患の発症機序として、責任領域の片親性欠失、変異、重複、メチル化異常が確認されているが原因不明の症例も少なくない。また、影響を受ける遺伝子により、その病態や重症度は多彩である。早期の適切な対応により、生涯長期ケアが必要となる症例が多い点も共通の特徴である。しかし、これまでに ART により発症した症例の特徴について報告されていない。そこで、我々は、1) 患者情報と患者検体を用い、遺伝子型と臨床型の関連を明らかにする。特に、DNA メチル化に着目し、異常の頻度、程度、影響を受けやすい遺伝子領域を同定する。2) ART 治療法やメチル化異常との関連について実態を把握し、リスク要因について評価する事を目的とした。

B. 研究方法

(1) 疾患の責任メチル化インプリントの解析：

先天性ゲノムインプリンティング異常症患者の頬粘膜細胞あるいは血液から DNA を抽出し、責任インプリント遺伝子領域のメチル化解析を行った。これには、DNA 多型を含めた Bisulphite PCR Sequence 法を用い、正確に評価した。また、結果については、各医療機関の主治医に郵送で報告した。

(2) ヒトインプリント領域の網羅的解析：

マウスで報告されている全てのインプリント領域情報をもとに、ヒトインプリント領域の検索を行い、PCR プライマーを設計した。この際、DNA 多型を含むようにし、条件検討を行った。(1) でメチル化異常 (エピゲノム変異) を示した症例のうち、ART と非 ART の症例について、その発症機序をメチル化異常のパターンを比較する事を目的に、網羅的にメチル化インプリント状態について解析した。また、それぞれの症例毎に、リスク要因についても検討した。

(倫理面への配慮)

患者検体を用いる研究：ヘルシンキ宣言 (エジンバラ改訂)、臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省) に従い、本研究を実施。東北大学医学部倫理委員会より、

研究プロトコールの承諾を得た。研究対象者の登録にあたっては、機密保護に十分に配慮した。すなわち研究対象者の同定や照会は研究登録番号、症例イニシャル、生年月日を用いて行うこととし、直接患者を識別できる情報は事務局のデータベースには登録していない。また、本研究に係わる臨床記録、検査データ、同意に関する記録など医療機関において作成されたものについては保管責任者が鍵のかかるキャビネットに保管。その保管期間は本研究終了時までとし、その後廃棄予定。

組換え DNA 実験：全ての実験について、遺伝子組み換え実験および動物実験の承認を得ている。参加者は遺伝子組換え実験の教育訓練をうけ「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に基づき、実験拡散防止措置確認を行っている。

C. 研究結果

メチル化インプリントの異常 (エピゲノム変異) 症例に着目した。これまでの報告では、ART と関連するインプリント異常症の発症原因が圧倒的にエピ変異の頻度が高いからである。また、これまでに収集したサンプルも合わせ、ART を受けた疾患患者 (SRS:5 名、BWS:1 名)、自然発症の患者 (SRS:10 名、BWS:6 名) について解析した。

(1) ヒトインプリント領域の同定：

ヒト精子、血液 DNA を用いて、全てのメチル化インプリント領域を同定した。また、DNA 多型を含む Bisulphite PCR Sequence 法の条件検討を行った。

(2) 疾患患者のインプリント遺伝子の DNA メチル化の解析と ART との関連：

DNA 多型を含む Bisulphite PCR Sequence 法を用いて、ヒトメチル化インプリント領域の DNA メチル化の解析を正確に行い、メチル化異常のパターンについて分析し、発症機序を推測した。また、インプリントを受けない領域に関して、2 領域についても同様の解析を行った。

SRS の場合、ART 治療を受けた患者では、6 例中 5 例において、複数のインプリント領域で異常を認めた。これらの症例は全例、精子型と卵子型 DMR の両方に

異常を認めた。また、同一症例で、高メチル化と低メチル化を示し、またその程度は、完全型ではなく、モザイク型を示す事が特徴にみられた。

BWSは1例しかART後の症例は解析出来なかったが、SRSの場合と同様の傾向が見られた(図1)。

一方、非ART群においては、SRSでは10例中3例、BWSでは6例中わずか1例に複数領域にメチル化異常を示すことが判明した。

(3) 臨床症状の比較：

メチル化解析を行った症例について、ART群と非ART群で臨床症状について比較した。その結果は、特徴的に差はみられなかったが、解析を行っていない症例を併せて分析した場合、ART症例では疾患毎にいくつかの臨床症状に特徴が認められた(表1)。

D. 考察

(1) ARTにより発症したインプリント異常症の分子機構の解明：

これまでの先天性ゲノムインプリンティング病におけるDNAメチル化の解析により、ARTとの関連が示されたインプリント異常症は、SRSとBWSで、いずれもDNAメチル化の異常を原因とする(エピゲノム変異)の症例が多く、ART出生児においてもエピゲノム変異の症例が多い傾向にあった。このメチル化異常がART出生児の場合、どのような分子機構を原因として起こっているのか、つまり発症時期を特定し、そのリスク要因を同定する事を試みた。その結果、ART出生児の特徴としては、(1)責任領域以外の複数のインプリント領域で異常を認めた(2)同一症例で、精子型と卵子型DMRの両方に異常を認めた(3)

