

生殖遺伝学に関する患者 用カウンセリングガイド



目次

遺伝学の概説	04
染色体疾患	14
出生前スクリーニングおよび出生前診断のオプション	38
稀な常染色体トリソミー	54
単一遺伝子遺伝病	64

本カウンセリングガイドは、医療提供者に遺伝カウンセリングに関する基本的情報を提供するためのものであり、一般的な教育のみを目的として使用されるものです。本ガイドは、医療提供者が医学的アドバイスや医療業務の提供について専門的判断を下すことの代わりに使用できるものではありません。

TOC
(目次)

遺伝学の概説

染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

単一遺伝子遺伝病

目次

遺伝学の概説	04
染色体疾患	14
出生前スクリーニングおよび出生前診断のオプション	38
稀な常染色体トリソミー	54
単一遺伝子遺伝病	64

本カウンセリングガイドは、医療提供者に遺伝カウンセリングに関する基本的情報を提供するためのものであり、一般的な教育のみを目的として使用されるものです。本ガイドは、医療提供者が医学的アドバイスや医療業務の提供について専門的判断を下すことの代わりに使用できるものではありません。

TOC
(目次)

遺伝学の概説

染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

単一遺伝子遺伝病

遺伝学の概説



TOC
(目次)

遺伝学の概説

染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

単一遺伝子遺伝病

遺伝学の概説



TOC
(目次)

遺伝学の概説

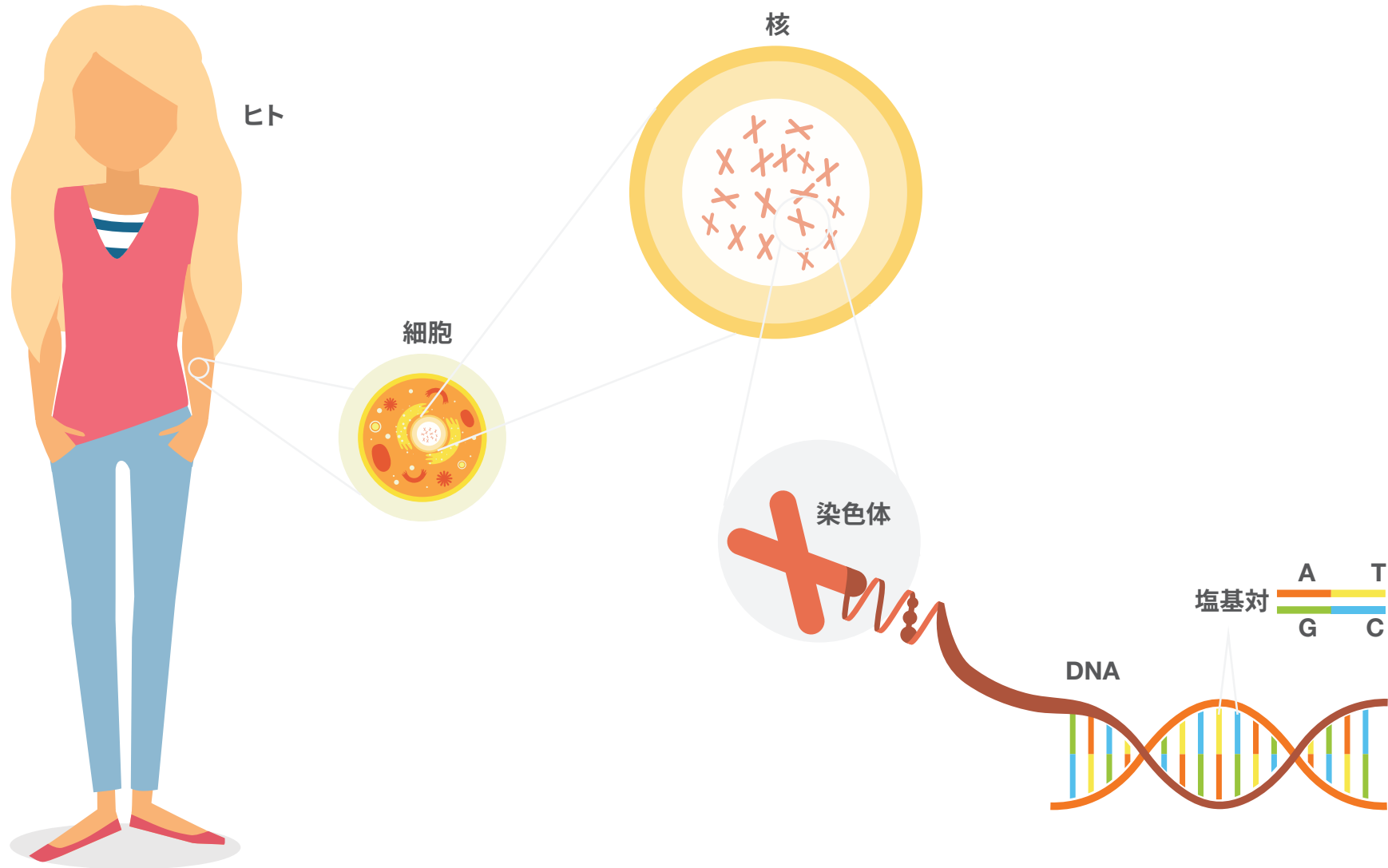
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

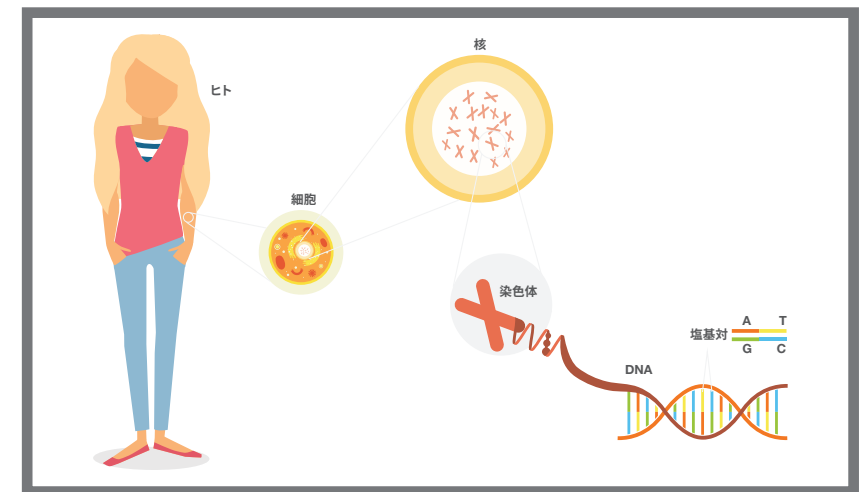
単一遺伝子遺伝病

細胞、染色体、そしてDNA



細胞、染色体、そしてDNA

- 人間の体は数兆個の細胞でできています。
- 細胞の核内には、染色体と呼ばれる構造体があります。染色体はDNAで構成されています。
- DNAは4種類の塩基 (A、T、G、C) でできています。これらの塩基が遺伝子の構成要素です。
 - これらの塩基の固有の配列が遺伝子を作り上げます。ヒトは約20,000個の遺伝子を持っています。



US National Library of Medicine. Help Me Understand Genetics: Cells and DNA.
<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/basics.pdf>. 2016年5月30日発表。2016日6月6日アクセス。

TOC
(目次)

遺伝学の概説

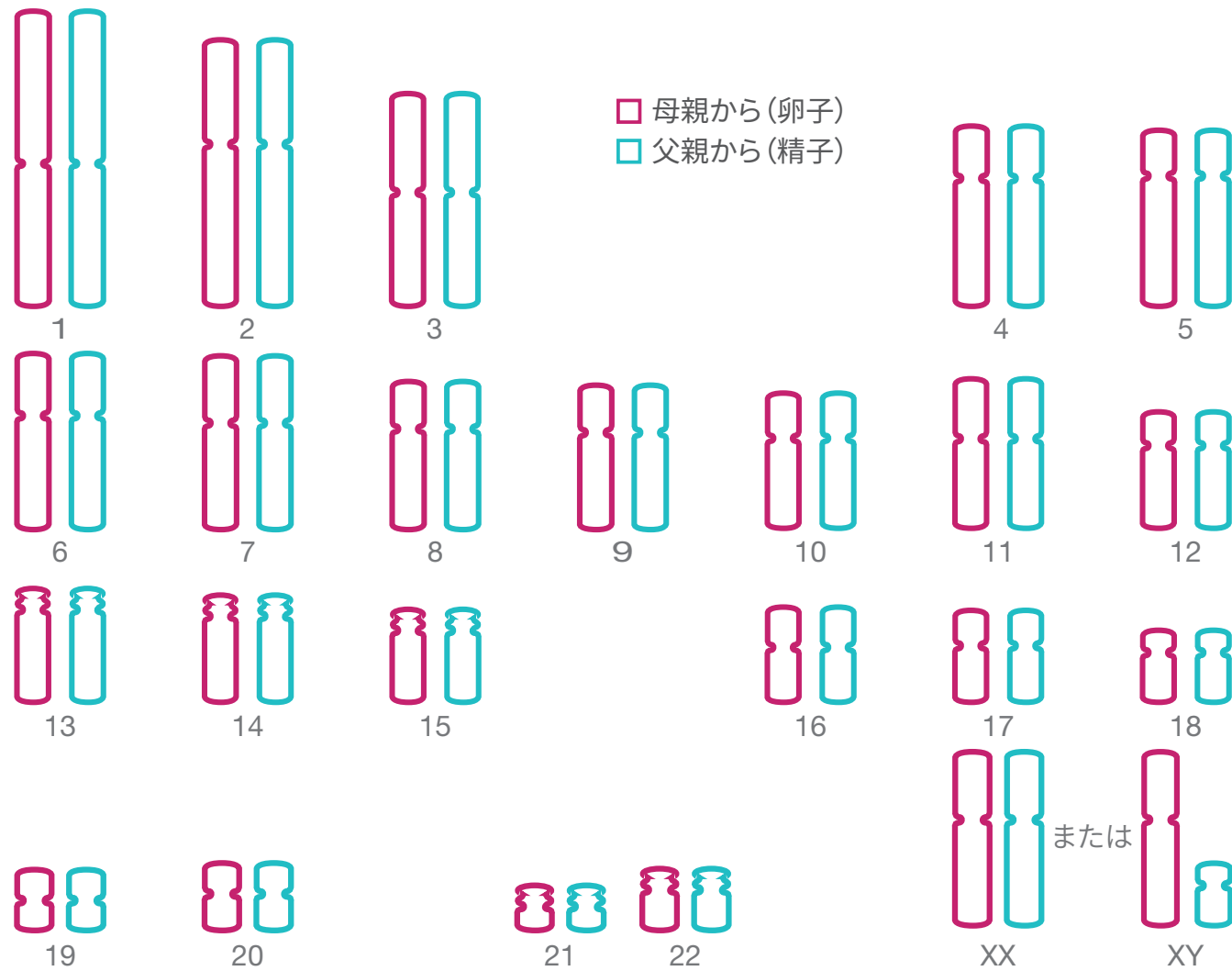
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

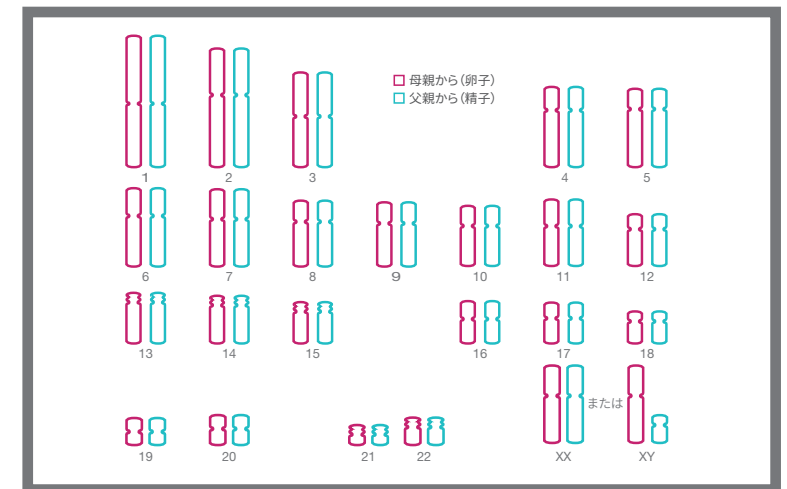
単一遺伝子遺伝病

ヒト染色体



ヒト染色体

- ヒトは23対の染色体(合計46本の染色体)を持っています。
 - 各染色体の半分(1コピー)は母親(卵子)から、残り半分(1コピー)は父親(精子)から受け継ぎます。
- 最初の22対は常染色体と呼ばれます。これらは男性でも女性でも同じです。
- 23番目の染色体は性染色体と呼ばれます。女性は2本のX染色体を持ち、男性は1本のX染色体と1本のY染色体を持っています。



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

TOC
(目次)

遺伝学の概説

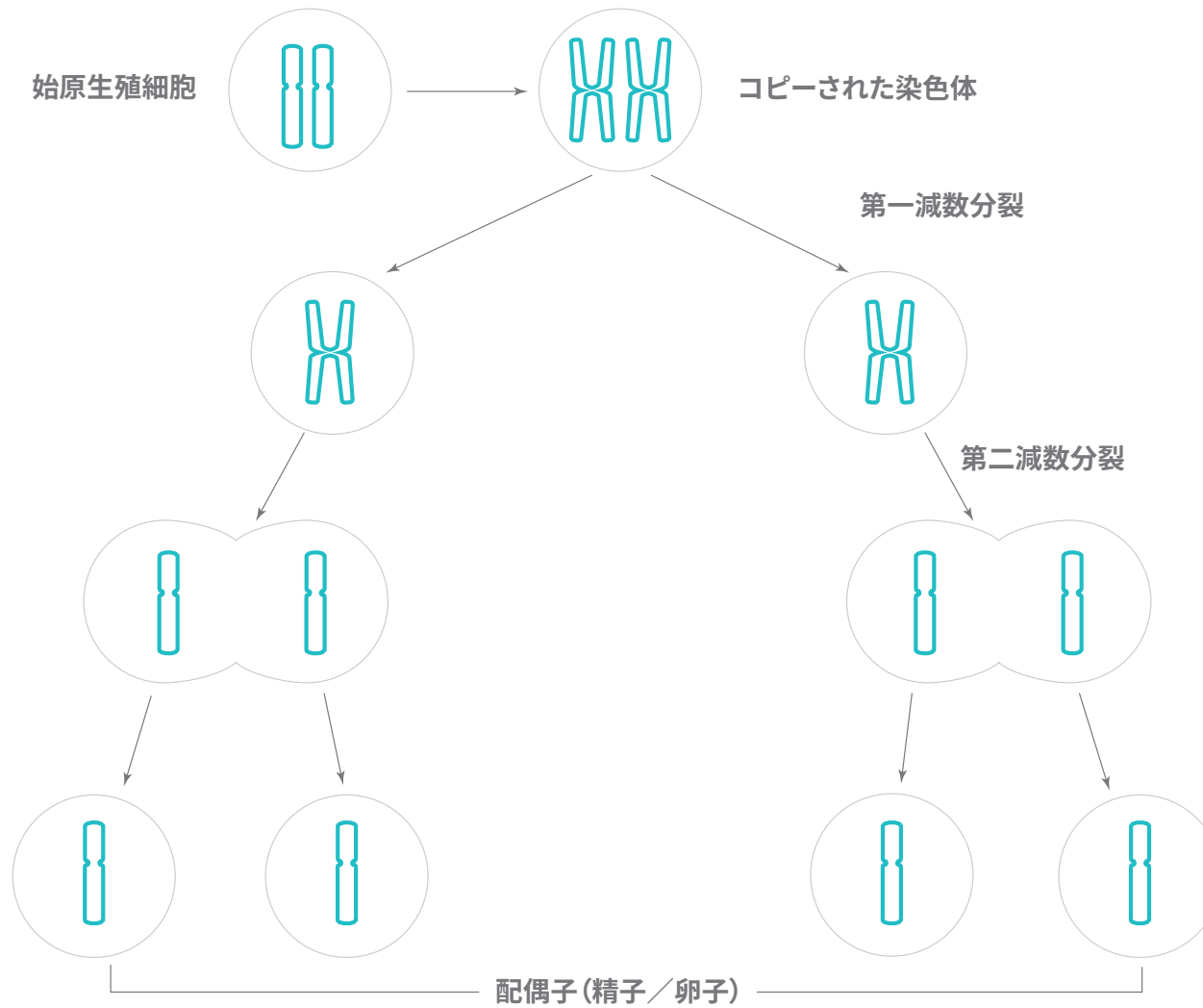
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

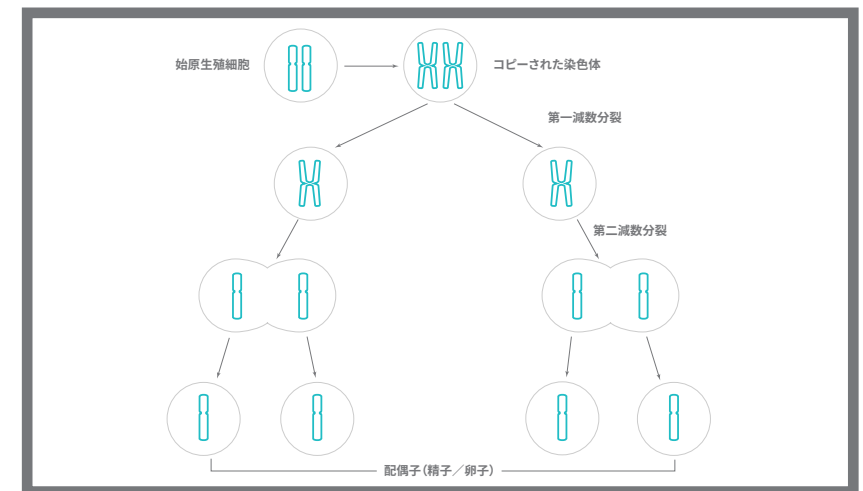
単一遺伝子遺伝病

減数分裂:精子と卵子の生成



減数分裂:精子と卵子の生成

- 減数分裂は、配偶子である精子と卵子が生成されるプロセスです。
- 減数分裂では、染色体対が分離して各配偶子は各染色体のコピーを通常1本持つこととなります(合計23本、細胞内で見られる染色体数の半分)。
- 受精の際、精子は卵子と融合して接合子を形成し、これが胚になります(胚には46本の染色体が含まれています)。



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

TOC
(目次)

遺伝学の概説

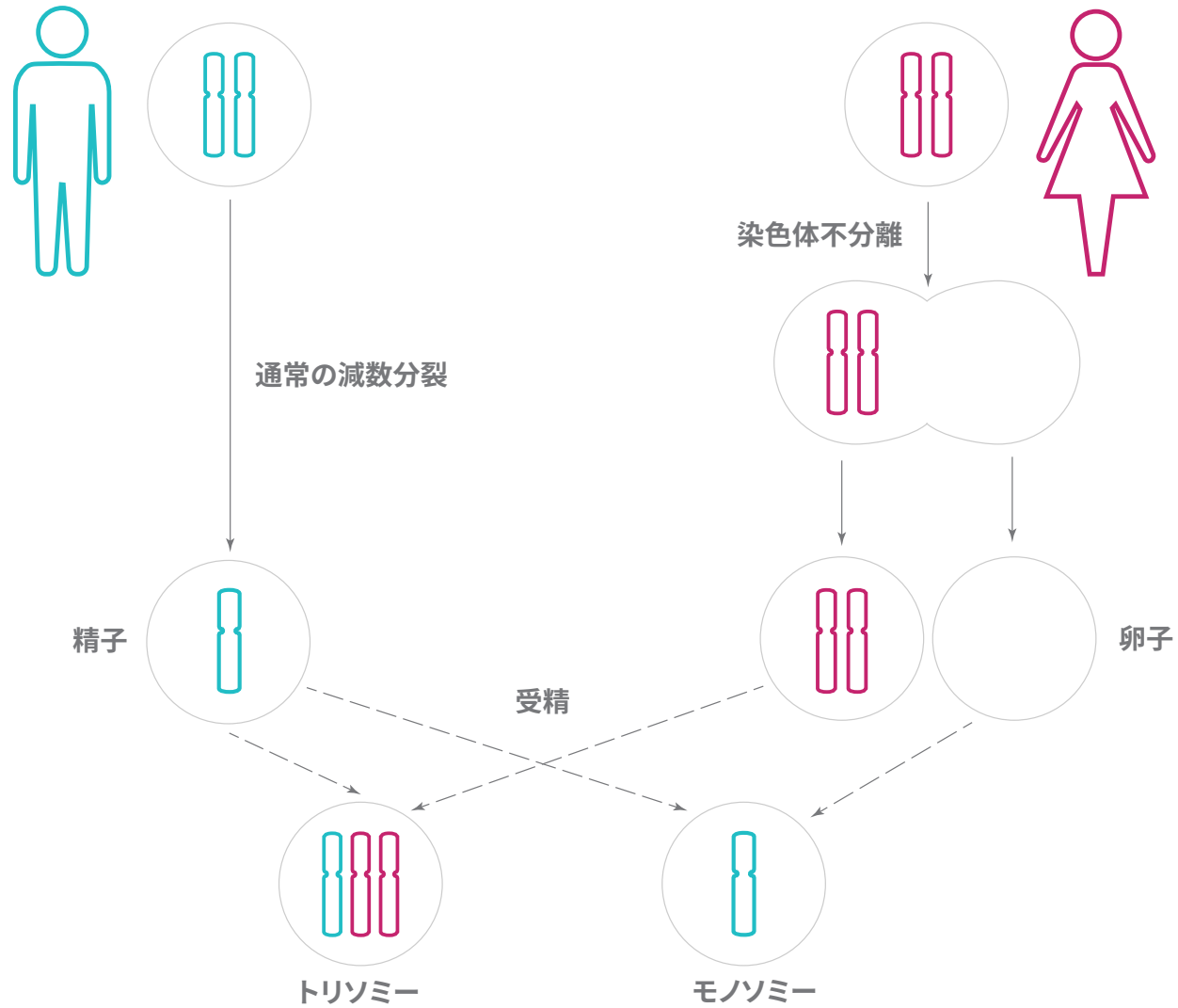
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