A.SRS

Case	ART	Abnormal methylation				
1	IVF-ET	H19 Hypomethylated (mosaic)	PEG1 Hypermethylated	PEG10 Hypermethylated (mosaic)	GRB10 Hypermethylated	ZNF597 Hypomethylated
2	IVF-ET	H19 Hypomethylated (mosaic)				
3	IVF-ET	H19 Hypomethylated (mosaic)	PEG1 Hypermethylated (mosaic)			
4	IVF-ET	H19 Hypomethylated	GRB10 Hypermethylated			
5	IVF-ET	H19 Hypomethylated (mosaic)	INPP5F Hypermethylated			
6	-	H19 Hypomethylated				
7	-	H19 Hypomethylated (mosaic)	ZNF597 Hypermethylated (mosaic)	ZNF331 Hypomethylated (mosaic)		
8	-	H19 Hypomethylated				
9	-	H19 Hypomethylated (mosaic)				
10	-	H19 Hypomethylated				
11	-	H19 Hypomethylated (mosaic)	PEG1 Hypermethylated			
12	-	H19 Hypomethylated				
13	-	H19 Hypomethylated (mosaic)	FAM50B Hypomethylated			
14	-	H19 Hypomethylated				
15	-	H19 Hypomethylated				

B.BWS

Case	ART	Abnormal methylation			
1	IVF-ET	LIT1 Hypomethylated	ZDBF2 Hypermethylated	PEG1 Hypermethylated	NESPAS Hypomethylated (mosaic)
2	-	LIT1 Hypomethylated			
3	-	LIT1 Hypomethylated			
4	-	LIT1 Hypomethylated			
5	-	LIT1 Hypomethylated			
6	-	LIT1 Hypomethylated	ZDBF2 Hypomethylated	ZNF331 Hypomethylated (mosaic)	
7	-	LIT1 Hypomethylated			

図1 ART出生罹患児のメチル化異常

表 1 ART 出生罹患児の臨床症状の特徴

BWS

	耳介の溝		眼間開離		巨舌症		ギョロ眼		咬合障害		臍ヘルニア		半身肥大症		停留瘻丸	
全体	48/89	53.9	19/89	21.3	81/89	91	24/89	27.0	7/89	7.9	67/89	75.3	22/89	24.7	12/89	13.5
非ART	44/89	49.4	18/89	20.2	74/89	83.1	21/89	23.6	7/89	7.9	61/89	68.5	20/89	22.5	11/89	12.4
ART	4/7	57.1	1/7	14.3	7/7	100	3/7	42.9	0/7	0.0	6/7	85.7	2/7	28.6	1/7	14.3
	腎腫大		肝腫大													
全体	20/89	22.5	8/89	9.0												
非ART	18/89	20.2	7/89	7.9												
ART	2/7	28.6	1/7	14.3												

AS

	精神発達遅滞		難治性てんかん		色白		不眠症		小頭症		発語障害		下顎突出		操り人形様の歩行	
全体	133/146	91	69/146	47.2	101/146	69.1	65/146	44.5	54/146	36.9	129/146	88.3	91/146	62.3	71/146	48.6
非ART	133/146	91	68/146	46.5	101/146	69.1	64/146	43.8	53/146	36.3	127/146	86.9	89/146	60.9	69/146	47.2
ART	0/2	0	1/2	50.0	0/2	0	1/2	50.0	1/2	50.0	2/2	100.0	2/2	100.0	2/2	100.0

PWS

	筋緊張低下		過食症		色白		精神発達遅滞		低身長		性器低形成		哺乳不良		
全体	259/297	87.2	155/297	52.1	215/297	72.3	249/297	84.0	186/297	62.6	125/297	42	236/297	79.4	
非ART	256/297	86.1	153/297	51.5	211/297	71.0	245/297	82.0	183/297	61.6	124/297	41.7	232/297	78.1	
ART	3/7	42.9	2/7	28.6	4/7	57.1	4/7	57.1	3/7	42.9	1/7	14.3	4/7	57.1	
	停留瘻丸		小さな手足		特異な顔貌		魚様の三角の口								
全体	100/297	33.6	207/297	69.6	238/297	80.1	192/297	64.4							
非ART	99/297	33.3	204/297	68.6	234/297	78.7	188/297	63.2							
ART	1/7	14.3	3/7	42.9	4/7	57.1	4/7	57.1							

SRS

	身体非対称		成長障害		発汗		低身長		精神発達遅滞		指の奇形		相対的大頭を伴う逆三角形の特異的顔貌	
全体	37/54	68.5	53/54	98.1	11/54	20.3	54/54	100	17/54	31.4	29/54	53.7	54/54	100
非ART	30/54	55.5	49/54	90.7	10/54	18.5	50/54	92.5	17/54	31.4	26/54	48.1	51/54	94.4
ART	7/7	100	4/7	57.1	1/7	14.3	4/7	57.1	0/7	0.0	3/7	42.9	4/7	57.1

同一症例で、高メチル化と低メチル化を示す症例が多い(4)メチル化異常の程度は、完全型ではなく、モザイク型を示す症例が多く見られた。症例数が少ないため、正確な評価はできないが、これらの結果から、ARTにより発症したインプリント異常症の場合は、受精以降のメチル化の維持に原因があると推測される。また、非インプリント遺伝子では、全く影響を受けていない。このことから、ゲノム全体では影響を受けず、インプリント遺伝子特有の現象で、インプリント遺伝子領域は影響を受けやすい事が示唆された。

(2) ARTにより発症したインプリント異常症の臨床症状:

ART群と非ART群で、臨床症状に決定的な有意差はみられなかった。しかし、複数のインプリント領域でメチル化異常がみられる事から、臨床症状は多彩になる事が予想される。また、最近ART出生児でSRSやBWSに類似する疾患の報告、全く新しい症候群の報告がみられる。これら疾患では、これまで解析されていないが、我々が全てのインプリント領域について解析する必要があると考える。

E. 結論

ARTにより発症したインプリント異常症の分子機構について異常のパターン分析に、共通の特徴的なパターンが見られ、ARTにより発症したインプリント異常症の場合は、受精以降のメチル化の維持に原因があると推測される。つまり、受精以降のプロセス(受精卵培養、凍結胚操作など)に注意を払わなければならないと考えられる。しかし、症例数が少ないため、正確な評価はできないため、今後も症例の収集が必要である。また、今後は、エピゲノム異常を示す症例の発症機序の解明、原因不明例の遺伝子検索、特にnon-coding RNAの機能に着目して行く予定である。そのため、網羅的メチル化解析と次世代シーケンサーによる遺伝子配列を決定する計画である。今後は、ART操作毎に安全性について、モニタリングを続けなければならない。同時に、臨床現場で測定可能となる診断装置の開発が早急に必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

未だ正確には評価できないが、ARTにより発症したインプリント異常症の場合は、受精以降のメチル化の維持に原因があると推測される。つまり、受精以降のプロセス(受精卵培養、凍結胚操作など)に注意を

払わなければならないと考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe T, Tomizawa S, Mitsuya K, Totoki Y, Yamamoto Y, Kuramochi-Miyagawa S, Iida N, Hoki Y, Murphy P.J, Toyoda A, Gotoh K, Hiura H, **Arima T**, Fujiyama A, Sado T, Shibata T, Nakano T, Lin H, Ichiyanagi K, Soloway P.D. & Sasaki H. Role for piRNAs and non-coding RNA in de novo DNA methylation of the imprinted mouse *Rasgrfl* locus. **Science**. 332: 848-852.2011.
2. Sato A, Hiura H, Okae H, Miyauchi N, Abe Y, Utsunomiya T, Yaegashi N, **Arima T**. Assessing loss of imprint methylation in sperm from subfertile men using novel methylation PCR-Luminex analysis. **Fertility and Sterility**. 95: 129-34 2011.
3. Maeda T, Oyama J, Higuchi Y, Nishiyama Y, Kudo Y, Yamori Y, Nakazono T, **Arima T**, Mimori K, Makino N. The physical ability of Japanese female elderly with cerebrovascular disease correlates to the telomere length and subtelomeric methylation status in their peripheral blood leukocytes. **Gerontology**. 57:137-43. 2011.
4. Maeda T, Oyama J, Sasaki M, **Arima T**, Makino N. The correlation between the clinical laboratory data and the telomere length in peripheral blood leukocytes of Japanese female patients with hypertension. **The Journal of Nutrition, Health and Aging (JNHA)**. 15:240-4. 2011.
5. Maeda T, Oyama J, Sasaki M, Nishiyama Y, Kudo Y, Yamori T, Nakazono T, **Arima T**, Makino N. The physical ability of elderly female Japanese patients with cerebrovascular disease correlates with the telomere length in their peripheral blood leukocytes. **Aging Clinical and Experimental Research**. 57: 137-43 2011.
6. Okae H, Hiura H, Nishida Y, Funayama R, Tanaka S, Chiba H, Yaegashi N, Nakayama K, Sasaki H, **Arima T**. Re-investigation and RNA sequencing-based identification of genes with placenta-specific imprinted expression. **Human Molecular Genetics** 21:548-52.2011
7. Hiura H, Okae H, Kobayashi H, Miyauchi N, Sato F, Sato A, Suzuki F, Nagase S, Junichi Sugawara J, Nakai K, Yaegashi N, **Arima T**. High-throughput detection of imprint methylation errors in the ovarian cancer by the bisulphite PCR-Luminex method. **BMC Medical Genomics** (in press).
8. **Arima T**, Okae H, Hiura H, Miyauchi N, Sato F, Sato

A,Hayashi C. Aberrant DNA methylation of imprinted loci in male and female germ cells of infertile couples. **INTECH** (in press).

9. Sakurai M, Ohtake J, Ishikawa T, Tanemura K, Hoshino Y, **Arima T**, Sato E. Distribution and Y397 phosphorylation of focal adhesion kinase on follicular development in the mouse ovary. **Cell and Tissue Research** (in press).
10. 有馬隆博, 樋浦仁, 岡江寛明, 佐藤晶子, 宮内尚子, 阿部千鶴, 林千賀. 「ARTにおけるエピジェネティクス異常」産婦人科の実際. 金原出版株式会社, 741-750, 2011
11. 有馬隆博, 樋浦仁, 岡江寛明, 佐藤晶子, 宮内尚子. 「ヒト卵子・精子・胚のエピジェネティクス」卵子学. 京都大学学術出版会, 122-131, 2011
12. 有馬隆博, 樋浦仁, 岡江寛明, 佐藤晶子, 宮内尚子. 「母子の健康と環境影響」助産雑誌. 医学書院, 62, 11, 2011
13. 有馬隆博, 樋浦仁, 岡江寛明, 宮内尚子, 佐藤英美. 「ゲノムインプリンティングと発がん」癌と化学療法. 癌と化学療法社, 1745-1749, 2011
14. 有馬隆博. 「トピックス」日本生殖内分泌学会雑誌 **Japanese Journal of Reproductive Endocrinology** NO.17 2012 印刷中