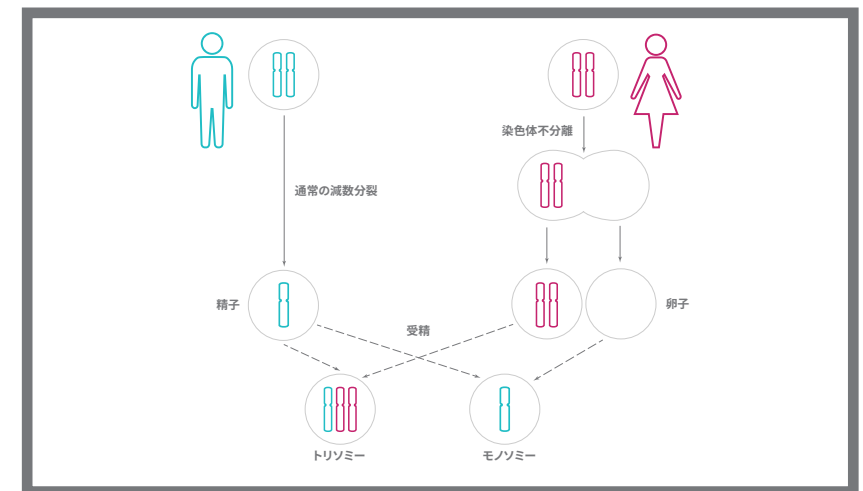
単一遺伝子遺伝病

減数分裂における染色体不分離



減数分裂における染色体不分離

- 染色体不分離は、相同染色体が細胞分裂において正常に分離できず、間違った数の染色体(異数性と呼ばれます)が得られる現象です。
 - 染色体不分離は女性減数分裂でも男性減数分裂でも発生します。
- 異数性の種類
 - トリソミー:特定の染色体が3本になる現象
 - モノソミー:特定の染色体が1本になる現象
- 異数性が引き起こす問題:
 - 胚の着床障害
 - 妊娠不成功／流産
 - 染色体疾患のある子の出生(例:ダウン症候群として知られる21トリソミー)



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

TOC
(目次)

遺伝学の概説

染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

単一遺伝子遺伝病

染色体疾患



TOC
(目次)

遺伝学の概説

染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

単一遺伝子遺伝病

染色体疾患



TOC
(目次)

遺伝学の概説

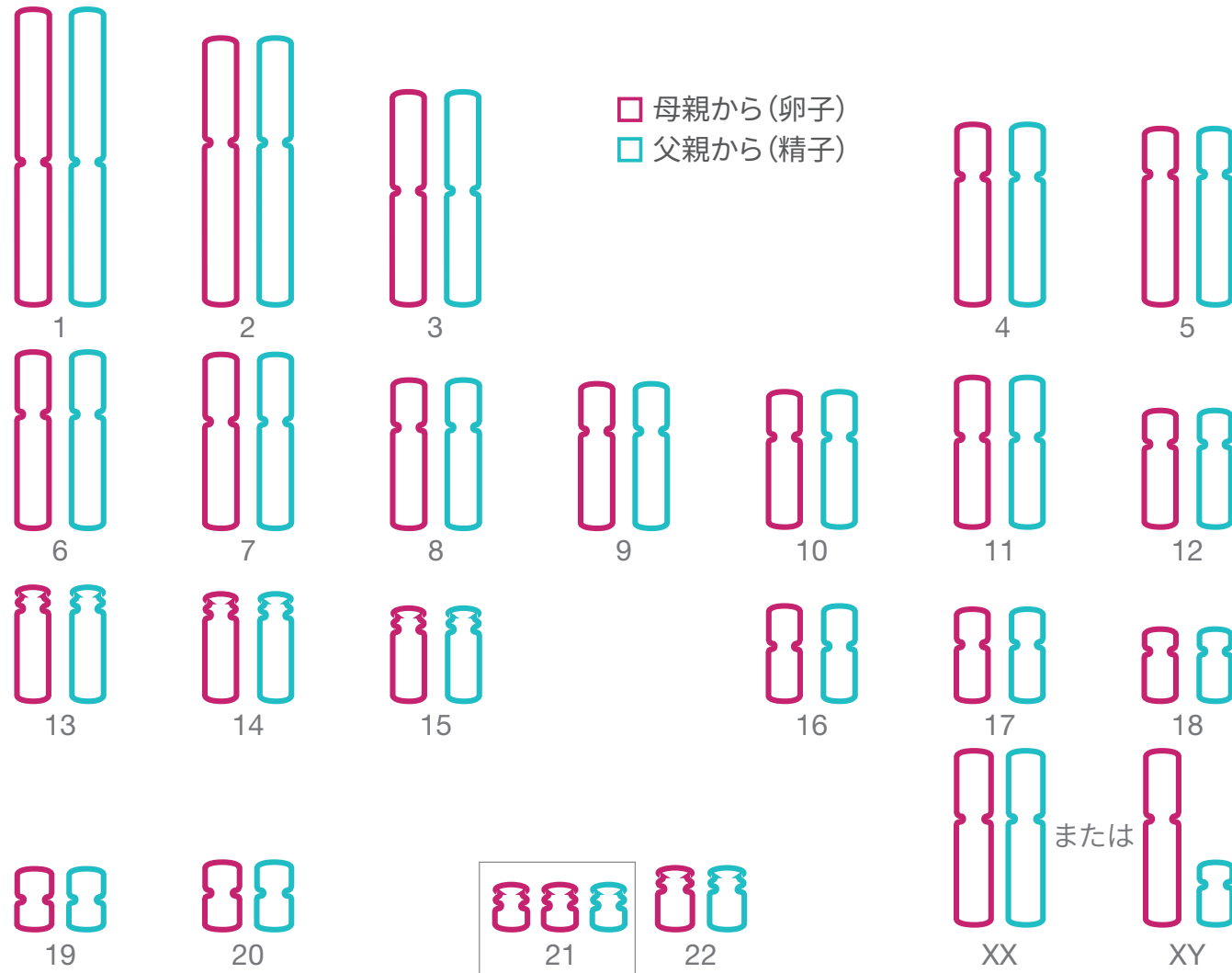
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

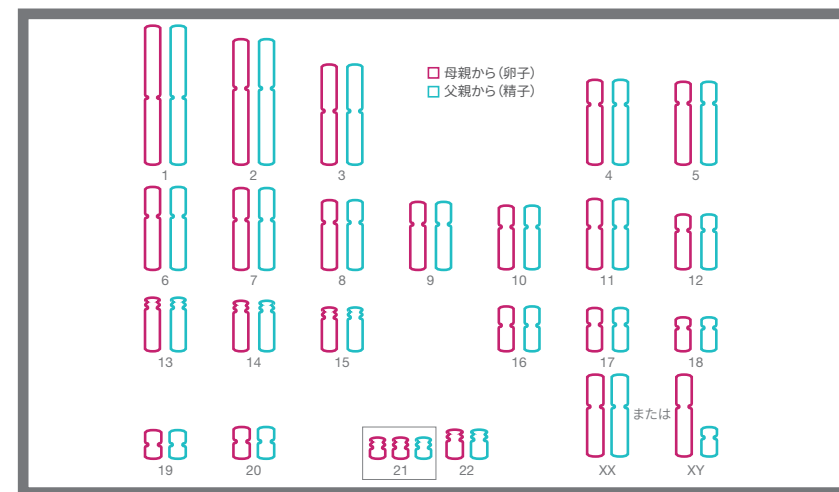
単一遺伝子遺伝病

21トリソミー(ダウン症候群)



21トリソミー(ダウン症候群)

- 21トリソミーは、生児出生において最も多くみられる染色体疾患です。
- 21トリソミーは、出生660件に約1件の割合で発生します。
- さまざまな臨床症状があります。21トリソミーの一般的な特徴:
 - 軽度から中等度の知的障害と発達遅延
 - 特徴的な顔つき
 - 心臓の構造的異常
 - 筋緊張の低下
 - 成人に達するまで生存可能



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
Your guide to understanding genetic conditions: Down syndrome. Genetics Home Reference.
<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/down-syndrome>. 2018日4月4日アクセス。

TOC
(目次)

遺伝学の概説

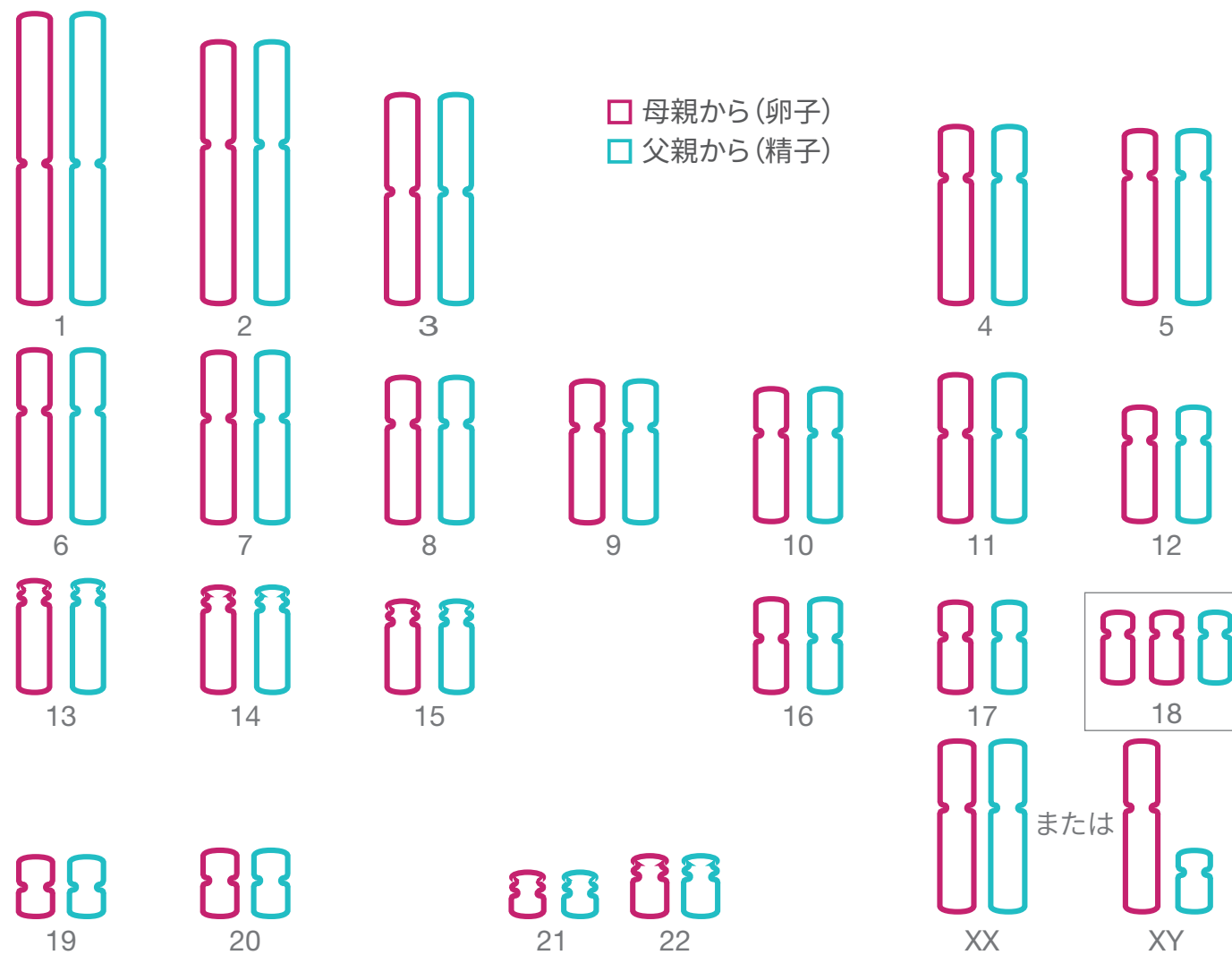
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

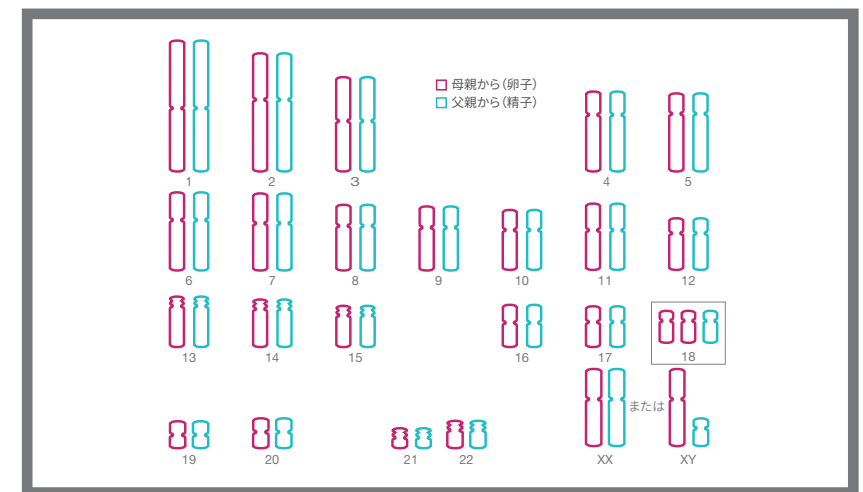
単一遺伝子遺伝病

18トリソミー(エドワーズ症候群)



18トリソミー(エドワーズ症候群)

- 18トリソミーは、出生3,333件に約1件の割合で発生します。
- 寿命は通常、1年未満です。
- さまざまな臨床症状があります。18トリソミーの一般的な特徴：
 - 子宮内発育遅延
 - 筋緊張の亢進
 - 手や足の位置の異常
 - 心臓などの臓器異常
 - 重度の発達遅延および知的障害



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
Your guide to understanding genetic conditions: Trisomy 18. Genetics Home Reference.
<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/trisomy-18>. 2018日4月4日アクセス。

TOC
(目次)

遺伝学の概説

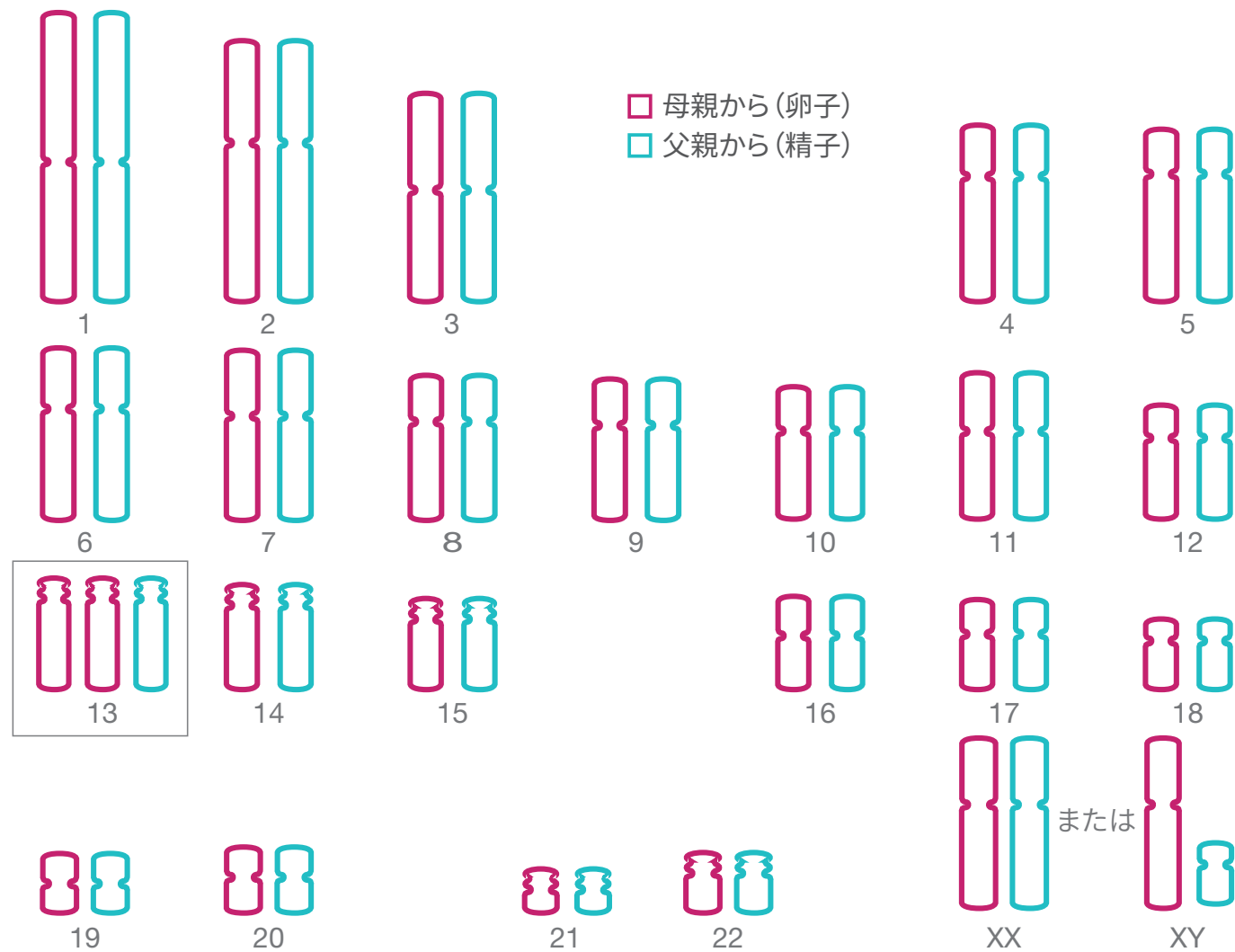
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

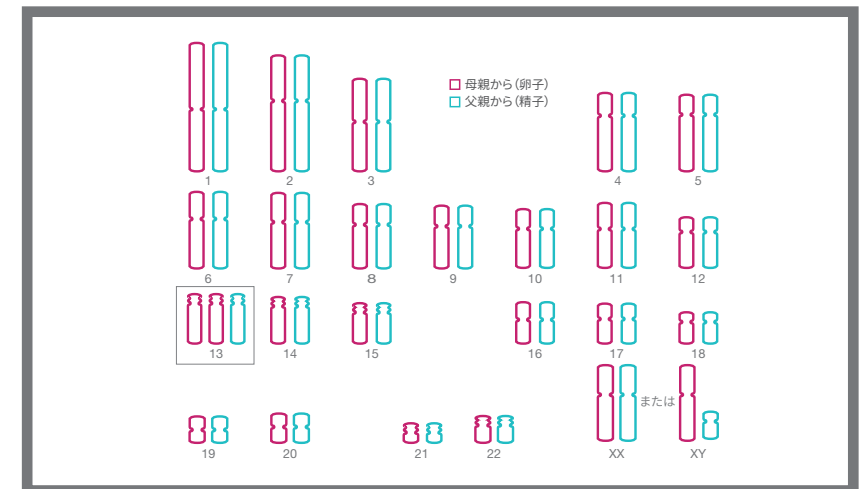
単一遺伝子遺伝病

13トリソミー(パトー症候群)



13トリソミー(パター症候群)

- 13トリソミーは、出生5,000件に約1件の割合で発生します。
- 寿命は通常、1年未満です。
- さまざまな臨床症状があります。13トリソミーの一般的な特徴：
 - 心臓、脳、および腎臓における異常
 - 唇や口蓋の癒合不全(口唇裂、口蓋裂)
 - 重度の発達障害および知的障害



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
Your guide to understanding genetic conditions: Trisomy 13. Genetics Home Reference.
<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/trisomy-13>. 2018日4月4日アクセス。

TOC
(目次)

遺伝学の概説

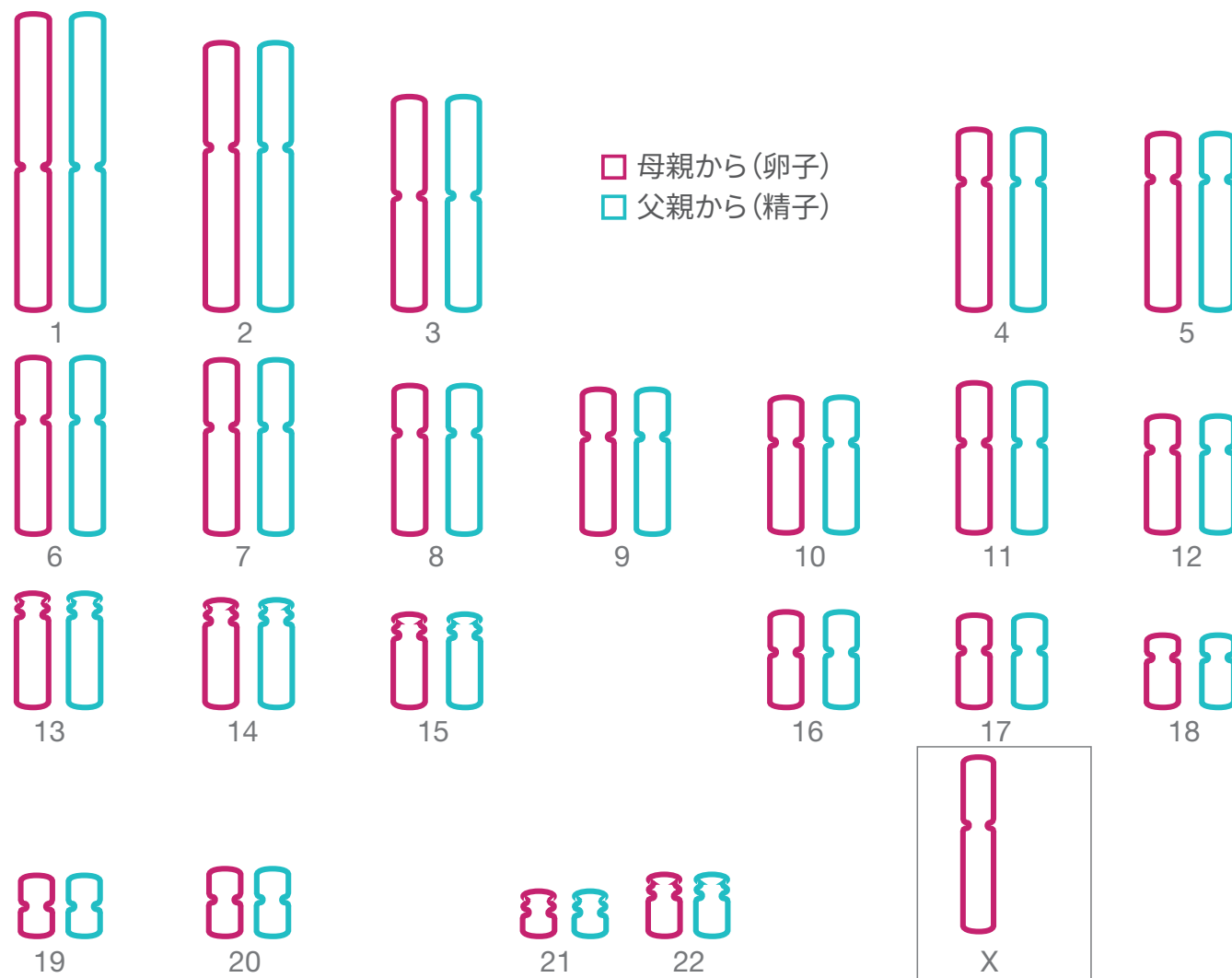
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

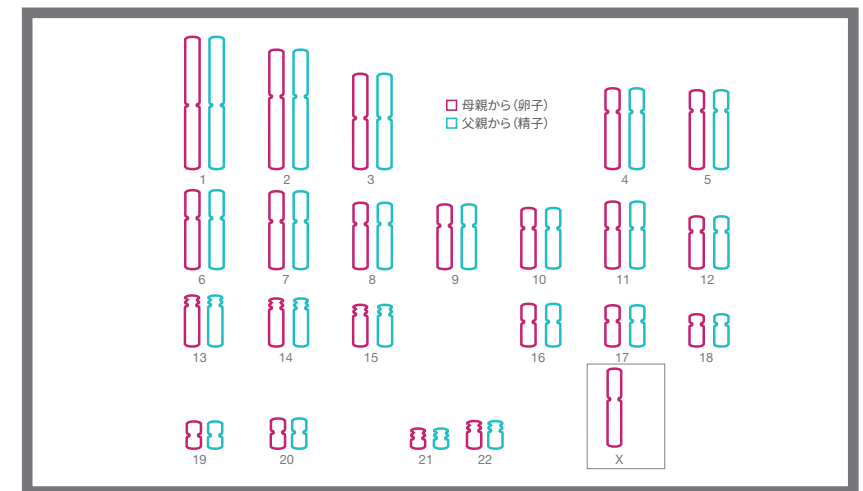
単一遺伝子遺伝病

Xモノソミー(ターナー症候群)



Xモノソミー(ターナー症候群)

- Xモノソミーは、女児出生2,000件に約1件の割合で発生します。
 - Xモノソミーの妊娠の多くは流産となります。
- さまざまな臨床症状があります。Xモノソミーの一般的な特徴：
 - 心臓の構造的異常
 - 低身長
 - 卵巣の原発性不全およびその結果としての原発性無月経および不妊



Hook EB, Warburton D. *Hum Genet.* 2014;133(4):417-424.

Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: Turner syndrome. Genetics Home Reference.

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/turner-syndrome>. 2018日4月4日アクセス。

TOC
(目次)

遺伝学の概説

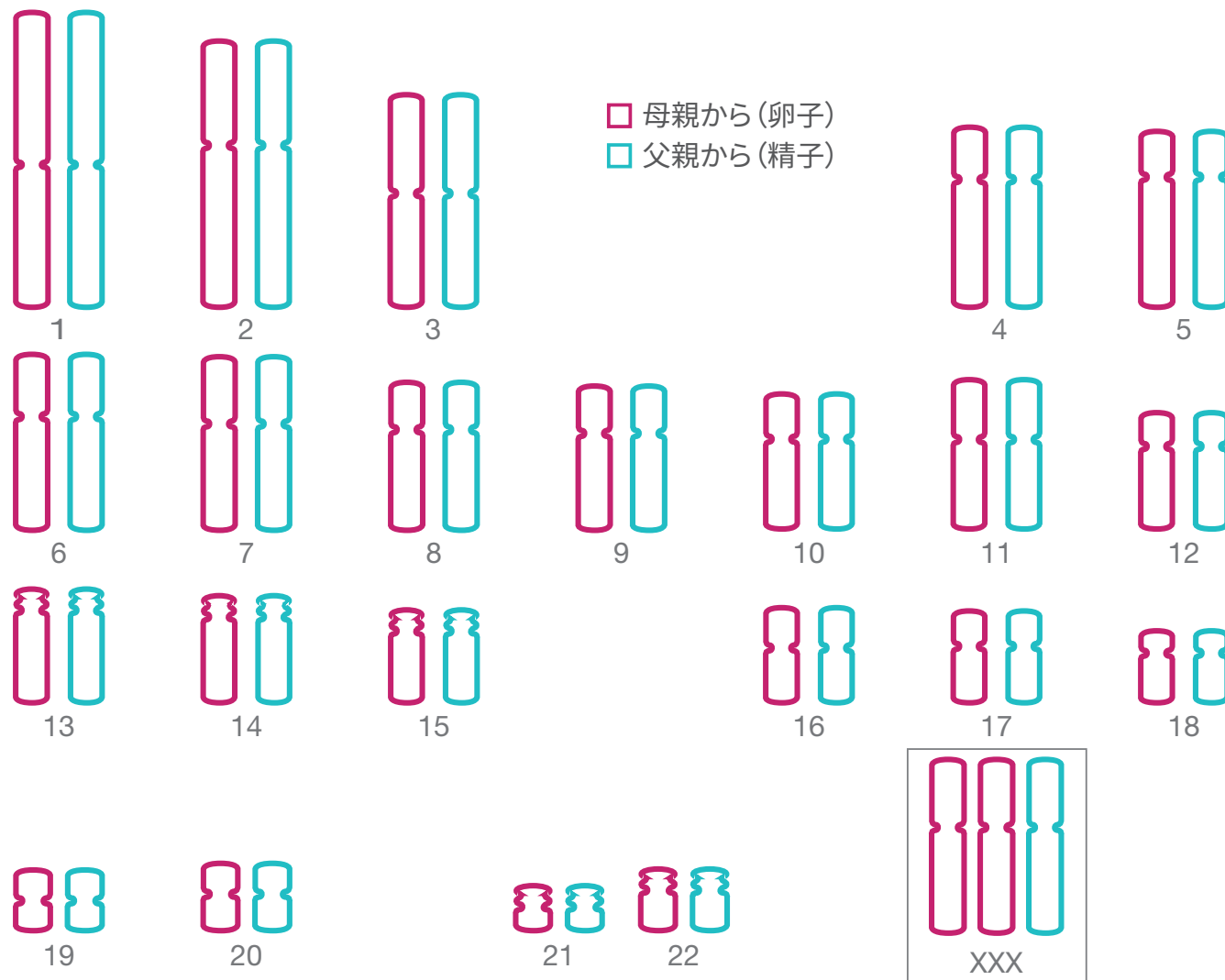
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

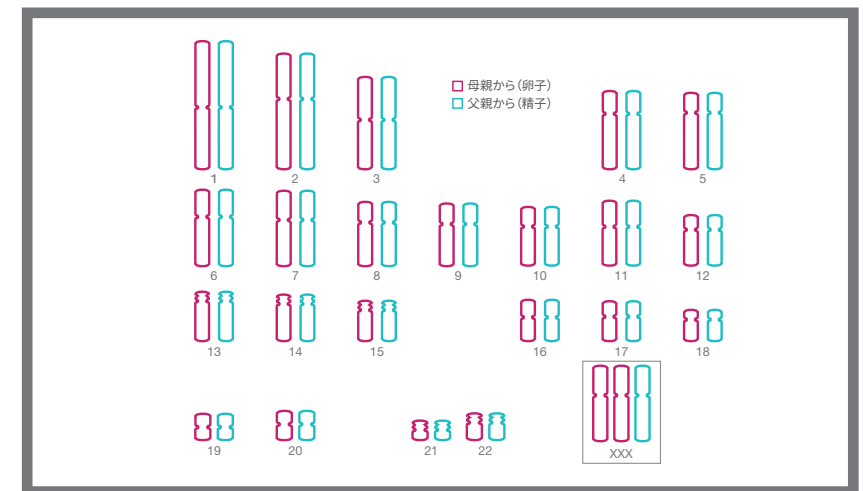
単一遺伝子遺伝病

47,XXX(トリプルX症候群)



47,XXX(トリプルX症候群)

- 47,XXXは、女児出生1,000例に約1件の割合で発生します。
- 47,XXXの女性の多くは一見して分かる特徴を持っていません。
- さまざまな臨床症状があります。トリプルX症候群の一般的な特徴:
 - 平均より高い身長
 - 学習障害、言葉の遅れ、言語発達遅滞
 - 運動能力発達の遅滞
 - 行動的障害および感情的障害
 - 妊孕性および性発達は正常



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
Your guide to understanding genetic conditions: Triple X syndrome. Genetics Home Reference.
<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/triple-x-syndrome>. 2018日4月4日アクセス。

TOC
(目次)

遺伝学の概説

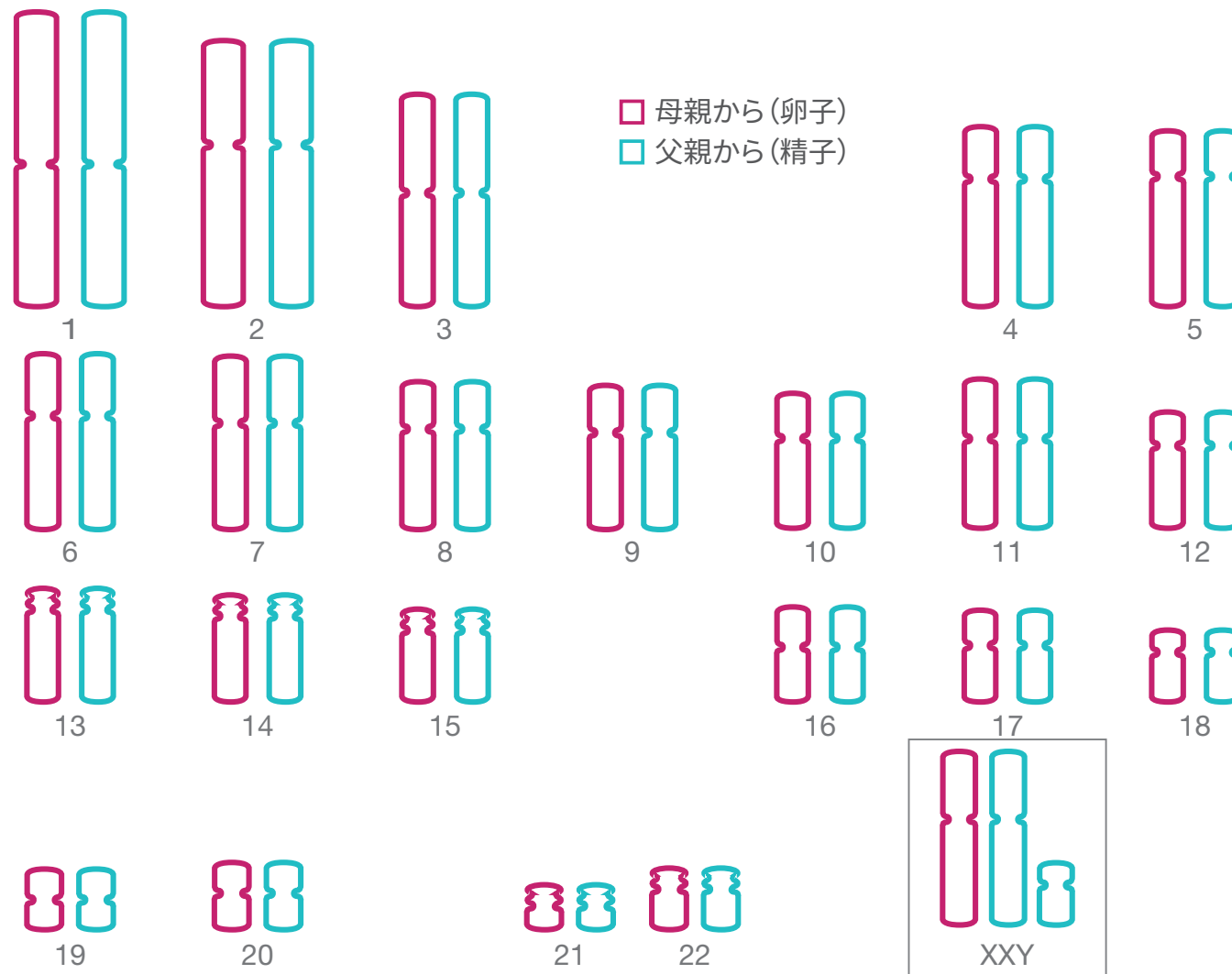
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

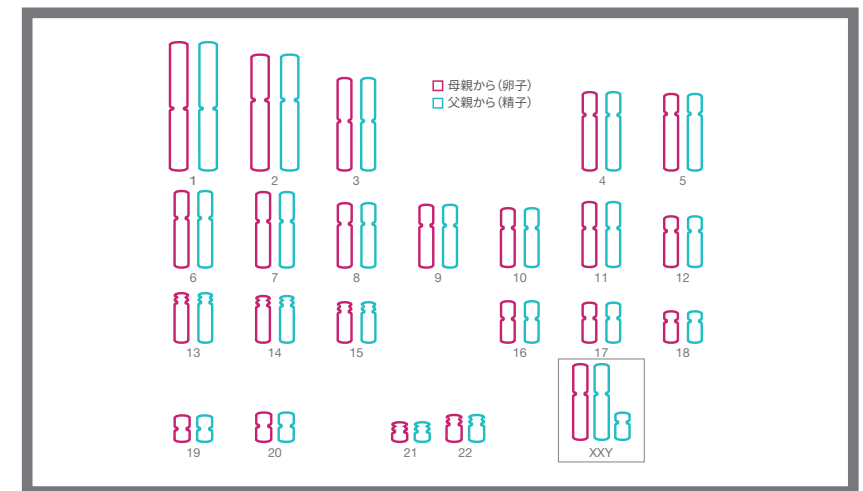
単一遺伝子遺伝病

47,XXY(クラインフェルター症候群)



47,XXY(クラインフェルター症候群)

- 47,XXYは、男児出生500例に約1件の割合で発生します。
- さまざまな臨床症状があります。クラインフェルター症候群の一般的な特徴:
 - 学習障害、言葉の遅れ、言語発達遅滞
 - 平均より高い身長
 - 未発達の精巣
 - 不妊



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
Your guide to understanding genetic conditions: Klinefelter syndrome. Genetics Home Reference.
<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/klinefelter-syndrome>. 2018日4月4日アクセス。

TOC
(目次)

遺伝学の概説

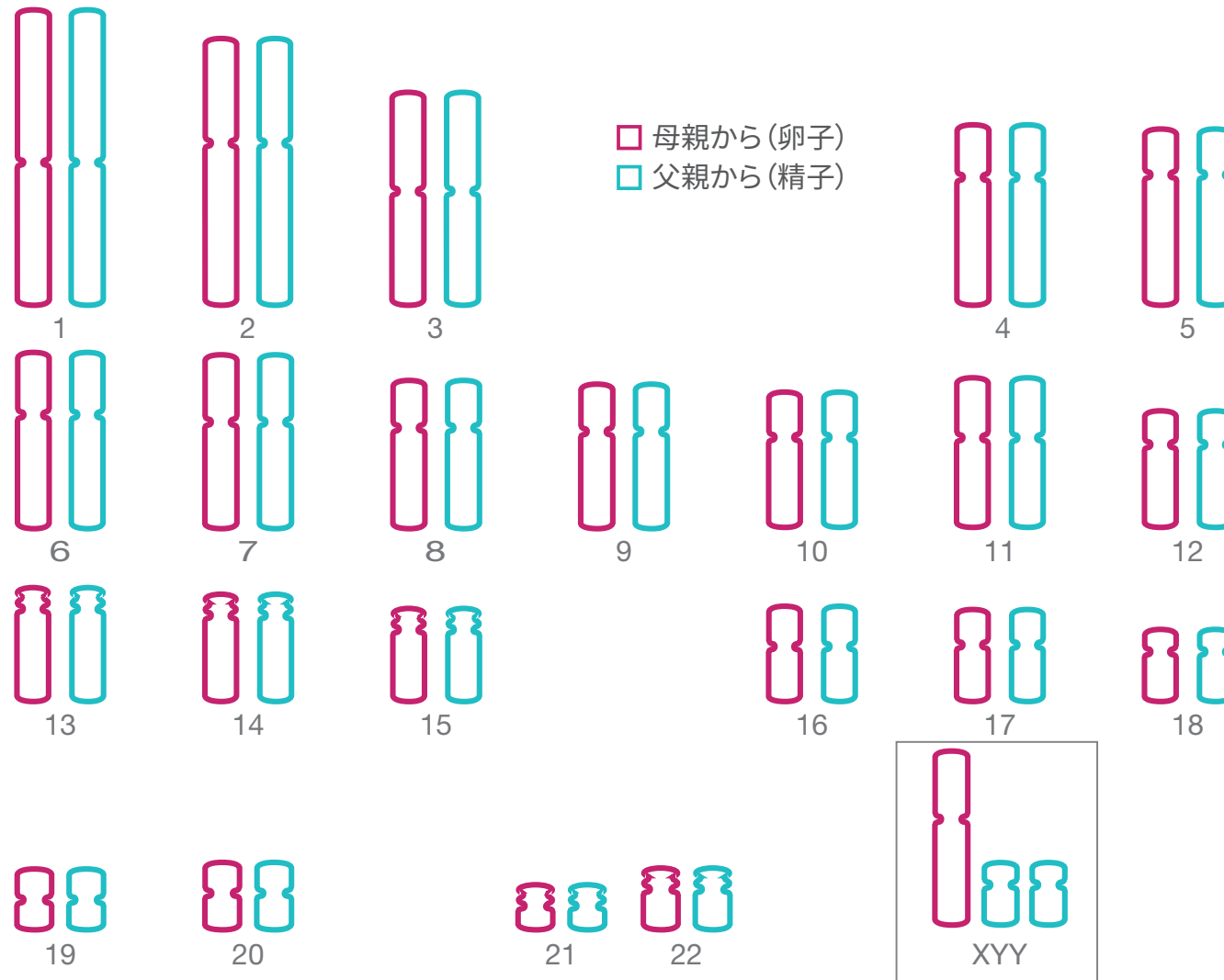
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

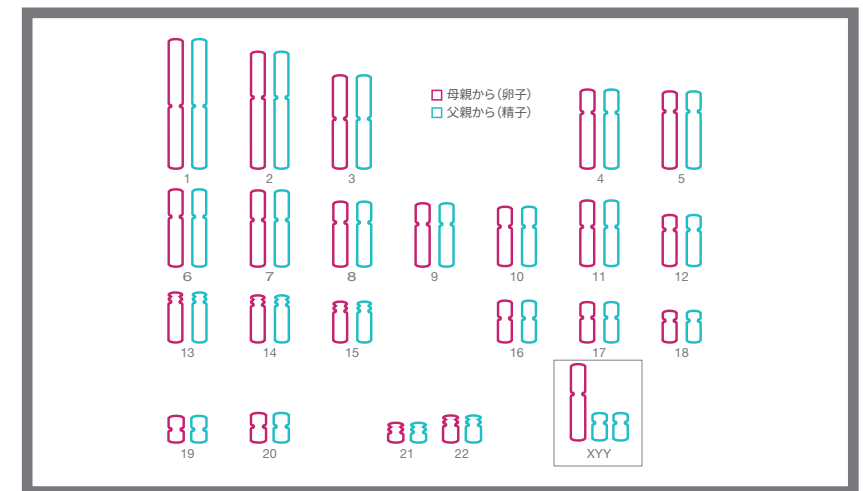
単一遺伝子遺伝病

47,XYX(ヤコブ症候群)



47,XYY(ヤコブ症候群)