2. 学会発表

1. 第9回統合産婦人科研究合同セミナー「エコチルについて」有馬隆博 2011.2.19 仙台
2. 第6回日本生殖再生医学学会「ARTにおけるエピジェネティック機構」有馬隆博 2011.3.13 東京
3. 第28回日本医学会総会「生殖補助医療とインプリンティング異常」有馬隆博 2011.4.8 東京
4. 第96回東北医学会総会「ゲノムインプリンティングとヒト疾患」有馬隆博 2011.5.20 仙台
5. 第4回生殖系列の世代サイクルとエピゲノムネットワーク会「胎盤特異的インプリント遺伝子の役割」有馬隆博 2011.11.18 大阪
6. 熊本大学発生発生医学研究所セミナー「胎盤形成とゲノムインプリンティング」有馬隆博 2012.2.10 熊本

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

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
有馬隆博	ヒト卵子・精子・胚のエピジェティクス	森崇英	卵子学	京都大学学術出版会	京都	2011	122-131

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
有馬隆博	ARTにおけるエピジェティクス異常	産婦人科の実際	60	741-750	2011
有馬隆博	母子の健康と環境影響	助産雑誌	65	1000	2011
有馬隆博	ゲノムインプリンティングと発がん	癌と化学療法	38	1745-1749	2011

(作成上の留意事項)

1. 「研究成果の刊行に関する一覧表」に記入した書籍又は雑誌は、その刊行物又は別刷り一部を添付すること。
2. 研究報告書（当該報告書に含まれる文献等を含む。以下本留意事項において同じ。）は、国立国会図書館及び厚生労働省図書館並びに国立保健医療科学院ホームページにおいて公表されるものであること。研究者等は当該報告書を提出した時点で、公表について承諾したものとすること。
3. 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。各項目の記入量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして差し支えない。

分担研究報告書

ART出生児の品質管理・生殖医療の新たな枠組み構築
～非配偶者間人工授精における告知と出自を知る権利に関する研究～

研究分担者

久慈直昭（慶應義塾大学医学部産婦人科）

研究協力者

国際医療福祉大学 小田原保健医療学部 清水清美

桜美林大学 加齢発達研究所 仙波由加里

慶應義塾大学病院産婦人科 安藤浩子 江原明子 坂中弘江

研究要旨：非配偶者間人工授精治療（以下 AID）に於いて、生まれた子どもに提供精子で出生した事実を伝えるべきか、子どもが自己の出自を知る権利を尊重すべきか、という問題が世界中で議論されている。そこで1）我が国で告知を考えている夫婦の割合はどの程度で、増加する傾向にあるのか、2）出自を知る権利を認めている国でどのような経験がえられているのか、を調査した。我が国で最近 AID 治療を受けようと考えている夫婦のうち、約 15%が積極的に告知を考えており、告知をしないと決めている夫婦は約 50%であった。また、子どもの自己の出自を知る権利を認めている国における研究から、AID で生まれた子どもの出自を知る権利に対する考え方が結婚や挙児を契機に変化する可能性があること、知りたい情報は提供者のことばかりではなく異母兄弟姉妹にも拡がること、そして実際に提供者と生まれた子ども、またその家族、あるいは同じ提供者から生まれた子ども同士が互いに交流関係を築く場合、交流するためのルールをつくる必要があると考えられた。

A. 研究の目的

精子提供治療、あるいは非配偶者間人工授精（Artificial Insemination with Donor's Semen、以下 AID）は、無精子症男性を夫とする夫婦にとって、子どもを持たない人生を選択する、養子を選択する、とともに、現在考えられるもう一つの選択肢となっている。さらに AID は、このような夫婦にとって少なくとも配偶者の一人との遺伝的つながりを持つ子供を得ることができる、唯一の治療でもある。

AID に使用される精液は、現在我が国において匿名の提供者から得る¹、とされている。このシステムは、夫婦が子どもに AID で生まれた事実を告げる（告知）ケースがほとんどなかった時代には、親は自分たちの嫡出子として子どもを育て、また子どもは AID で生まれた事実を知らないために問題が表面化することが少なかった。

しかし、最近になって、様々な理由によって AID で生まれた事実を知り、提供者の情報を求め

る権利（出自を知る権利）を訴える子どもたちが我が国でも現れてきた。このような状況は我が国だけではなく、AID 治療を認めている多くの国々でも起きており、いくつかの国々では出自を知る権利を求めて法的な訴えを起こすケースも出てきている。

子どもたちにとって提供者の情報は自己のアイデンティティ確立に重要であるとともに、遺伝情報の取得、近親婚の回避という医学的な理由からも重要である。さらに、AID で生まれた事実を幼児の頃から親にきちんと告知を受けて知っている子どもたちにおいても、提供者の情報を求めていることは注目に値する。

一方海外各国では、最近になって出自を知る権利を認める・認めないにかかわらず、子どもに AID で生まれた事実を告知することを勧める風潮が広まっている。我が国においても、AID で生まれた子どもたちの声がインターネットや AID に関するクライアント（無精子症夫婦）向けの勉