- 47,XYYは、男児出生840例に約1件の割合で発生します。
- さまざまな臨床症状があります。ヤコブ症候群の一般的な特徴：
 - 学習障害、言葉の遅れ、言語発達遅滞
 - 多動性障害および注意力障害の高いリスク。一部では自閉症スペクトラム障害のリスクも上昇。
 - 妊孕性は正常



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
Your guide to understanding genetic conditions: 47,XYY syndrome. Genetics Home Reference.
<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/47xyy-syndrome>. 2018日4月4日アクセス。

TOC
(目次)

遺伝学の概説

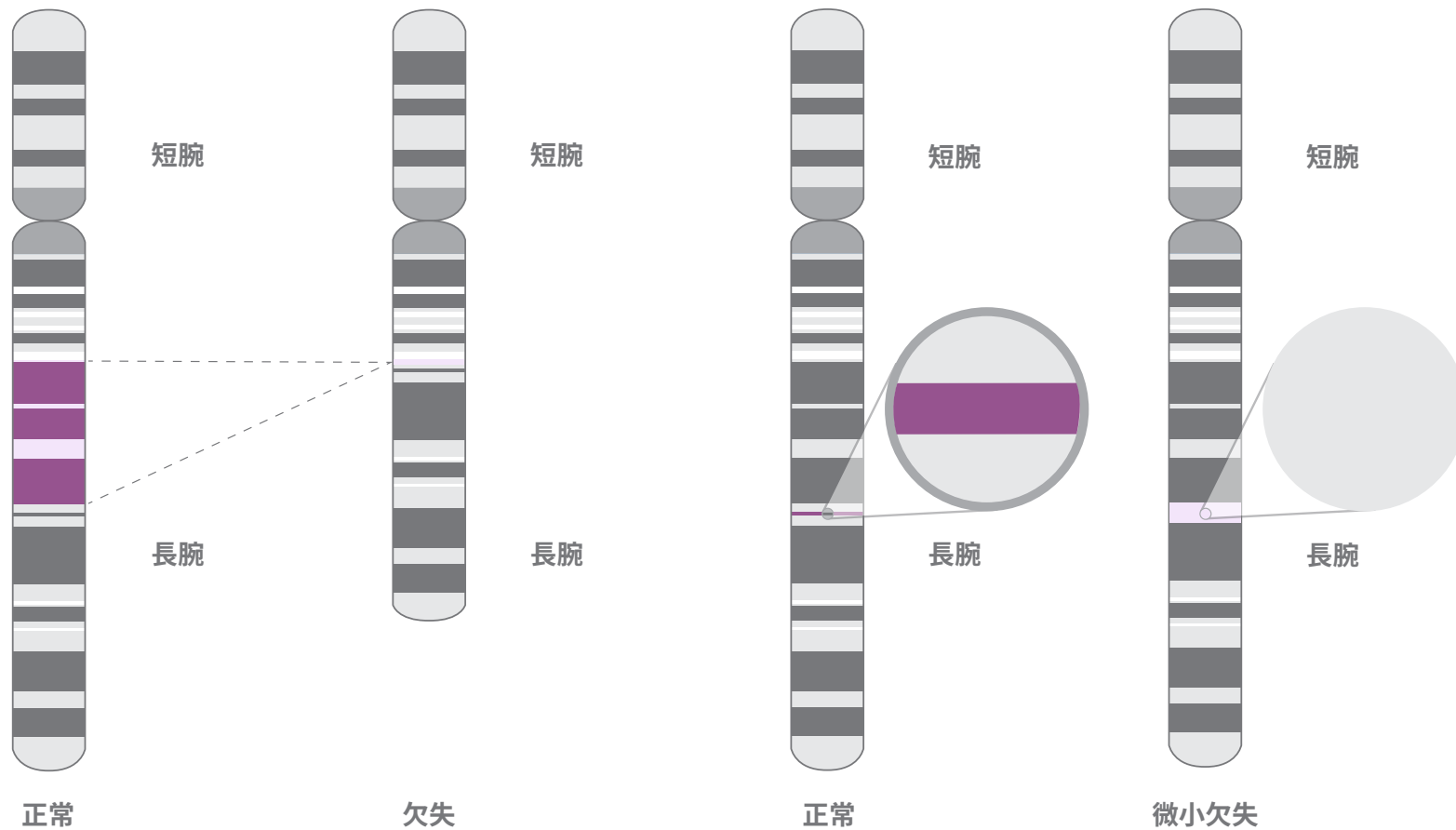
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

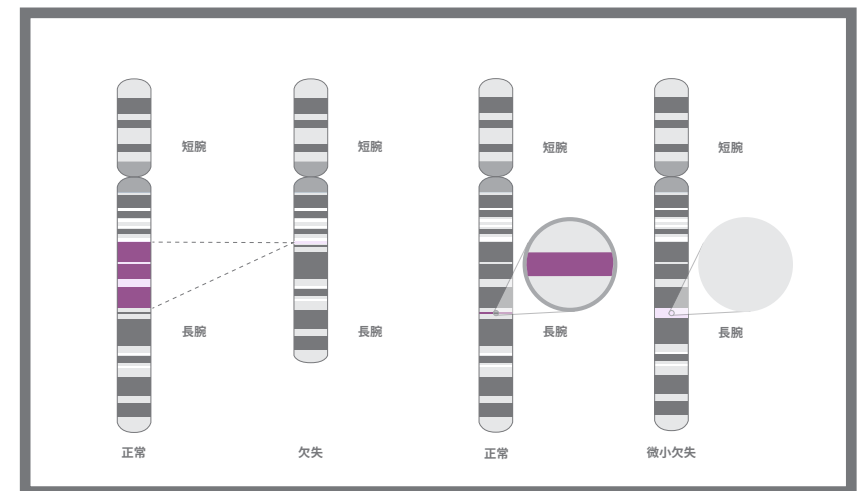
単一遺伝子遺伝病

染色体の欠失および微小欠失



染色体の欠失および微小欠失

- 欠失及び微小欠失は、染色体の一部の欠損が原因です。
 - 微小欠失は一般に小さすぎて従来の核型解析では確認できないため、専用の確認検査が必要です。
- 染色体の欠失および微小欠失により、知的障害、発達障害、および先天異常が引き起こされる可能性があります。



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

TOC
(目次)

遺伝学の概説

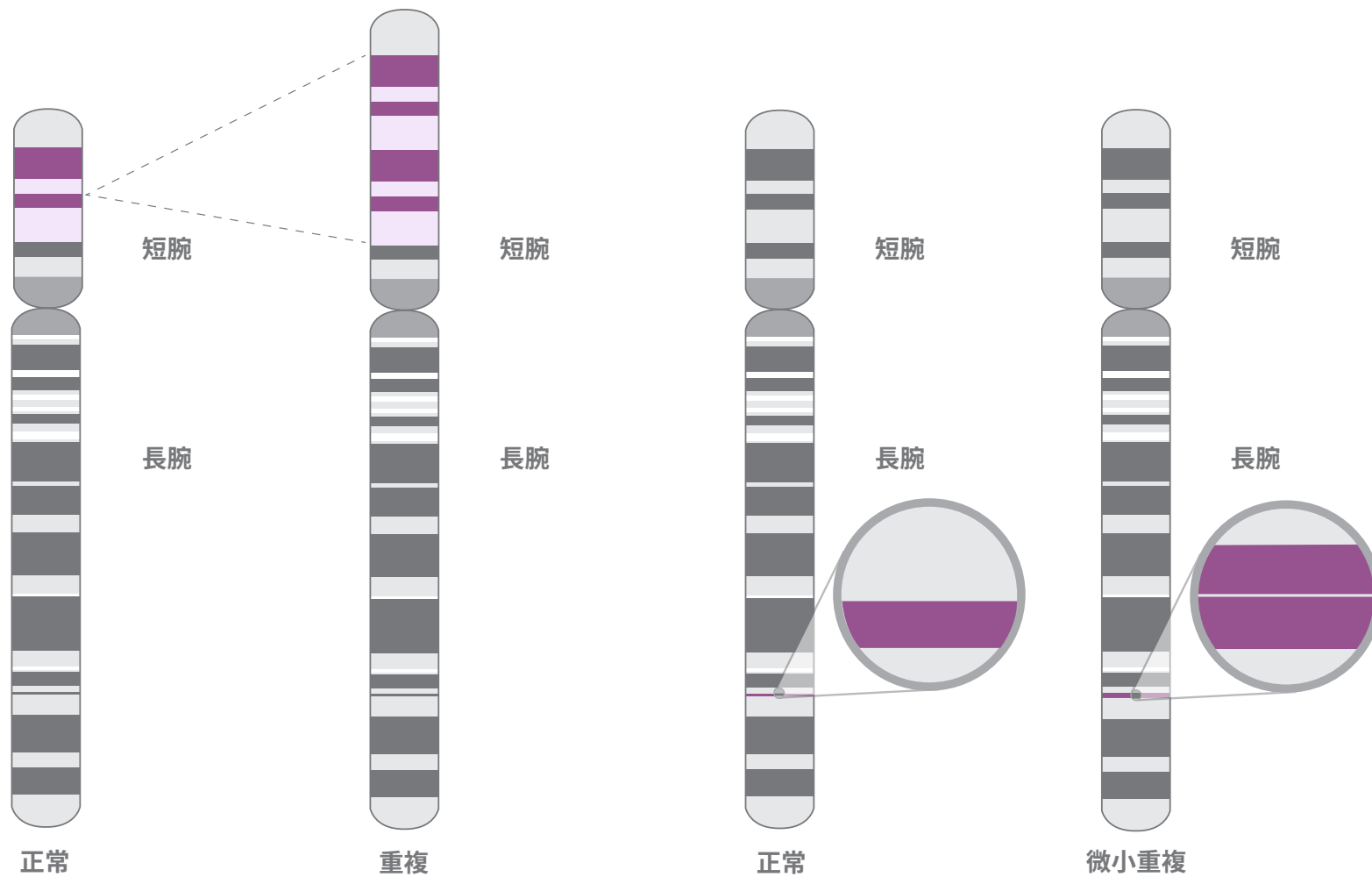
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

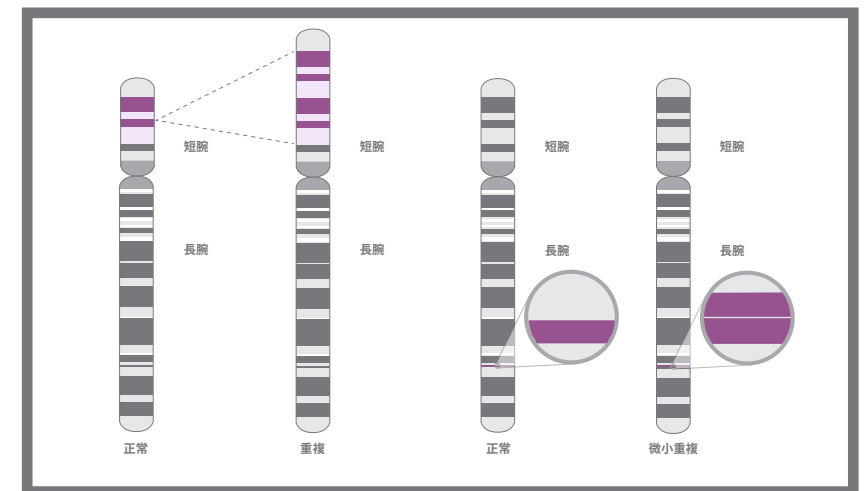
単一遺伝子遺伝病

染色体の重複および微小重複



染色体の重複および微小重複

- 重複および微小重複は、染色体の一部が過剰に存在することが原因です。
 - 微小重複は一般に小さすぎて核型解析では確認できないため、専用の確認検査が必要です。
- 染色体の重複および微小重複により、知的障害、発達障害、および先天異常が引き起こされる可能性があります。



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

TOC
(目次)

遺伝学の概説

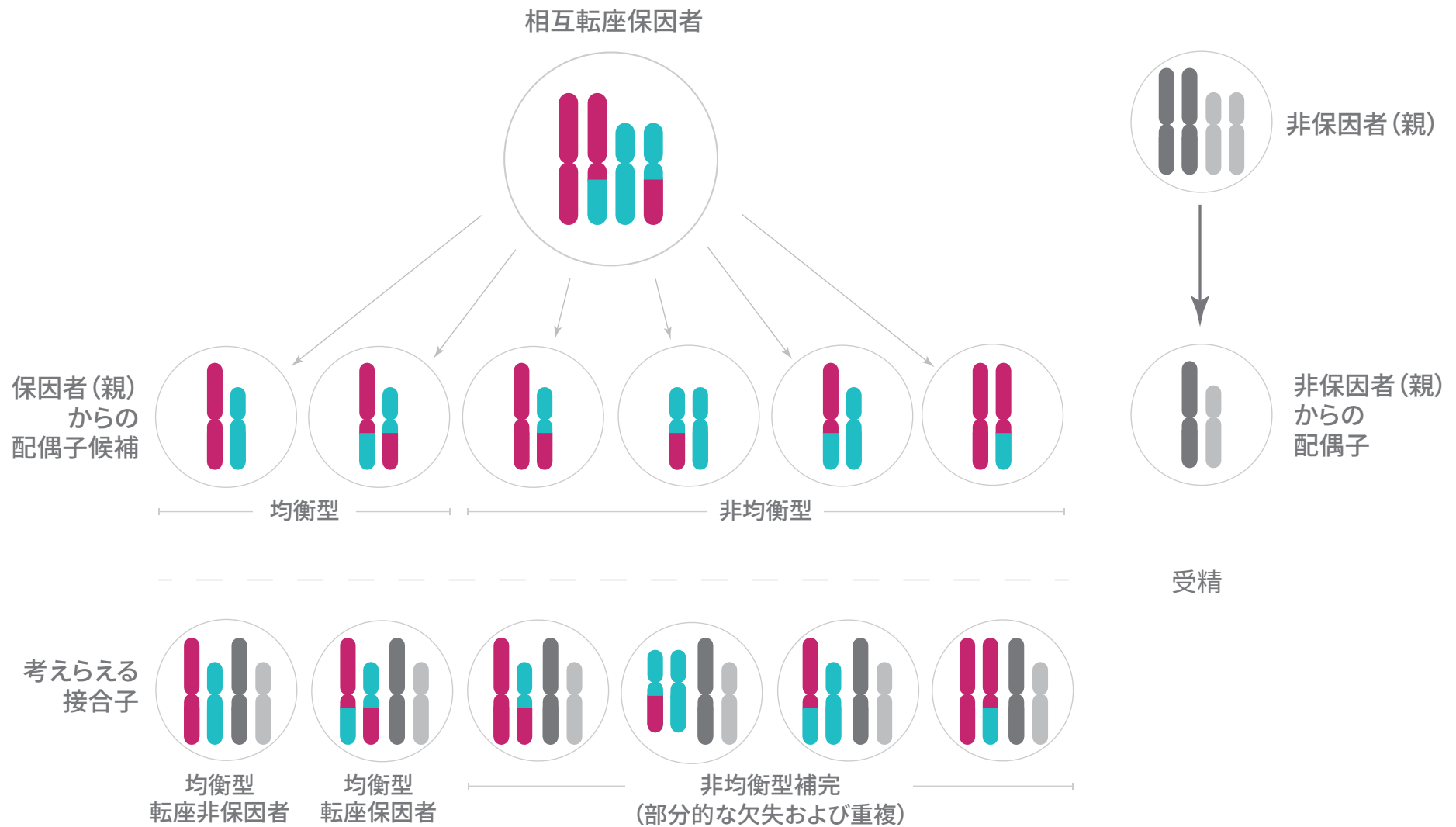
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

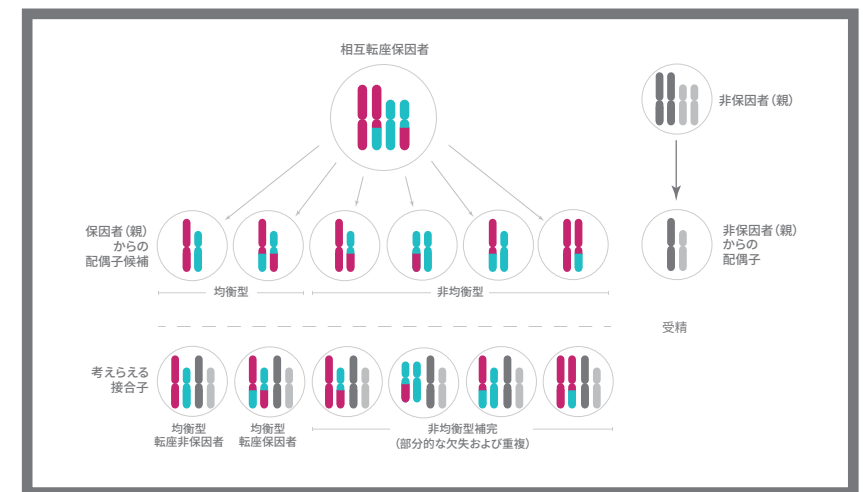
単一遺伝子遺伝病

染色体転座:相互転座



染色体転座:相互転座

- 相互転座は、2本の異なる染色体の間で配列が交換されることにより発生します。
- 均衡型相互転座は、500人あたり約1人が持っています。
- 均衡型相互転座を持つほとんどの人には臨床的特徴はありませんが、以下のリスクがあります:
 - 不妊
 - 反復妊娠不成功
 - 先天異常、知的障害、発達障害のある子の出生



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

TOC
(目次)

遺伝学の概説

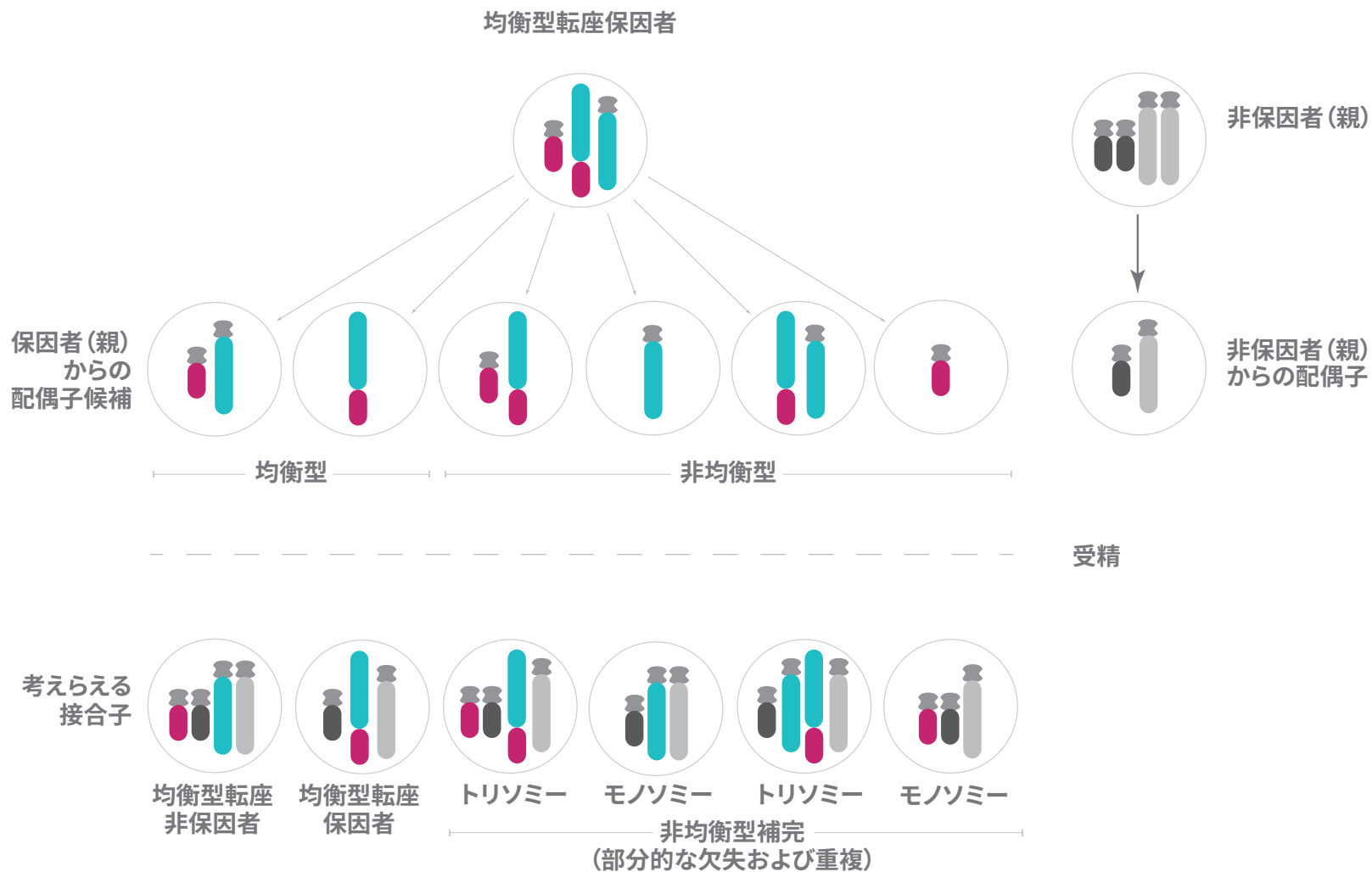
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

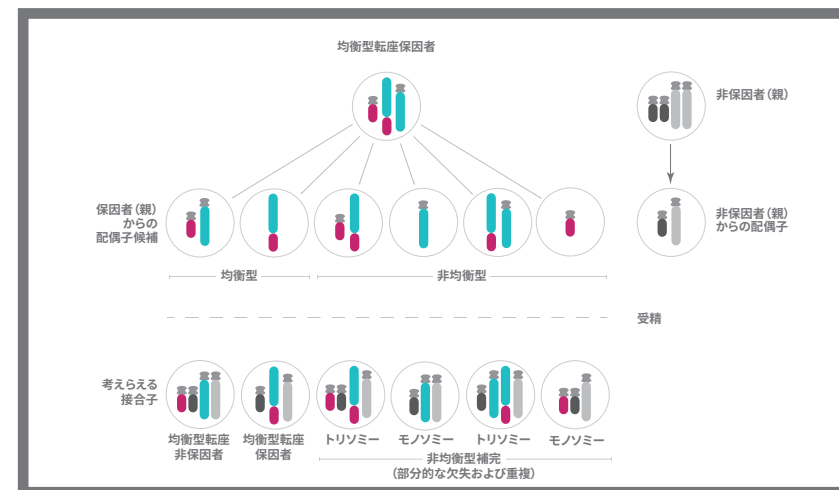
単一遺伝子遺伝病

染色体転座:ロバートソン転座



染色体転座:ロバートソン転座

- ロバートソン転座は、2本の「ロバートソン」染色体(13番、14番、15番、21番、22番染色体)が結合すると発生します。
- 均衡型ロバートソン転座は、1,000人あたり約1人が持っています。
- 均衡型ロバートソン転座を持つほとんどの人には臨床的特徴はありませんが、以下のリスクがあります:
 - 不妊
 - 反復妊娠不成功
 - 先天異常、知的障害、発達障害のある子の出生



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.

TOC
(目次)

遺伝学の概説

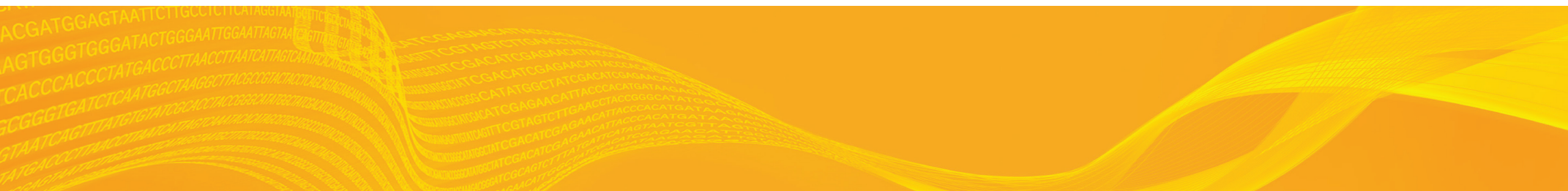
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

単一遺伝子遺伝病

出生前スクリーニングおよび出生前診断のオプション



TOC
(目次)

遺伝学の概説

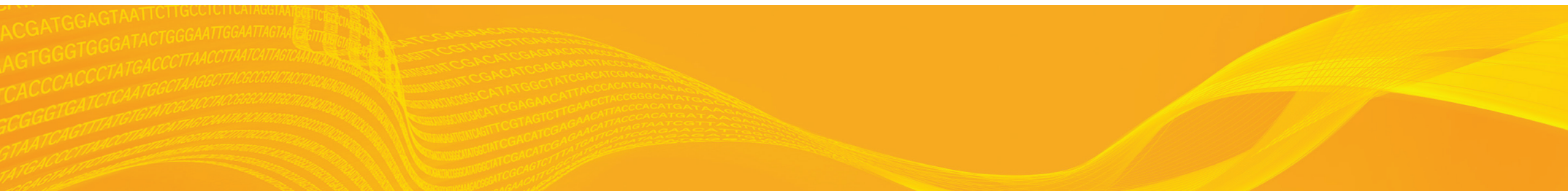
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

単一遺伝子遺伝病

出生前スクリーニングおよび出生前診断のオプション



TOC
(目次)

遺伝学の概説

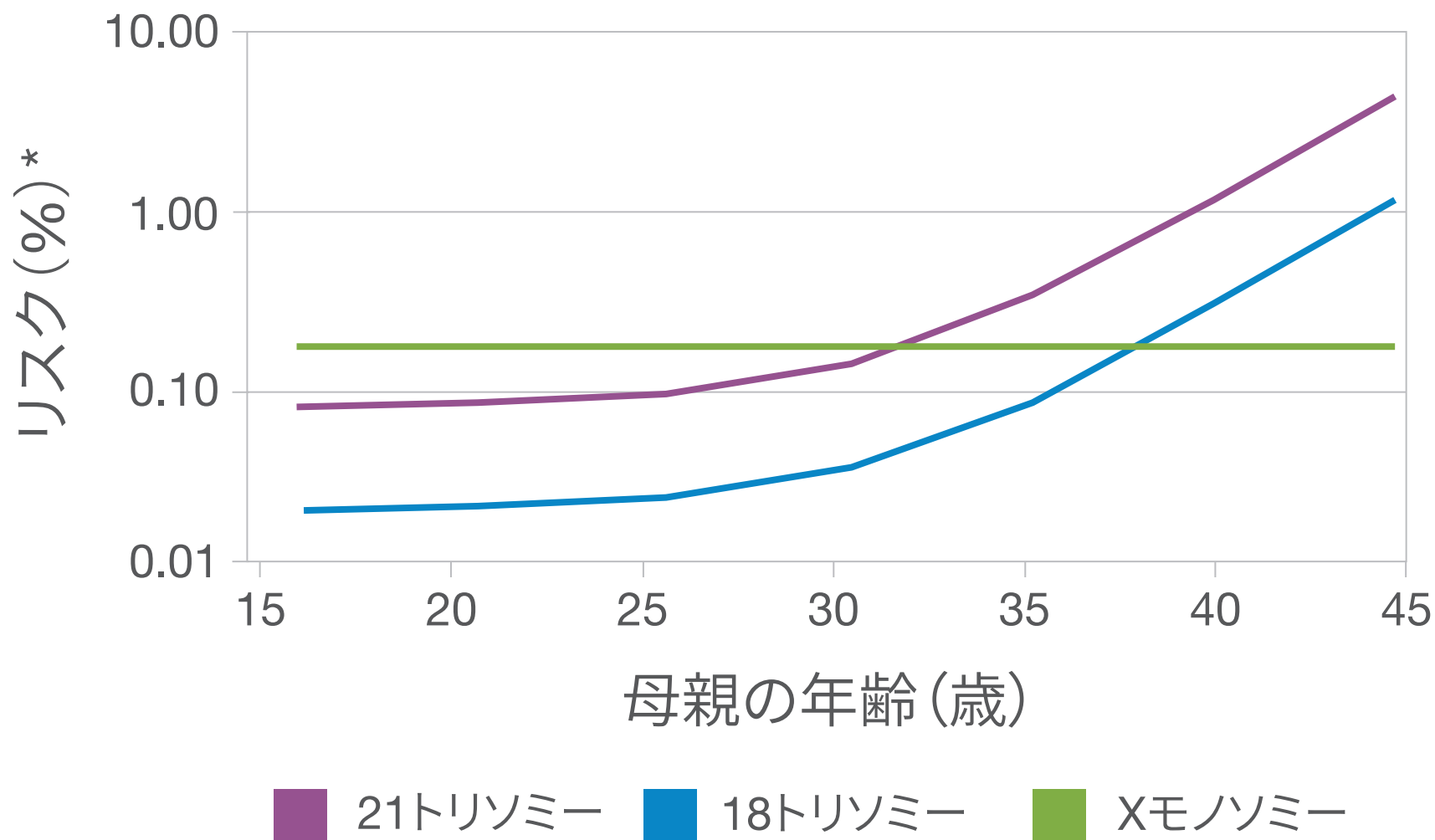
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

単一遺伝子遺伝病

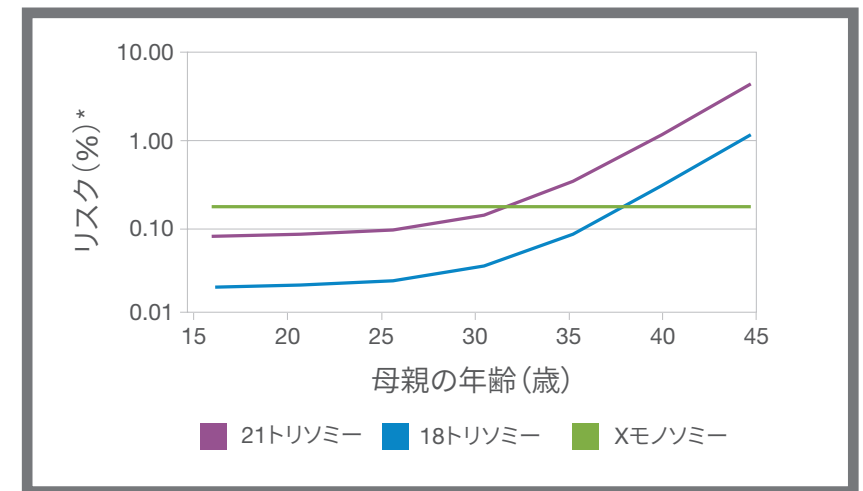
母親の年齢と共に増加する異数性のリスク



*妊娠中期における21トリソミー(T21)、18トリソミー(T18)、Xモノソミー(MX)のリスク。

母親の年齢と共に増加する異数性のリスク

- 21トリソミーなど特定の染色体異常の発生率は、母親の年齢と共に上昇します。その原因は染色体不分離です。
- ターナー症候群などの一部の染色体異常の発生率は、母親の年齢には左右されません。



Allen EG, Freeman SB, Drschel C, Hobbs CA et al. Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects Hum Genet. 2009 Feb; 125(1): 41-52.
ACOG PB #163 Clinical Management guideline for Obstetrician-Gynecologist: Screening for fetal aneuploidies May 2016

TOC
(目次)

遺伝学の概説

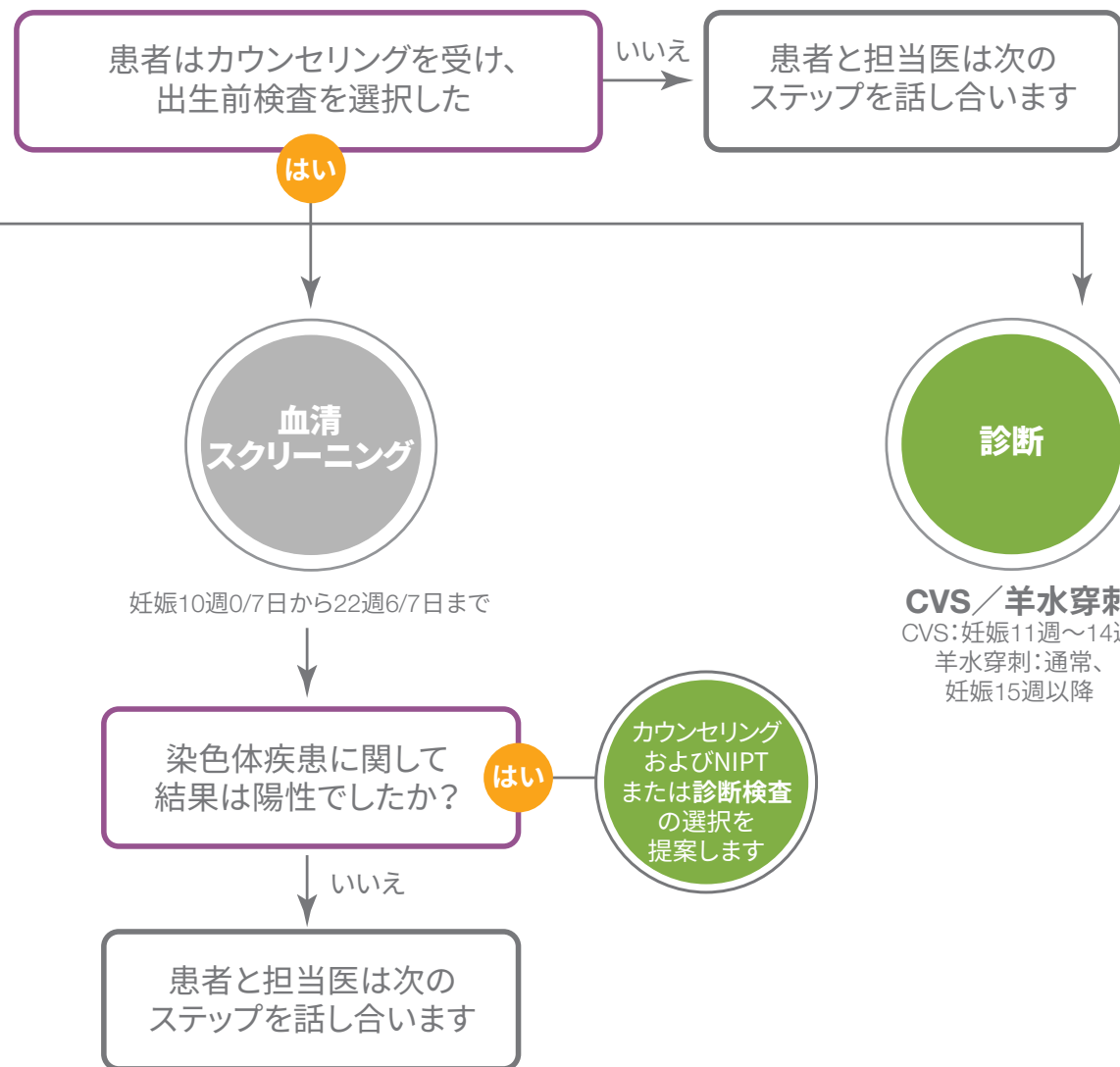
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

単一遺伝子遺伝病

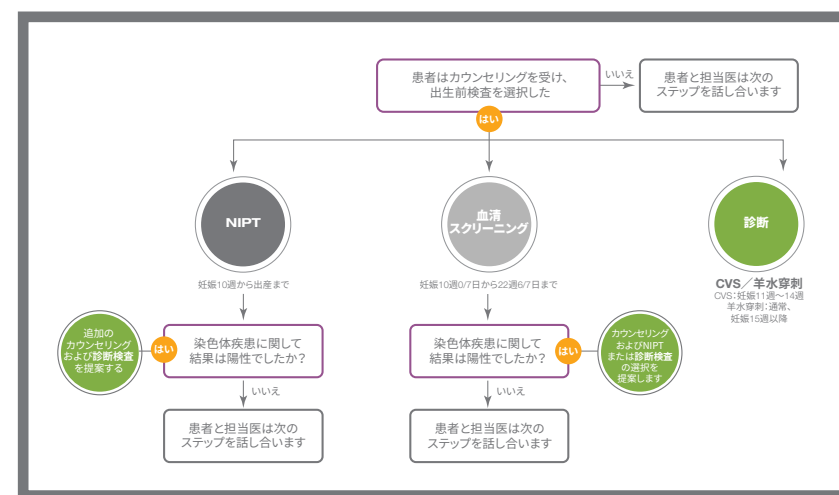
出生前スクリーニングおよび出生前診断のオプション*



*国により異なる場合があります

出生前スクリーニングおよび出生前診断のオプション*

- 出生前異数性スクリーニングでは、特定の染色体疾患を持つ胎児を妊娠する確率を評価します。
 - スクリーニング結果は診断ではありません。スクリーニング結果が陽性の場合、患者には追加カウンセリングおよび確定診断検査の選択を提供する必要があります。
- 診断検査では以下に関する確定的な情報が得られます：
 - 染色体疾患
 - 特定の遺伝子疾患



ACOG Practice Bulletins—Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e108–e122.

ACOG Practice Bulletins—Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e123–e137.

*米国では一般的ですが、国により異なる場合があります。

TOC
(目次)

遺伝学の概説

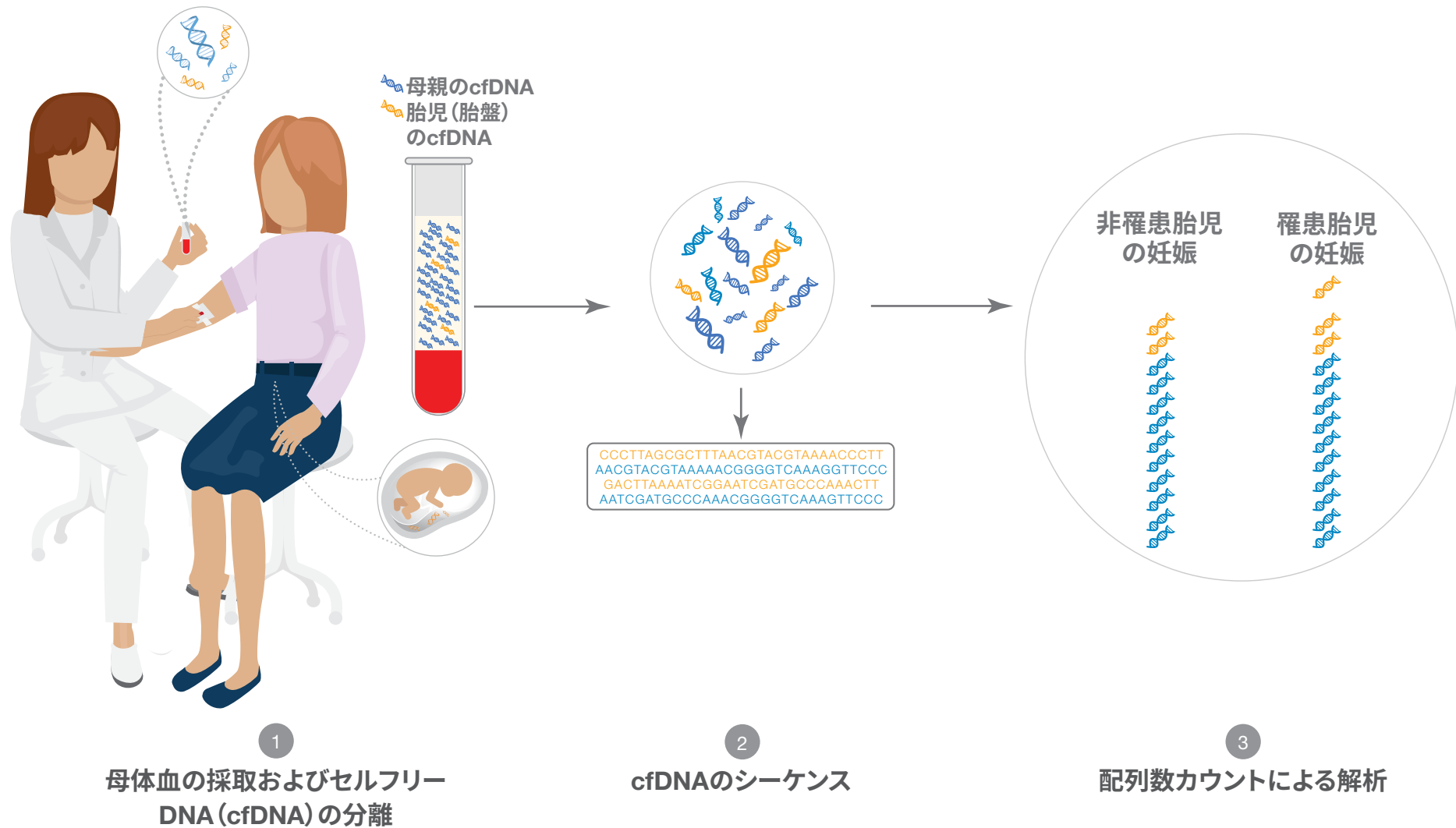
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

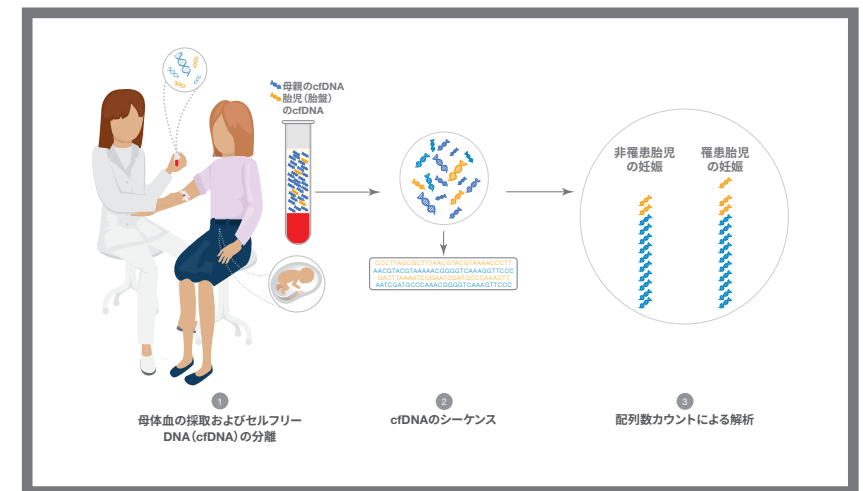
単一遺伝子遺伝病

セルフリーDNA(cfDNA)を用いる非侵襲的出生前検査(NIPT)



セルフリーDNA(cfDNA)を用いる非侵襲的出生前検査(NIPT)

- NIPTは妊娠10週から実施できます。
- 妊婦の腕から採血します。血液サンプルには母親と胎盤(胎児)のcfDNAが含まれています。
- cfDNAのシーケンスを実施して由来する染色体を決定した後に、cfDNAを数えて染色体疾患のスクリーニングを実施します。
- 利点:
 - 非侵襲的、流産のリスクなし
 - 検査対象疾患に関して高い検出率
 - 従来 of 血清スクリーニングと比較して非常に低い偽陽性率と低い偽陰性率
- 制限:
 - 確定診断ではありません。偽陽性や偽陰性が発生する可能性があります。
 - 場合によっては、結果から胎児の疾患ではなく母親や胎盤の疾患が明らかになることがあります。



Gil MM, et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; Sep;50(3):302-314.