強会等で AID を考えている夫婦に情報として届くようになってから、告知を積極的に考える夫婦が増加する傾向にあると考えられる。告知をする親が増えれば、それだけ AID で生まれた事実を知る子どもは多くなり、ひいては出自を知る権利への要求も大きくなっていく可能性が高い。

出自を知る権利を認める(すなわち精子提供を非匿名で行う)ことへの懸念は我が国ばかりではなく海外でも根強いが、その第一の理由は、提供者と子どもが出会ったときにどのような事態が起きるのが未知数であることにある。しかし、すでに海外では 1980 年代後半から出自を知る権利を認めている国や州があり、非匿名性のもとで生まれた子供たちがすでに成年に達して、提供者とカウンセラーを介して出会うケースが出てきている。これらのケースにおいて、実際にどのようなことが起こっているのか、また両者が出会うに当たっての問題点やそのための留意点などは、出自を知る権利を認めるか、認めないかを考える上でもきわめて重要な情報である。

そこで本研究では、1) 我が国において告知を考える親たちが割合として増えているのかどうか、また 2) 出自を知る権利を早くから認め、何例もの提供者と子どもの出会いをすすめているオーストラリア・ビクトリア州の経験から、出自を知る権利を認めることによるこのシステムへの影響を考察し、我が国の配偶子提供治療の今後の展望を考察する。

B. 方法

1) 我が国において AID を希望する夫婦における告知を考えている夫婦の割合

慶應義塾大学病院において、最近 2 年間にはじめて AID を希望して訪れた夫婦のうち、その適応と、告知や出自を知る権利への考え方について、治療開始前に原則として全例に行っている看護師によるカウンセリング時の聞き取り調査を元に解析を行った。

2) 海外における AID の当事者たちの出自を知る権利に関する考え方についての調査

AID で生れた人や AID を利用した親、提供者たちが、2011 年 12 月、オーストラリアメルボルンで開催された Donor Linking Symposium に集まった。このシンポジウムでは、AID の当事者が実際にどのような経験を持ち、AID に対してどのような考えを持っているのかについて報告があったが、それらの報告の内容を踏まえた上で、今後「出自を知る権利」を認める場合に留意すべき点を明らかにすることを試みた。

C. 結果・考察

1) 我が国において AID を希望する夫婦における告知を考えている夫婦の割合

図 1 に、平成 22 年 8 月～平成 23 年 12 月までに慶應病院を初診で訪れた、まだ子どもを持ったことのない夫婦の告知に関する考え方をまとめた。ここでは、生物学的・遺伝的に男性・女性の夫婦のみを対象とし、告知がほぼ必然となってしまう性同一性障害者が夫である夫婦は対象から外している。

112 例の初診患者の中で告知を積極的に考えている夫婦は 17 例で全体の 15%、告知するかどうか悩んでいる夫婦も 32 例、28%に見られた。これに対して、はっきり告知しないつもり、と答えた夫婦も 58 例、52%で、ほぼ半数であった。また、告知という問題があることを考えてもいなかった、という夫婦はわずか 3 例、3%であった。告知を考えている夫婦の割合は 2000 年頃より明らかに増加しており、またほとんどの夫婦がこの治療を受ける前に告知の問題を夫婦で考え、この困難な問題に悩んでいる夫婦も多いと考えられる。

告知すると答えた夫婦から得られたコメントとして、「夫婦で話し合った」「両親・身内に相談して理解してもらっている」などの他に、「紹介元の医師から告知を勧められた」「紹介元で(告知を勧める)カウンセリングを受けた」など、不妊治療機関の中でも告知を積極的に勧める機関が出てきていることが伺える。他に「スマイルの会・勉強会に出て考えさせられた」もあり、この種の患者の自助団体、あるいは情報提供機関も大きな役割を果たしていると考えられた。

告知しない、と答えた群の夫婦からは、「相談相手がいなかった」「夫の無精子症のことを誰にも話していない」「田舎は狭いところなので、他人に知られたくない」「跡取りのつもり」といった、様々な理由から秘密にしておきたい、という従来から頻繁にみられる理由があがってきた他、「紹介元の医師からは告知しない方がいいと言われた」「他院で AID をしてきたが何もいわれなかった」といった、不妊治療機関や AID 治療を行っている医療機関でも、告知を勧めるかどうかには様々な意見があることが明らかとなった。これ以外に、「夫、妻が養子であり、告知されたとき悲しい気持ちになった」という、「知らされない権利」について考えさせられる意見も見られた。

2) 海外における AID の当事者たちの出自を知る権利に関する考え方についての調査

AID で生れた人、精子提供者、AID で母親となった人たちのケースについて、シンポジウムにおいて報告された例を中心に以下、状況を概説し、考察を加える。

(1) AID で生れた人の経験

D 氏のケース

D 氏は 38 歳の男性で、精子提供で生まれた。5 歳のときに、提供精子で生れたことを両親から聞いた。当時提供者は匿名であることが原則であったため、AID で生まれた人もその家族も提供者情報を得ることは不可能であった。それでも D 氏は提供者や異母きょうだいを知りたいと考え、16 歳から提供者と異母きょうだいを探しはじめた。彼はオーストラリアにあるクリニックのほとんどを探したが、現在も提供者情報を得ていない。

D 氏は小さい頃に AID で生まれたことを親から知らされていたため、提供者や異母兄弟をさがすというオーストラリアの中でも先駆的な活動をしてきた。現在結婚し、3 人の子どもの父親でもある。

D 氏は、自分が提供精子で生まれたことは特殊な状況であると認識していたが、両親のもとに生まれたことについては幸福だと感じ、その体験を多くの人に伝えて来た。しかし、彼自身が子どもを持つという経験をしたあと、これまでもっていた AID に対する認識が変わった。生れた娘にとって、たとえば自分が妻と離婚して一緒に暮せなくなったとしても、父親であるという事実は揺るがない。しかし提供者は自分と遺伝的つながりがあるにもかかわらず、自分と提供者の関係はまったく断たれている。また、自分だけでなく、自分の子どもたちの血族関係、遺伝、アイデンティティ、家族の健康歴なども搾取されていることを強く意識するようになり、怒りを感じている。自分は誰で、どこから来たのかというのは人間の重要な部分である。D 氏は、AID が孕む問題を次のように述べている。①出自を知る権利が十分に保障されていない。②偽りの出生証明書が出されている。③金銭が授受されているのに提供者（善意で無償で提供する者）という偽りのことばが使われている。④家庭の中に嘘があり、そうした家族にはいろいろな意味で悪影響がおよんでいる。

現在 D 氏は、第三者の介入する生殖医療の利用に反対する活動をしているが、彼自身、こうした自分の活動が、すでにこうした技術で親になった人や、これまでこの方法をよいと考えてきた人々に混乱をもたらすかもしれないと考えている。しかし、自分自身が経験したように、長い人生の中で AID に対する考え方が変わることもあり、それを伝えてゆくことは重要であると考えている。またこうした出自を知る権利を奪われた人の悲嘆や喪失について、社会が受容しない実態に対しても抗議してゆきたいと述べた。

R 氏のケース

R 氏は精子提供から生まれた 19 歳の男性であり、すでに精子提供者と交流を持っている。

R 氏は 2、3 歳頃から母親に自分の出自について質問をはじめ、母もそれに答えてくれていた。そのため、幼いころから出生の事実を知っている。しかし 18 歳になるまで、提供者を特定できる情報については教えてもらえなかった。母親は将来の質問に備え準備していたらしい。R 氏はそうした親の対応を非常に評価しており、学校でも時々他の子に AID で生れたことを話していた。父親には一度も「本当の父でない」といったようなことばを発したことはない。しかし父は建築家だが、自分はそうした分野に関する興味はなかったことから、父との違いは意識していた。

カウンセリングを受け、十分準備したのちに、提供者と会う機会を得た。そして、継続的に交流するために二者間の交流のルール (rules of engagement) を定めた。R 氏にとって提供者とは父親でないが、自分の存在に深くかかわる人であると感じている。父親は、自分に『宿題をしろ』と言ったり、友達と出かけて夜遅く帰ってくると怒ったりするが、提供者はそのような小言は一切いわない。自分にとって年のはなれた友人のような関係にあると感じている。しかし提供者との関係に干渉しない両親こそ、自分をもっとも信頼できる人たちだと感じている。

R 氏は、生まれた人と提供者が良好な関係を保つためには、すべての関係において正直かつオープンであることが重要であり、双方の関係作りには不妊カウンセラーの多大な支援が大きな役割を果たしていると述べた。

C 氏のケース

C 氏は、ドナー・シブリング・レジストリー (DSR) の設立にかかわり、自分も AID で生れた 21 歳の男性である。

自分の出生後、父母が離婚し、2 歳頃からなぜ父親がいないのかと母親に質問するようになった。そして幼くして母親から AID で生まれた事実を知らされた。7~8 歳の頃から提供者や異母きょうだいに対する関心が強くなり、その情報を探したが、精子銀行から情報を得ることはできなかった。C 氏の母親の尽力で DSR が設立され、2003 年自分が 13 歳のときテレビで紹介されると、生物学的につながりのあるきょうだいの母親 2 名と連絡が取れた。しかし「娘たちには出自については伝えていない。伝える予定もない」というメールを受取り、行きづまりを感じた。

2004 年、若い女性から 1 通の手紙を受取り、自分と同じ提供者番号から生まれたというその女性と情報交換を含め交流をもった。互いの共通

項目を知ることができ、魅力的な体験だった。しかし、すでにマスコミにも知られる存在になってきている自分と接触するで、娘に影響が及ぶことを懸念した女性の父親が C 氏と今後も継続して接触することを拒んだ。

その後、C 氏は 3 歳年下の女性に加え、二人の兄弟と二人の姉妹と出会えた。お互いに持っている共通性には驚きをおぼえ、こうした出会いは自分に満足感を与えた。しかしその一方で、提供者についての好奇心もなお衰えなかった。

提供配偶子から生まれた子どもが抱く感情はさまざまである。C 氏もこれまで提供精子から生まれた多くの人に会ってきた。こうした人たちの中には、全く提供者のことに興味のない人から、自分が完全でないように感じており、自分がどこから来たのかという事柄について少しでも知りたいと強く好奇心を持っている人もいる。特に後者のような人たちのニーズを満たすための支援がないという現状をあげ、C 氏はこうした人たちのニーズが少しでも満たされるように、自分の可能な範囲で彼らに敬意を払い、支援したいし、これはとても重要なことだと述べた。