ACOG Practice Bulletins—Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e123–e137.

TOC
(目次)

遺伝学の概説

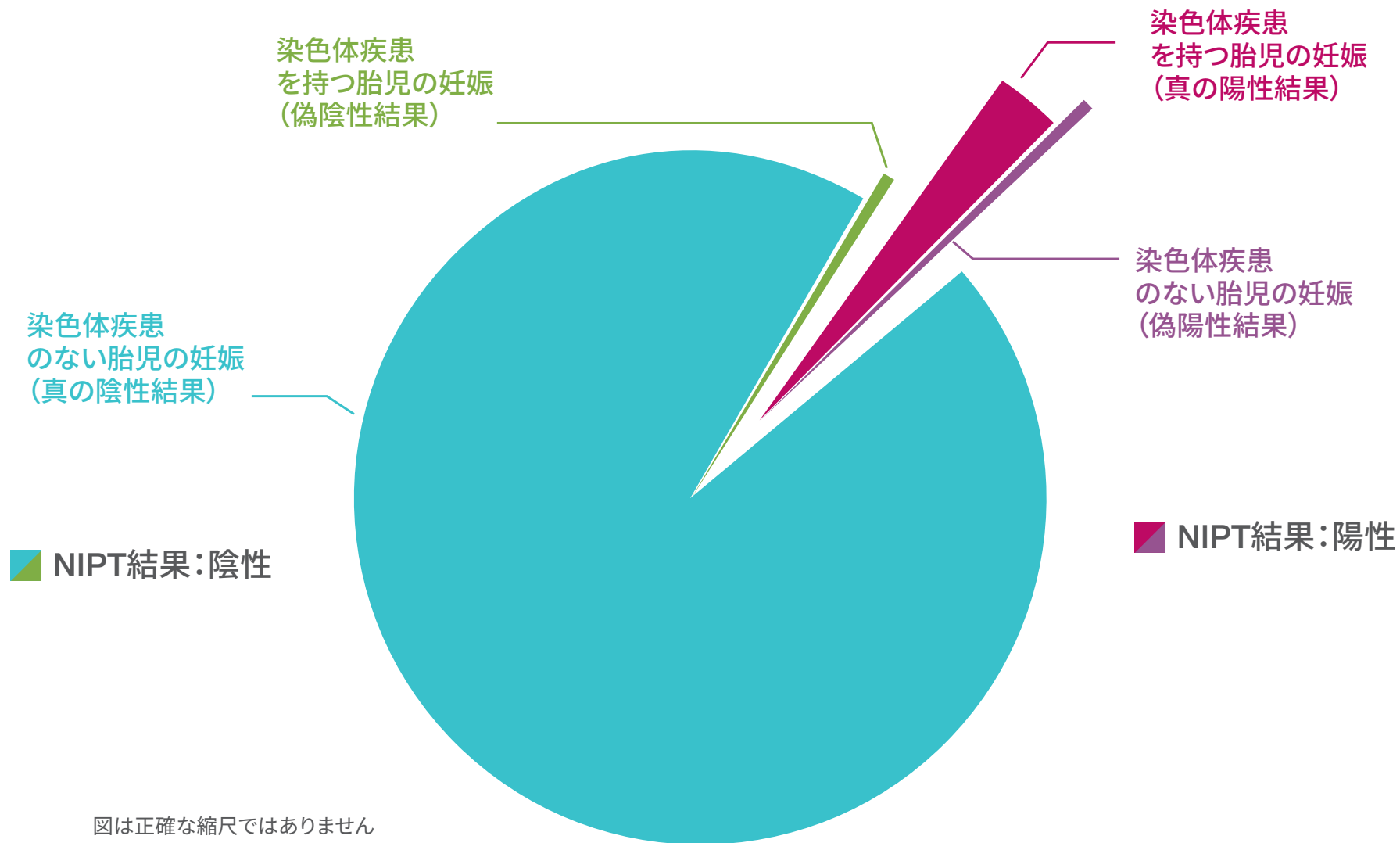
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

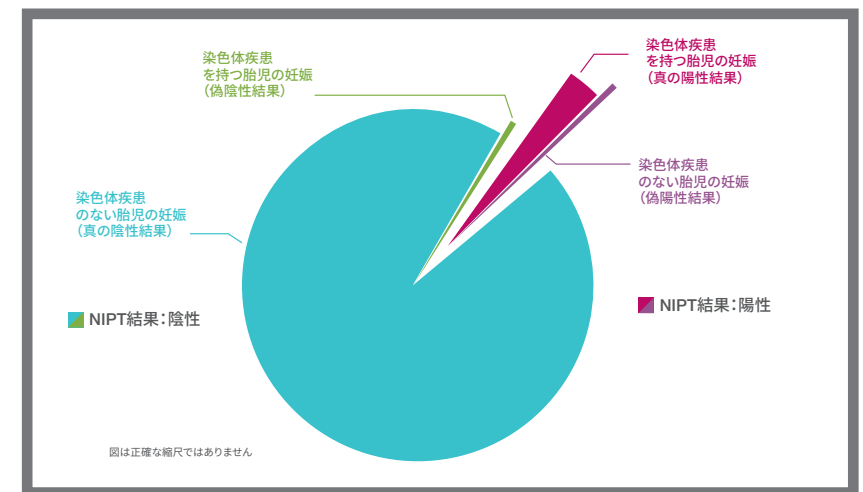
単一遺伝子遺伝病

NIPT:陽性結果と陰性結果を理解する

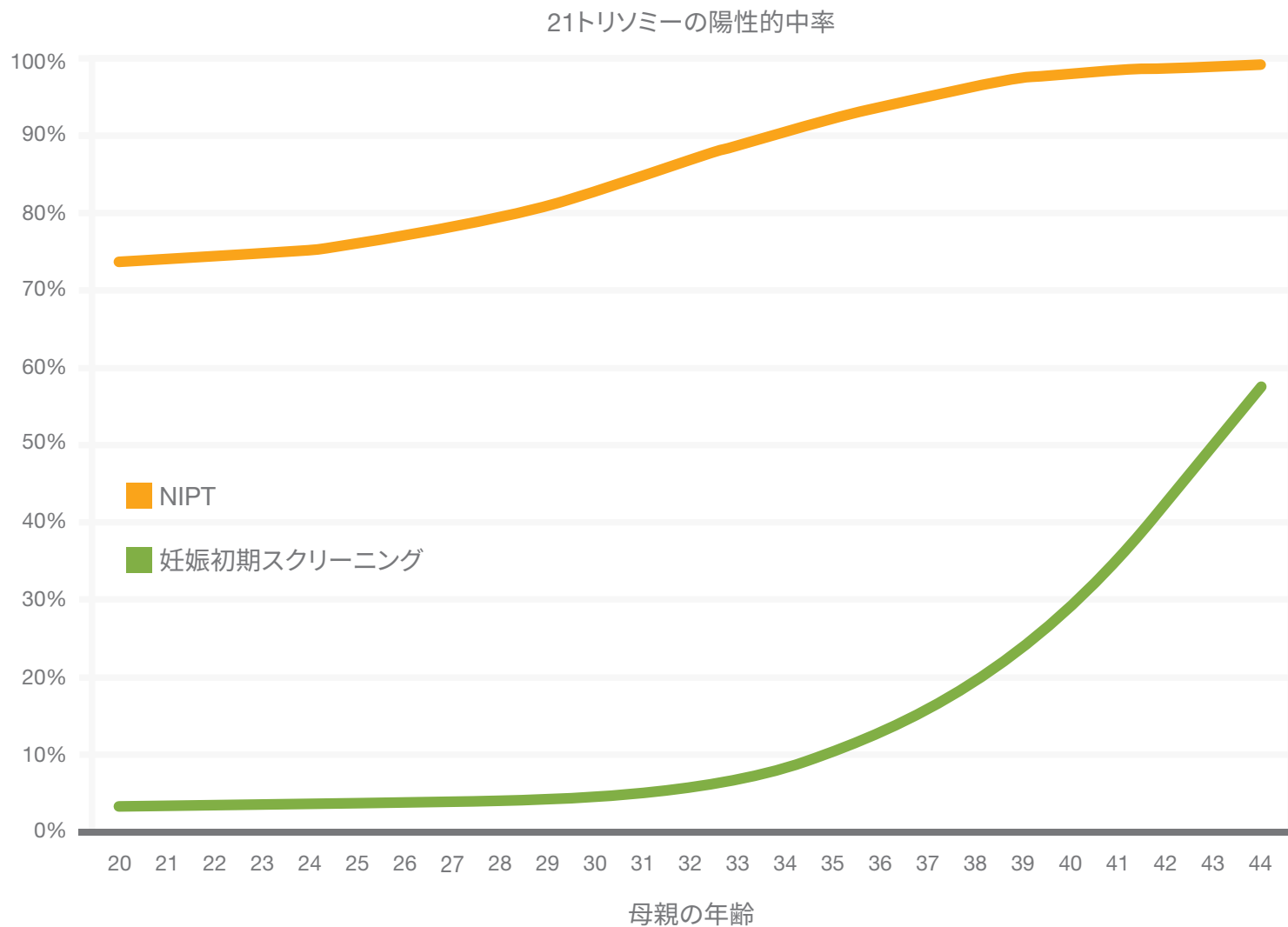


NIPT:陽性結果と陰性結果を理解する

- 結果は検査対象疾患に対してのみ適用されます。
- 陰性結果は、胎児が疾患を持つ確率が低いことを示しています。
 - ほとんどの場合で、実際に疾患が存在しません(真の陰性結果)。
 - 稀に、疾患が存在することもあります(偽陰性結果)。
- 陽性結果は、胎児が疾患を持つ確率が高いことを示しています。
 - ほとんどの場合で、実際に疾患が存在します(真の陽性結果)。
 - 一部の陽性結果では、疾患が存在しない場合もあります(偽陽性結果)。
- NIPTはスクリーニング検査であるため、結果は総合的な妊娠との関連で考慮すべきであり、陽性結果については妊娠管理上の後戻りのできない決定を下す前に確認する必要があります。

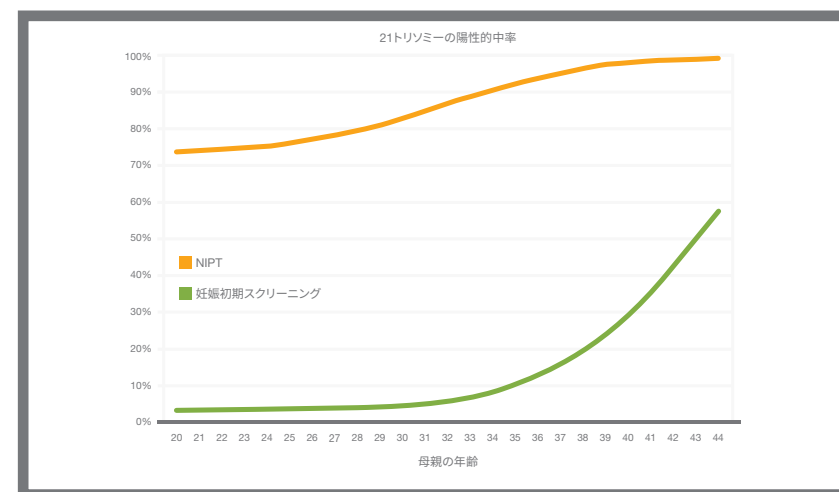


検査的中率の理解と比較(21トリソミーの場合)



検査的中率の理解と比較(21トリソミーの場合)

- 陽性的中率 (PPV) は、スクリーニング結果が陽性であった妊娠で実際に疾患がある確率を示します。
- PPVは、疾患有病率および検査性能により左右されます。
 - 有病率が高い場合、PPVは高くなります。
 - 感度および特異性の高い検査では、PPVが高くなります。
- PPVが高い場合、真の陽性結果である陽性結果が多くなり、偽陽性結果である陽性結果は少なくなります。
- 21トリソミーのNIPTのPPVは、母親の年齢にかかわらず、21トリソミーの血清スクリーニングのPPVを上回っています。



Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther.* 1995;10(6):356-67.

Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Apr 11;50(3):302-314. doi: 10.1002/uog.17484.

Santorum, Wright D, Syngelaki A, Karagioti N, Nicolaides KH. Accuracy of first trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jun;49(6):714-720. doi: 10.1002/uog.17283.

TOC
(目次)

遺伝学の概説

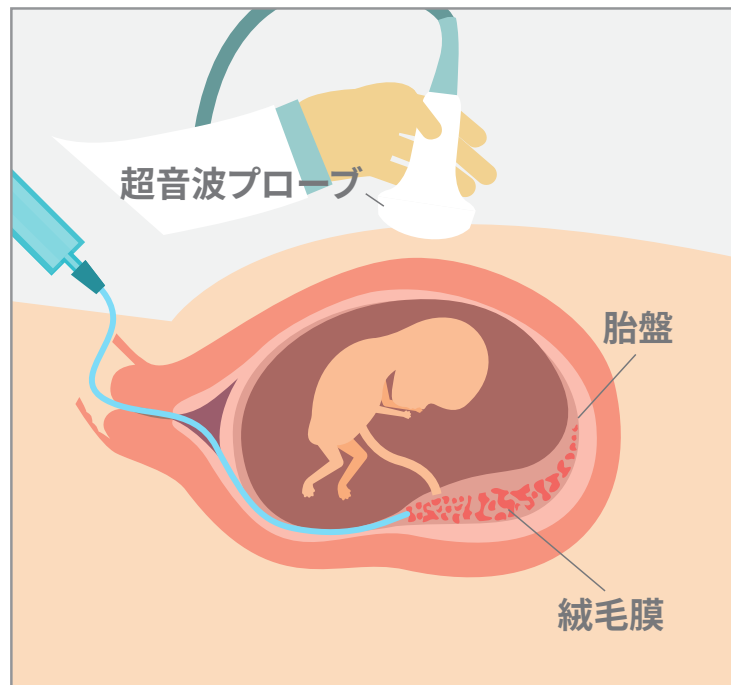
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

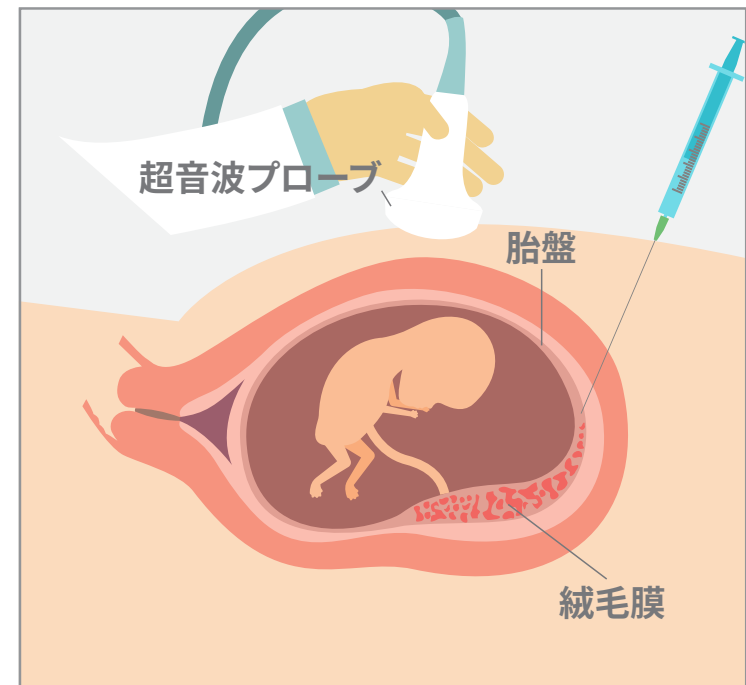
稀な常染色体トリソミー

単一遺伝子遺伝病

診断検査:絨毛検査(CVS)



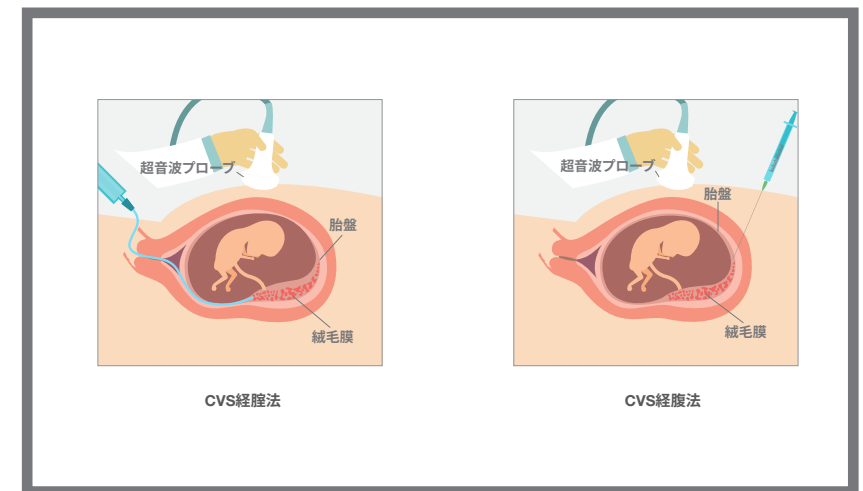
CVS経膣法



CVS経腹法

診断検査:絨毛検査(CVS)

- 染色体疾患が存在しているかどうかを、可能な限りの確実性で決定できます。
 - 必要に応じて、追加遺伝子検査を実施することもできます。
- 胎盤から採取した絨毛の検査を実施します。
 - 通常、妊娠11週から14週の間の実施されます。
- 流産などの合併症のリスクがあります。



ACOG Practice Bulletins—Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e108–e122.

TOC
(目次)

遺伝学の概説

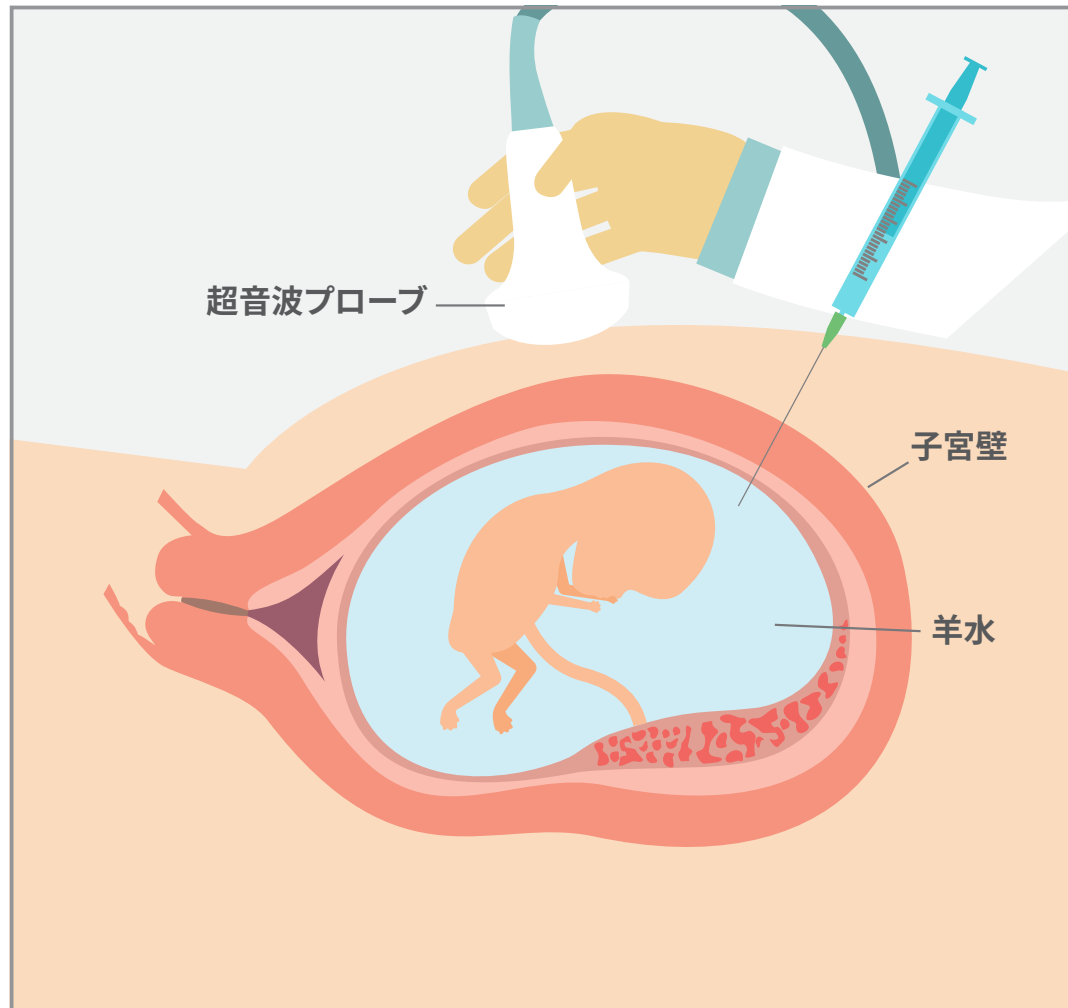
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

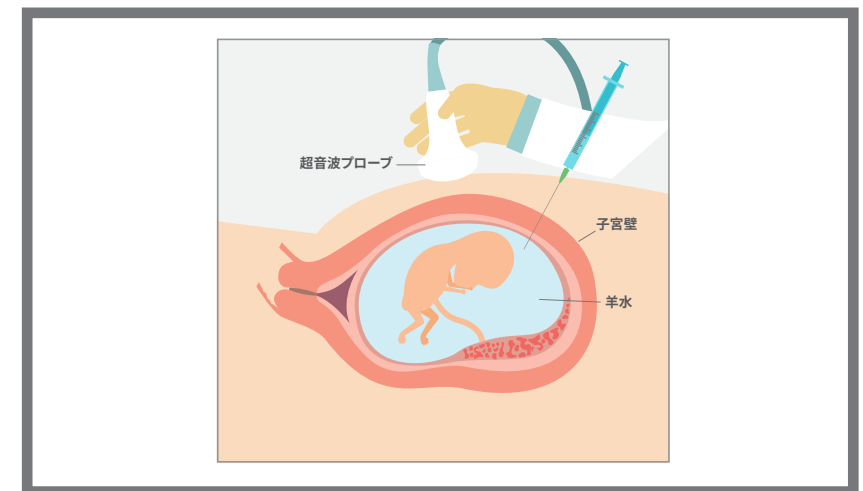
単一遺伝子遺伝病

診断検査:羊水穿刺



診断検査:羊水穿刺

- 染色体疾患が存在しているかどうかを、可能な限りの確実性で決定できます。
 - 必要に応じて、追加遺伝子検査を実施することもできます。
- 胎児を取り囲む液体(羊水)から採取された胎児細胞の検査を実施します。
 - 通常、妊娠15週から20週の間実施されます。
 - 必要に応じて、妊娠20週を過ぎてからも実施できます。
- 羊水漏出や流産などの合併症のリスクがあります。



ACOG Practice Bulletins—Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e108–e122.