C 氏が遺伝的つながりのある異父きょうだいや提供者を知りたい理由や、また提供者や異母きょうだいを知って人生がどのように変わったかについては次のように述べた。極端に自分の遺伝的家族について知りたいと思う人とそうでない人がいるが、自分は前者で、提供者情報が欠けていることで、常に自分が不完全であるように感じていた。15 歳で提供者に会うことができ、母にはない遺伝的要素を引き継いでいることを確信し、雲がかかった部分が明らかになり、自分の思いを達成することができた。

(2) 提供者の体験

G 氏のケース

G 氏は提供者の匿名性が絶対的だった 1987 年に精子提供者になった。登録時、匿名性の情報提供用紙の形式に添って、背景、両親、人種、興味などについて記載したが、その中には「あなたの子どもに会う心づもりがあるか」という質問があり、G 氏はその質問に「yes」と回答した。自分の精子提供から最終的に 3 人の少年、2 人の少女が生まれたことを知り、AID にかかわった責任を感じるようになった。提供をする前に、心づもりについて聞かれたことで、自分が生まれる子と深くかかわることを意識した。2008 年には、任意の提供者登録をした。そして初めて、自分の提供した精子で生れた青年 (19 歳) と会うときには緊張したが、自分は彼の親ではないと思った。その青年の母親から彼の 22 歳の誕生日パーティにサ

プライズとして招かれた。そのとき G 氏はその家族に完璧に受け入れられていると感じたと述べた。

G 氏はこの男性と二者間の交流のルール (rules of engagement) を決めて継続的な交流を持っている。

(3) AID で親となった人たちのケース

マザークラブの K 氏のケース

K 氏は提供精子を利用して子を持った母親である。彼女の提供者は他の女性にも精子提供をしており、その提供者は合計で 17 名の生物学的つながりのある子どもを持っている。彼女の子どもと遺伝的つながりを持つ子どもが、自分たちの他に 2 家族ある。K 氏は、自分の産んだ子どもが提供者や異母きょうだいと、自然に交流できるようになってほしいと、定期的に提供者やそうした異母きょうだいのいる家族と交流する機会をつくっている。

カウンセラーを通して提供者登録の手続きをとり、3 家族が出会った。3 家族がつながり、大家族になるためには、それぞれ時間が必要だったが、その後提供者の了解を得て、3 家族が合流する機会を設けた。子どもたちの中には提供者に抱ついたり、キスをする子もいた。子どもたちは互いにきょうだいと呼び合い一日を楽しんだ。これらの交流を通し、子どもたちにあらたな関係性が生まれていることに気づき、こうした交流は、子どもが、まだ幼いことも手伝って、抑圧や先入観なしに自然に提供者や異父きょうだいと交流できるという点で、有益であると感じている。

しかし、この 3 家族が、互いの関係や距離感を平等に保つことは容易ではなく、提供者にも多くの期待を持つてはいけないとも思っている。交流のルール (rules of engagement) が必要である。

(4) 提供者探しや異父母きょうだい探しをささえる団体—ドナーシブリング・レジストリー

ウェンディ・クラマー氏は、精子・卵子・胚の提供によって生まれた人が遺伝子を分け合う他者と互いにコンタクトを取れるよう支援をするための団体、ドナーシブリング・レジストリー (DSR) を 2000 年に立ち上げ、現在もこの団体のディレクターである。2000 年当初、AID で生まれたクラマー氏自身の 10 歳の息子が提供者情報を知りたいと言いだしたことをきっかけに、この DSR を立ち上げ、小さなサイトを通して活動を始めた。2003 年、この活動がテレビ番組で紹介されると、加入者が急激に増え、今では国際的な慈善団体へと成長している。現在 34000 人以上

の会員がおり、11年の実績の中で約9000人以上の異父母きょうだいを繋げる手伝いをしてきた。その傍ら、DSRはこうしたドナーリンキング活動の世界的な先駆者となり、こうした医療技術をとおしてできた家族についての調査にも携わり、メディアへの出演やインタビューを通して、国内外を問わず問題を投げかけている。

クラマー氏は、自身の息子の体験や11年にわたるDSRの情報をもとに、提供配偶子の利用について以下のような考えや問題点をもっている。

①教育の必要性

DCで生まれた人は、幼いうちに事実を知らされ、遺伝的つながりのある異父母きょうだいや提供者と互いにコンタクトをとることが必要である。そしてそのためには、親や提供者は前もって十分に教育される必要がある。

②異性カップルの子どもに事実を伝えない傾向

クラマー氏は研究者とともにAID関連の調査にも参加している。こうした調査を通して、異性カップル、シングルマザー、同性カップルを比較すると、シングルマザーおよび同性カップルのほうが、子どもが幼いうちに子どもの出生に関する事実を教えているといった実態がみえる。異性カップルの90%は事実を伝えておらず、秘密にしておくことがより事態を複雑にしていると考えられる。

③生まれた人は提供者をどのようにとらえるか

提供配偶子を利用して親になった人たちの中には、提供者は一個の遺伝物質ととらえる人が多々いる。しかし、提供配偶子で生まれた人の中には、提供者をある種、家族のひとりであると捉えている人もいる。立場によって、その考え方には違いがある。

④生まれた人は異父母きょうだいをどのようにとらえているか

提供配偶子で生まれた人の中には、異父母きょうだいに対して、いとこのようであると感じる者、知人のようであると感じる者、よい友人のようであると感じる、近親者のようである感じる者などさまざまな捉え方が存在する。