TOC
(目次)

遺伝学の概説

染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

単一遺伝子遺伝病

稀な常染色体トリソミー



TOC
(目次)

遺伝学の概説

染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

単一遺伝子遺伝病

稀な常染色体トリソミー



TOC
(目次)

遺伝学の概説

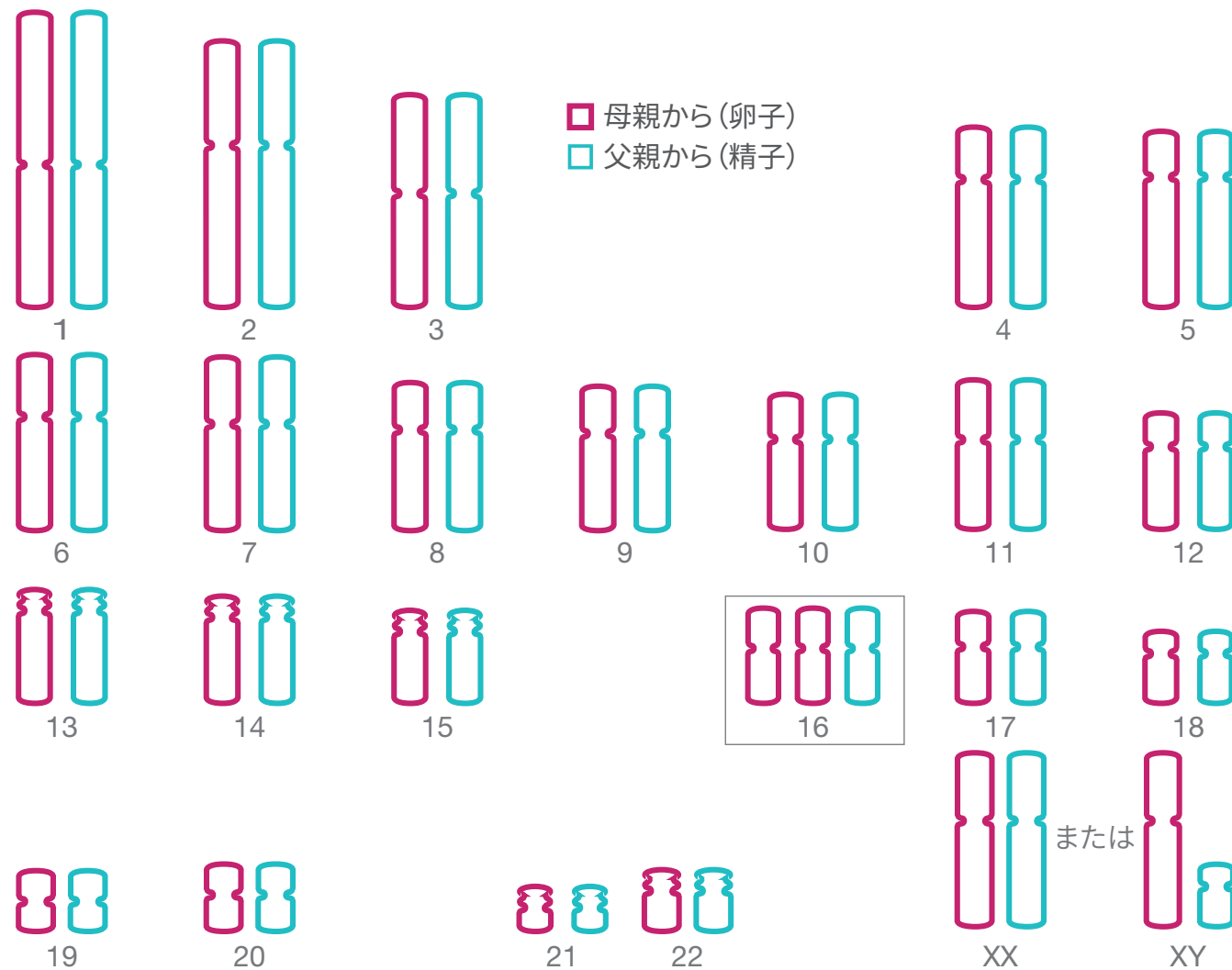
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

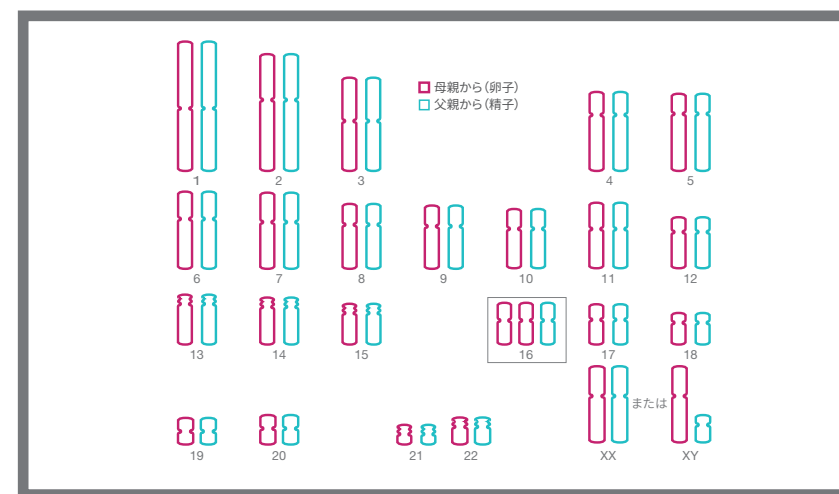
単一遺伝子遺伝病

稀な常染色体トリソミー(16トリソミーの場合)



稀な常染色体トリソミー(16トリソミーの場合)

- 21番、18番、13番、X、またはY染色体以外の染色体に関するトリソミーは稀な常染色体トリソミーと呼ばれます。
- NIPTで稀な常染色体トリソミーが発見される確率は0.28～0.78%です。
- さまざまな臨床症状があり、関与する染色体により異なります。臨床症状の例:
 - 妊娠不成功
 - 胎児死亡および死産
 - 子宮内発育遅延および片親性ダイソミー関連疾患の発生を伴う胎盤モザイク
 - 知的障害、発達障害、および先天異常
 - 臨床表現型が正常な場合もあります。



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

TOC
(目次)

遺伝学の概説

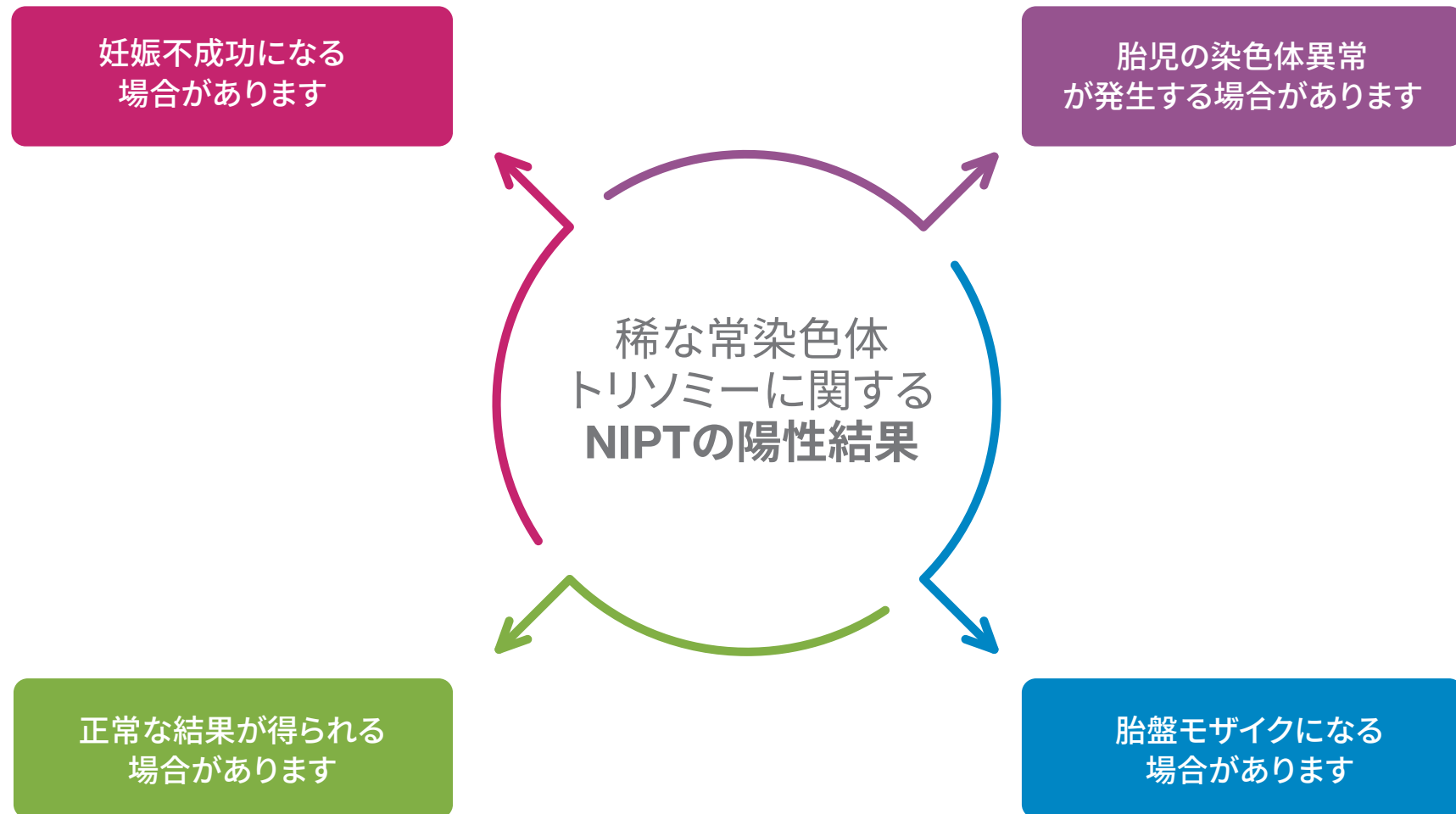
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

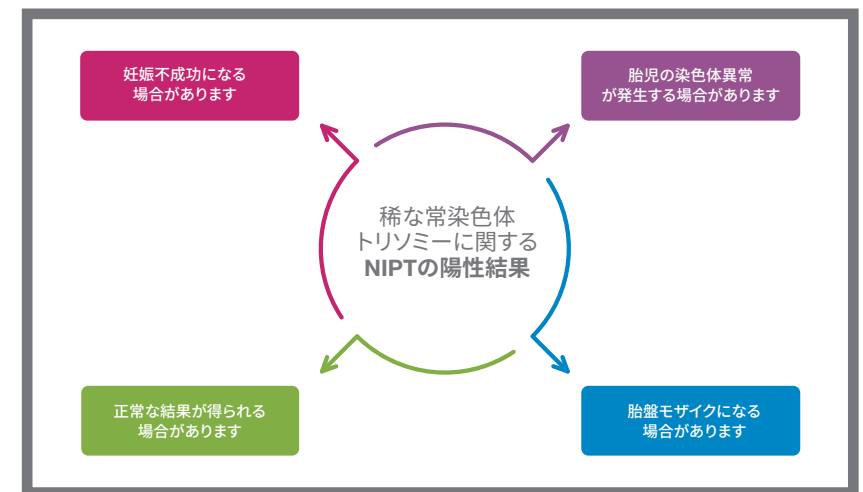
単一遺伝子遺伝病

非侵襲的出生前検査(NIPT)で特定された稀な常染色体トリソミー で考えられる臨床転帰



非侵襲的出生前検査(NIPT)で特定された稀な常染色体トリソミー で考えられる臨床転帰

- NIPTで陽性結果が出た後の臨床症状はさまざまで、染色体によって異なります。
 - 特定の染色体異常は妊娠不成功の原因となります。
 - 特定の染色体異常は、検出された染色体異常と関連する表現型を持つ胎児が生まれる原因となります。
 - 特定の染色体異常は胎盤モザイク(CPM)を引き起こします。
 - CPMでは胎盤機能が変わるリスクが高まるため、子宮内発育遅延、胎児死亡、および片親性ダイソミーが引き起こされます。
 - 明確な臨床症状がない場合もあります。
 - 偽陽性結果も発生します。
- NIPTはスクリーニング検査です。妊娠管理に関する決定を下す前には、結果を診断検査(CVSや羊水穿刺など)で確認する必要があります。



Mardy A, Wapner RJ. Confined placental mosaicism and its impact on confirmation of NIPT results. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2016;172(2):118-22.

Kalousek DK, Barrett I. Confined placental mosaicism and stillbirth. *Pediatr Pathol* 1994 Jan-Feb;14(1):151-9.

Kalousek DK. Confined placental mosaicism and intrauterine development. *Pediatr Pathol.*1990;10(1-2):69-77.

TOC
(目次)

遺伝学の概説

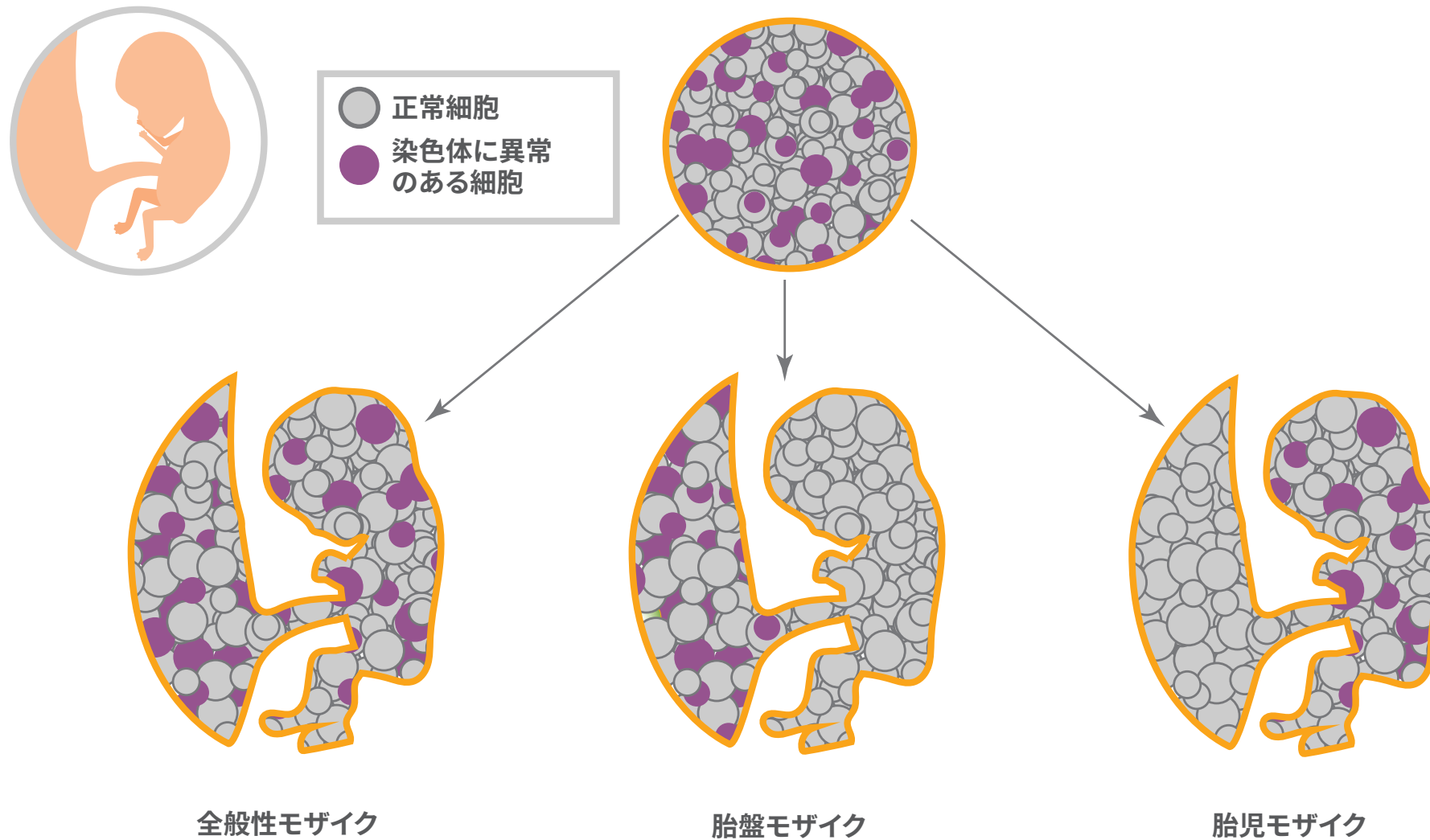
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

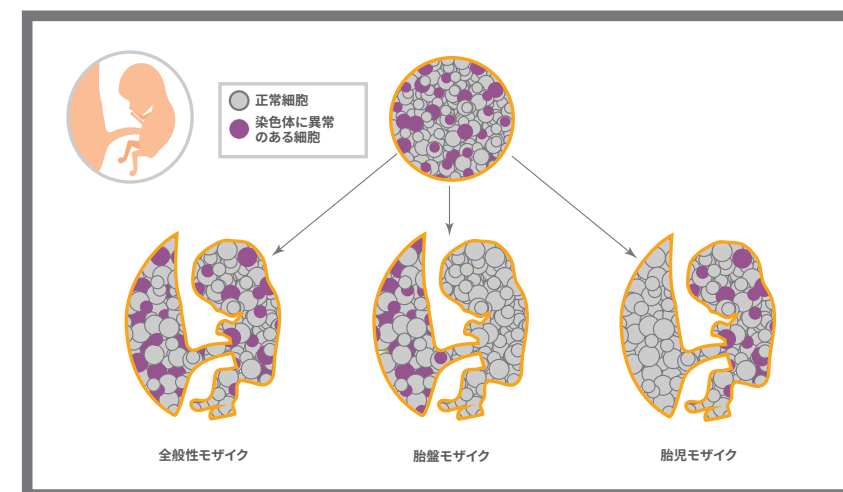
単一遺伝子遺伝病

染色体モザイクの種類



染色体モザイクの種類

- **全般性モザイク**: 染色体に違いのある2つ以上の細胞系が胎盤と胎児の両方に存在している状態。
 - NIPT結果が偽陰性になることがあります。
- **胎盤モザイク**: 染色体に違いのある2つ以上の細胞系が胎盤には存在しているが、胎児には存在していない状態。
 - NIPT結果が偽陽性になることがあります。
- **胎児モザイク**: 染色体に違いのある2つ以上の細胞系が胎児には存在しているが、胎盤には存在していない状態。
 - NIPT結果が偽陰性になることがあります。



Grati FR. *J Clin Med*. 2014;3(3):809-837.

Van Opstal D, et al. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146794.

Kalousek DK. *Pediatr Pathol*. 1990;10(1-2):69-77.

TOC
(目次)

遺伝学の概説

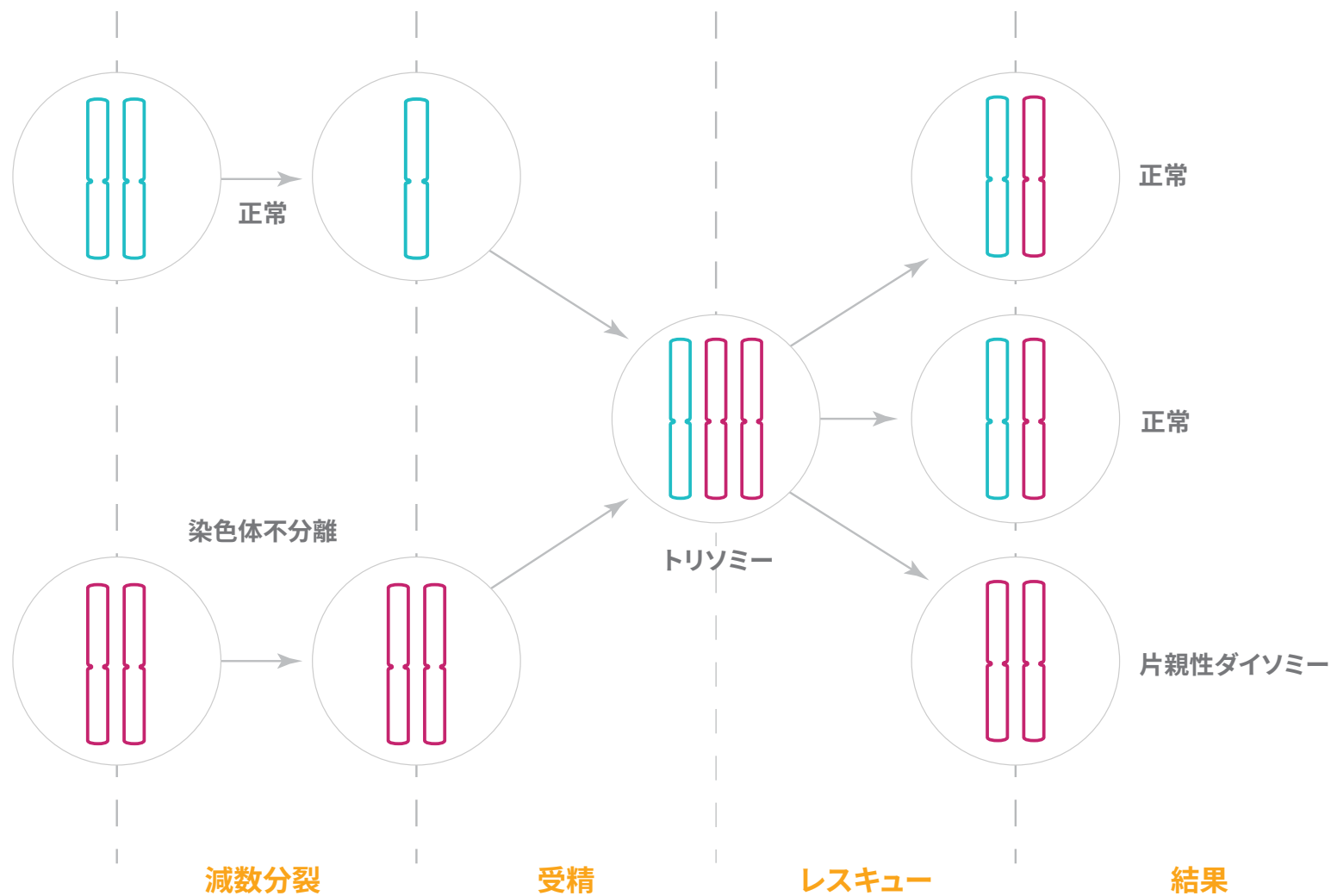
染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

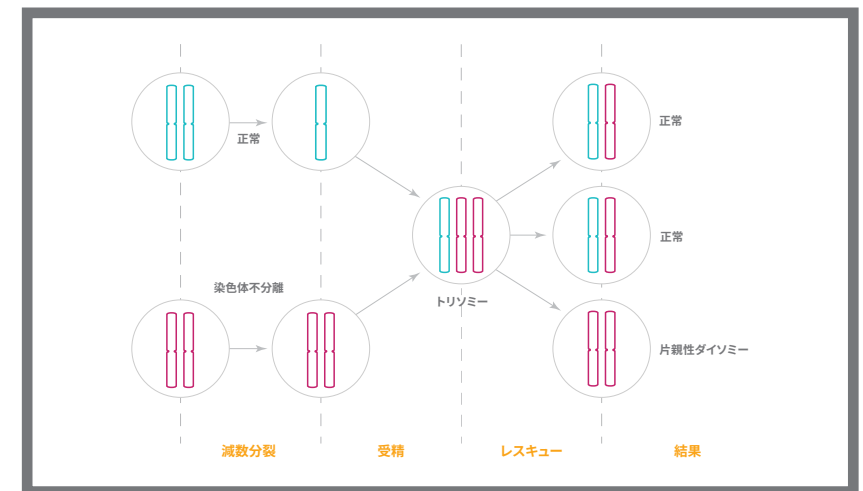
単一遺伝子遺伝病

トリソミーレスキューによる片親性ダイソミー(UPD)



トリソミーレスキューによる片親性ダイソミー(UPD)

- UPDは、特定の染色体を両親から1本ずつ受け継ぐのではなく、両方を片親から受け継いだ状態です。
 - 胎盤モザイクの場合、UPDは主にトリソミーレスキューが原因で発生します。
 - ACMGは、インプリントされた染色体(6番、7番、11番、14番、15番、20番)のUPD検査を推奨しています。臨床実践は異なる場合があります。
 - UPDの診断には、追加の専用検査が必要です。
 - さまざまな臨床症状があります。特定のインプリントされた染色体のUPDは、知的障害やその他の遺伝子疾患の原因になります。
- 特定の常染色体トリソミーのcfDNAスクリーニングで陽性結果が出た場合には胎盤モザイクのリスクが上昇するため、片親性ダイソミー(UPD)のリスクが高くなります。



1. Kotzot D, Utermann G. Uniparental disomy (UPD) other than 15: phenotypes and bibliography updated. Am J Med Genet A 2005; 136: 287 – 305.

2. Shaffer LG, Agan N, Goldberg JD et al. American College of Medical Genetics statement of diagnostic testing for uniparental disomy. Genet Med 2001; 3: 206 – 211.

単一遺伝子遺伝病



TOC
(目次)

遺伝学の概説

染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

単一遺伝子遺伝病

単一遺伝子遺伝病



TOC
(目次)

遺伝学の概説

染色体疾患

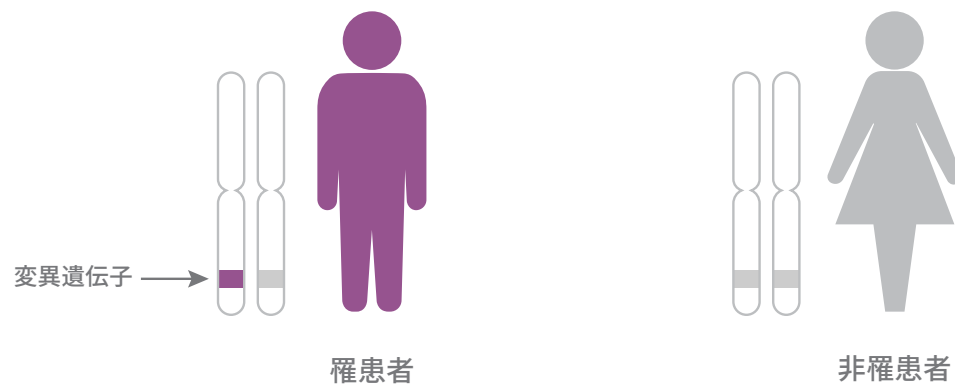
出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

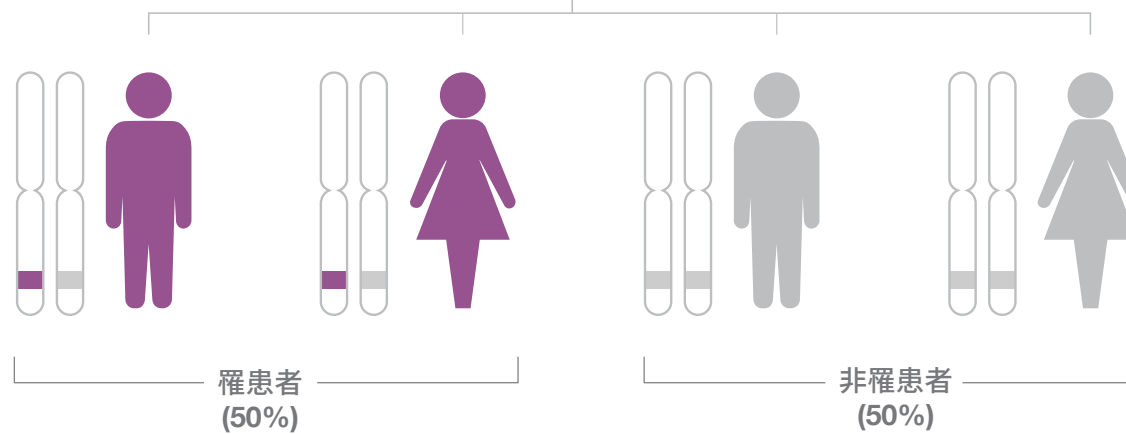
単一遺伝子遺伝病

常染色体優性遺伝

親

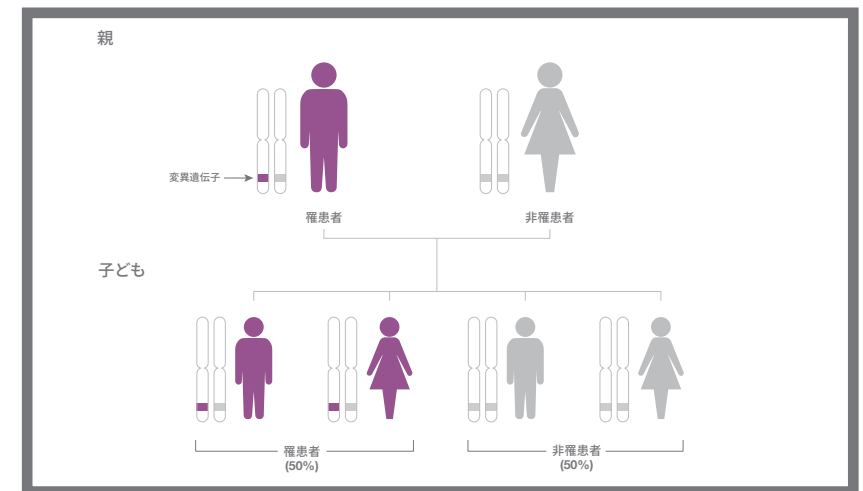


子ども



常染色体優性遺伝

- 常染色体優性遺伝の場合、その疾患が発症するのに必要な変異遺伝子は1コピーだけです。
- 片方の親が罹患者である場合、妊娠ごとに以下のような生殖リスクがあります：
 - その疾患の罹患者である胎児を持つ確率が50%。
 - その疾患に罹患していない胎児を持つ確率が50%。
 - 男性も女性も同等のリスクを持ちます。



US National Library of Medicine. Help Me Understand Genetics: Inheriting Genetic Conditions.
<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance.pdf>. 2016年6月6日発表。2016年6月7日アクセス。

TOC
(目次)

遺伝学の概説

染色体疾患

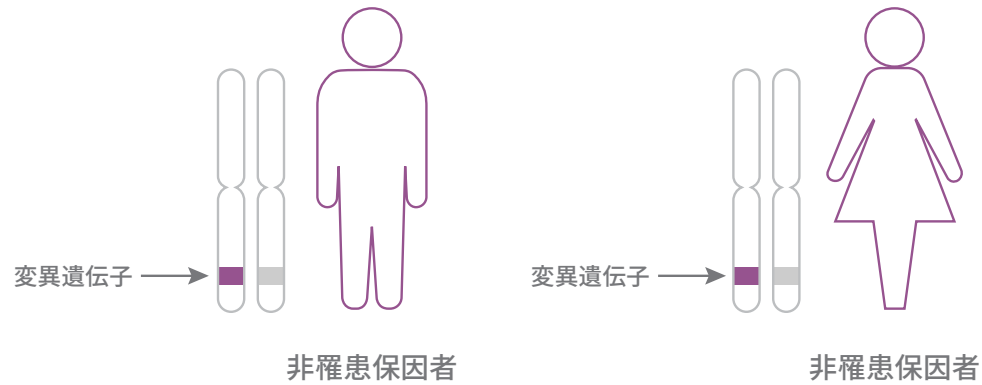
出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

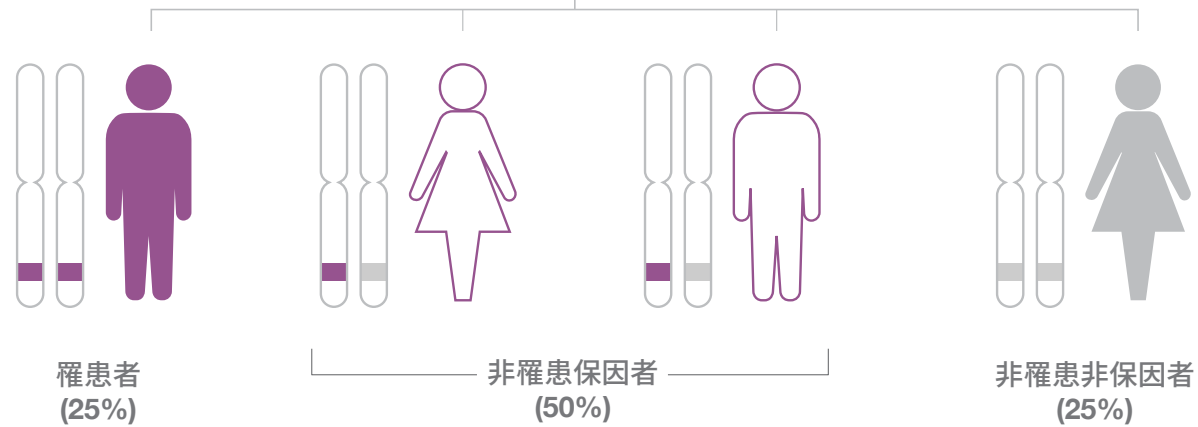
単一遺伝子遺伝病

常染色体劣性遺伝病

親

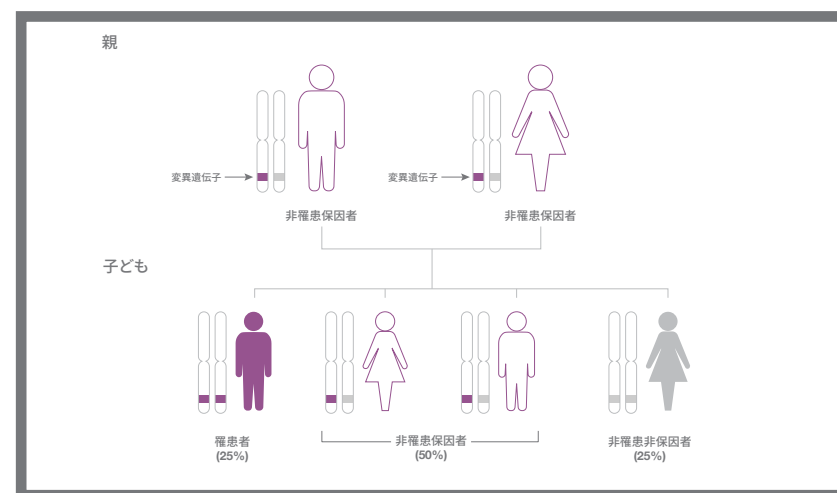


子ども



常染色体劣性遺伝病

- 常染色体劣性遺伝病の場合、その疾患が発症するには2コピーの変異遺伝子が必要です。
- 変異遺伝子を1コピーしか持たない人は保因者と呼ばれ、通常罹患していません。
- 両親ともに同じ疾患の保因者である場合、妊娠ごとに以下のような生殖リスクがあります：
 - その疾患の罹患者である胎児を持つ確率が25%。
 - その疾患の保因者(非罹患者)である胎児を持つ確率が50%。
 - その疾患の非罹患者であり非保因者である胎児を持つ確率が25%。
 - 男性も女性も同等のリスクを持ちます。



US National Library of Medicine. Help Me Understand Genetics: Inheriting Genetic Conditions.
<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance.pdf>. 2016年6月6日発表。2016年6月7日アクセス。

TOC
(目次)

遺伝学の概説

染色体疾患

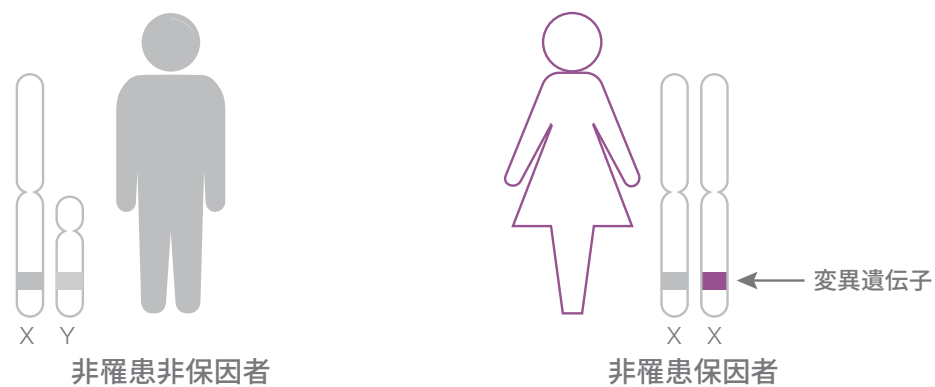
出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

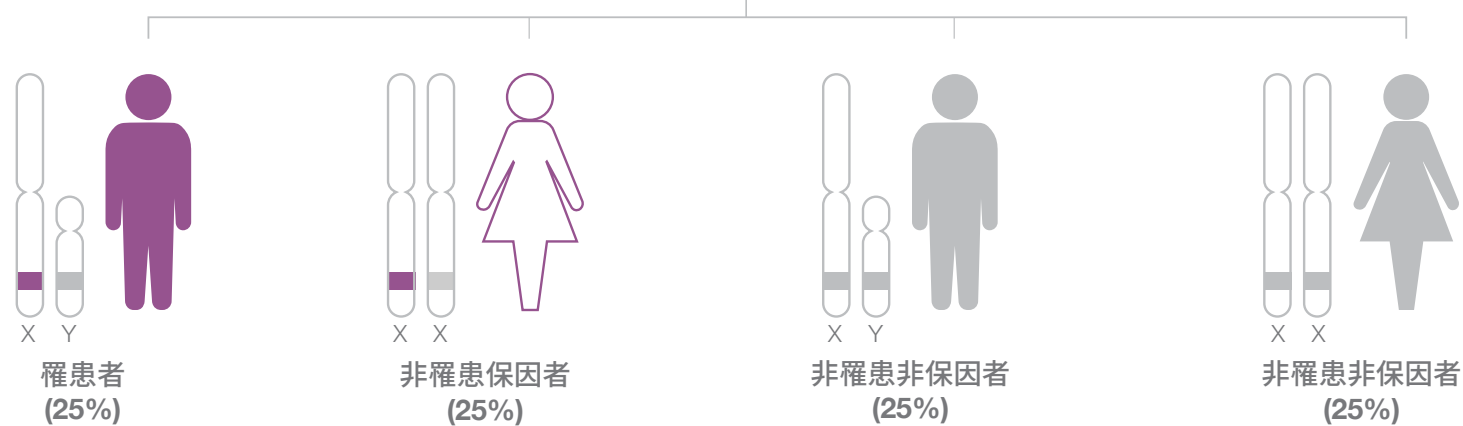
単一遺伝子遺伝病

X連鎖劣性遺伝病

親

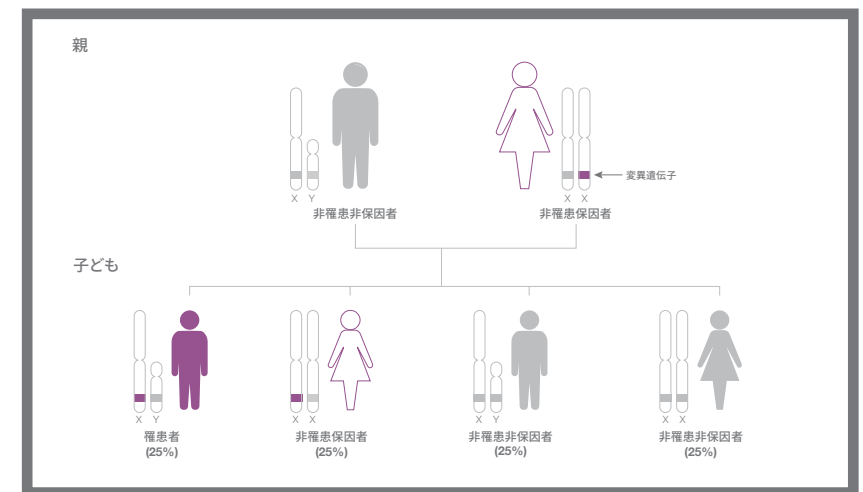


子ども



X連鎖劣性遺伝病

- X連鎖劣性遺伝病の発症には、X染色体で発生した変異遺伝子が関与しています。
- X染色体に変異遺伝子を持つ男性は、その疾患の罹患者となります。
- どちらかのX染色体に変異遺伝子を持つ女性は、その疾患の保因者と呼ばれます。
 - 女性保因者は通常非罹患者ですが、中には疾患の特徴が確認される女性保因者もいます。
- 保因者である女性には、妊娠ごとに以下のような生殖リスクがあります：
 - その疾患の罹患者である男児が生まれる確率が25%。
 - その疾患の保因者である女児(非罹患者)が生まれる確率が25%。
 - その疾患の罹患者ではない男児が生まれる確率が25%。
 - その疾患の保因者ではない女児(非罹患者)が生まれる確率が25%。



US National Library of Medicine. Your guide to understanding genetic conditions: What are the different ways in which a genetic condition can be inherited? <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns>.
2016年5月31日発表。2016年6月3日アクセス。

TOC
(目次)

遺伝学の概説

染色体疾患

出生前スクリーニングおよび
出生前診断のオプション

稀な常染色体トリソミー

単一遺伝子遺伝病

本カウンセリングガイドは、医療提供者に遺伝カウンセリングに関する基本的情報を提供するためのものであり、一般的な教育のみを目的として使用されるものです。
本ガイドは、医療提供者が医学的アドバイスや医療業務の提供について専門的判断を下すことの代わりに使用できるものではありません。