⑤生まれた人が提供者を探す主な理由

提供配偶子で生まれた人が提供者を探す理由としてよくあげられるのは以下のようなものである。

- ・自分自身の起源や祖先をより知りたい
- ・医学情報を知りたい
- ・提供者と関係性を築きたい

⑥斡旋業者や医療施設側の問題

斡旋業者や医療施設側の問題として、提供者の遺伝疾患や提供回数について十分な検査・調査をしないところがあるという点がある。こうした提供者採用の際のずさんさから、生まれた人におよぶ健康被害は大きい。実際に遺伝病で生命に関わ

る病気を発症している事例もある。また1人の提供者から100人以上の子どもが出生している例もみられる。

D. 結論

我が国において、AIDを受けようと思っている生物学的男性および女性の夫婦の15%が、程度の差はあっても子どもが生まれてきたら積極的にAIDで生まれた事実を告知しようと考えており、告知を考える親の割合は増加しつつある。

一方、海外における研究から、子どもの自己の出自を知る権利を認めた状況において、子どもに提供者・同胞の情報を伝える上での留意点もいくつか考慮すべきであると考えられる。

まずAIDによって生まれた人の「出自を知りたい」というニーズは、親が積極的に告知をした場合であっても、親が告知をしなかったにも関わらず偶然子どもが知ってしまった場合であっても、存在する。

さらに、幼いころは自分の誕生の過程を肯定的に受け止めていたにもかかわらず、自分に子どもが誕生したのを境に、AIDで生まれた人の考え方が変わる場合もある。AIDによって親になることを希望する夫婦（特にヘテロカップル）や提供者になろうとする人には、実際にAIDにかかわる前に、生まれた子どものニーズや将来直面するであろう課題等、きちんとした事前教育を受けさせこれを理解させる必要がある。

また子どもが知りたいと思う情報の範囲は提供者のことばかりでなく、異母兄弟姉妹にも広がる。これは血縁者を知りたいという他に、近親婚の回避という点からも重要である。

しかし、その一方で提供者を特定する情報を得て、提供者と生まれた子ども、またその家族、あるいは同じ提供者から生まれた子ども同士が互いに交流関係を築く場合、交流するためのルール(rules of engagement)を各々つくる必要がでてくる。このようなルールを作るためには、これまでの海外における出会いの事例の詳細な検討と、我が国の社会風土を土台とした慎重な配慮が必要であり、なによりその根本となるAIDや卵子提供による親子関係に関する、法的整備がこれに先立って必須である。

ⁱ 日本産婦人科学会会告「非配偶者間人工授精に関する見解」2006年5月19日

http://www.jsog.or.jp/about_us/view/html/kaikoku/H18_4_hihaigusha.html

図1. 最近のAID希望者の意識

(慶應病院 平成22年8月から平成23年12月)

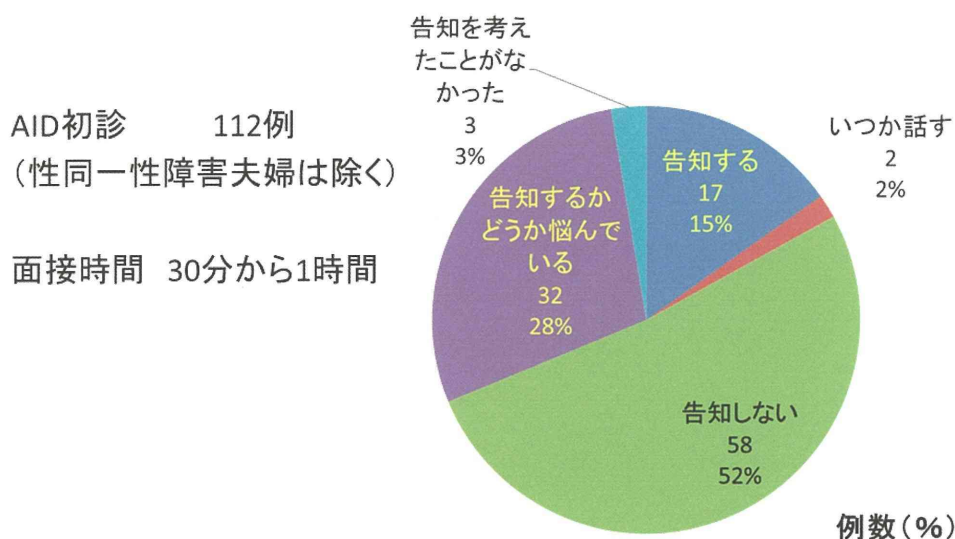


表1. 各群に見られた理由、コメント

1. 「告知する」

- 夫婦で話し合った
- 両親・身内に相談して理解してもらっている
- 紹介元の医師から告知を勧められた
- 紹介元でカウンセリングを受けた
- スマイルの会・勉強会に出て考えさせられた

2. 「告知しない」

- 紹介元の医師からは告知しない方がいいと言われた
- 相談相手がいなかった
- 他院でAIDをしてきたが何もいわれなかった
- 夫の無精子症のことを誰にも話していない
- 国籍が日本ではない
- 田舎は狭いところなので、他人に知られたくない
- 夫、妻が養子であり、告知されたとき悲しい気持ちになった
- 跡取りのつもり
- 妊娠を考えることが先

3. 「告知をするかどうか悩んでいる」

- AIDそのものがどんなものかよくわからない
- 両親にAIDを受けると話したら、反対されそう
- 両親にAIDを受けると話したら、離婚しろといわれそう
- 夫婦で意見が割れている