

ISSN 0029-0629 CODEN:NFGZAD

Japanese Journal of Fertility and Sterility
日本不妊学会雑誌

Vol.50 No.1·2 April 2005
第50卷 第1·2号 平成17年4月1日

Jpn. J. Fertil. Steril. / 日不妊会誌

第 50 回日本不妊学会総会・学術講演会 (第 3 回予告)

日本不妊学会および学術講演会を下記の要領にて開催致しますので、奮ってご参加いただきますよう、お願い申し上げます。

会期： 11月16日(水)：幹事会、理事会、ICMART、公開講座
17日(木)：学術講演会、評議員会、総会、総懇親会
18日(金)：学術講演会、シンポジウム
19日(土)：生殖医療指導医認定試験
(講習会、筆記試験、口頭試問)

会場： ニュースカイホテル
〒860-8575 熊本市東阿弥陀寺町2
Phone: 096-354-2111, FAX: 096-354-8973
<http://www.newskyhotel.co.jp/>

演題募集： 演題募集は、インターネット受付のみとする
学会ホームページ〈<http://www.jsfs.or.jp>〉または学術講演会ホームページ
〈<http://www.funin50.umin.jp>〉(準備中)からの応募とする
練習期間：平成17年4月18日(月)～
応募期間：平成17年5月2日(月)正午～平成17年6月30日(木)正午迄

プログラム：

50周年記念講演 *伊藤晴夫 日本不妊学会名誉会員
*Roger D. Kempers, M.D.
Chairman of Scientific Program Committee, International Federation of
Fertility Societies.
*Edward E. Wallach, M.D.
Past President, American Society for Reproductive Medicine. Professor,
OB/GYN, Johns Hopkins University

教育講演 加藤茂明教授 東京大学分子細胞生物学研究所 核内情報研究分野

シンポジウム

1. 「卵胞発育の基礎から臨床へ」

Keynote speaker : Shunichi Shimasaki, Ph. D.

Department of Reproductive Medicine , Department University of California, San Diego, School of Medicine.

2. 「PCOSはいま？」

Keynote speaker : Jerome F. Strauss III, M.D., Ph.D.

Center for Research on Reproduction and Women's Health and Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pennsylvania Medical Center.

3. 「精子形成における分子生物学的な解析と臨床からのアプローチ」

ICMART*セミナー

*ICMART ; The International Committee for Monitoring ART

一般講演

すべてポスター応募のみとし、一部演題を口演に選出する。

平成 17 年 4 月

第 50 回日本不妊学会

会長 岡 村 均

連絡先：〒860-8556 熊本市本荘 1-1-1

熊本大学大学院医学薬学研究部 産科学分野内

第 50 回日本不妊学会事務局（担当：大場隆/本田律生）

Phone : 096-373-5269, FAX : 096-363-5164

e-mail : jsogkuma@kaiju.medic.kumamoto-u.ac.jp

日本不妊学会雑誌

第50巻 第1・2号

平成17年4月1日

—目 次—

平成17年度日本不妊学会生殖医療指導医認定試験申込書	(巻頭綴じ込み)
第50回日本不妊学会学術講演会 第3回会告	(巻頭)
平成15年・16年度 日本不妊学会生殖医療指導医認定試験合格者	2
平成17年度日本不妊学会生殖医療指導医認定試験のご案内 第2回会告	3
受験者への注意事項	4
生殖医療指導医の到達目標の設定について	8
「生殖医療と臨床遺伝学」(総説)	14
評議員一覧	39
平成17年度学術奨励賞について	43
学術奨励賞選考規定	44
学術奨励賞推薦書	45
柳町隆造先生 対談「発見は夢から生まれる」	47
地方部会講演抄録	53
第4回RMB研究会シンポジウムのご案内	60

平成 15 年・16 年度 日本不妊学会生殖医療指導医認定試験合格者

H15 年度 (15 名)

朝倉寛之	市川智彦	伊藤晴夫	苛原 稔	岡村 均
奥山明彦	久保春海	柴原浩章	武谷雄二	田中俊誠
田原隆三	藤間芳郎	野田洋一	峯岸 敬	吉村泰典

H16 年度 (41 名)

浅井光興	安達知子	安部裕司	安藤一道	安藤 索
石川博通	石川睦男	石田 肇	石原 理	岩崎信爾
岩下光利	岩本晃明	遠藤俊明	大場 隆	可世木久幸
倉智博久	香山浩二	齊藤英和	櫻木範明	澤田富夫
末岡 浩	鈴木雅洲	千石一雄	竹林浩一	田辺清男
堤 治	永尾光一	中村元一	並木幹夫	深谷孝夫
福田 淳	藤原 浩	布施秀樹	星合 昊	牧野恒久
松田公志	三浦一陽	水沼英樹	村上 節	森 崇英
吉田英機				

(50 音順 敬称略)

平成 17 年度日本不妊学会生殖医療指導医認定試験のご案内 (第 2 回会告)

下記の日程で生殖医療指導医認定試験を実施いたしますので、認定試験を受験される方は、記載の応募要項に従い書類をお送りいただきますようお願い申し上げます。

記

1. 日本不妊学会生殖医療指導医認定試験

- (1) 日程：平成 17 年 11 月 19 日（土）午前 9 時より
（第 50 回日本不妊学会学術講演会は 11 月 17 日～18 日）
- (2) 会場：ニュースカイホテル（熊本市）

2. 申請条件

- (1) 会員歴が通算 5 年以上の会員
- (2) 産婦人科専門医（日本産科婦人科学会認定）あるいは泌尿器科専門医（日本泌尿器科学会認定）で専門医資格取得後 3 年以上の生殖医療の臨床経験があること
- (3) 生殖医療に関する論文が 10 編以上（うち主著 2 編以上）および学会発表が 10 題以上（うち筆頭 2 題以上）あること
- (4) 生殖医療指導医としての適切な知識、品位、高い倫理性があること

3. 提出書類

- (1) 日本不妊学会生殖医療指導医認定試験申込書 [様式 1]
- (2) 代表的「論文」10 編リスト（内 2 編は主著）[様式 2]
*主著 2 編には別刷（論文コピー）を、共著 8 編には Abstract を含む第 1 ページのコピー添付
- (3) 代表的「学会発表」10 編リスト（内 2 編は筆頭）[様式 3]
- (4) 症例報告書 [様式 4]
- (5) 医師免許証写し 1 部
- (6) 産婦人科あるいは泌尿器科の専門医認定証写し 1 部
- (7) 申込書類受領ハガキ（官製ハガキに送付先住所・氏名を記入したものを各自ご用意下さい）

4. 提出先：(社) 日本不妊学会

〒102-0083 東京都千代田区麹町 4-2-6 第 2 泉商事ビル 5 階
電話：03-3288-7266

5. 申し込み締切日：平成 17 年 6 月 10 日（金）必着

以上

平成 17 年 4 月

日本不妊学会 理事長

岡村 均

日本不妊学会生殖医療従事者資格制度委員会
委員長

田中 俊誠

必読：平成 17 年度生殖医療指導医試験を 受験される会員への注意事項

I. 受験申込について

- 1) 申込書(様式 1)の推薦者について 2名の推薦者は、すでに本試験に合格している会員および日本不妊学会の役員からとします。別表(推薦者一覧)を参考にして下さい。なお、推薦者は、被推薦者が本会生殖医療指導医として相応しいことを十分検証の上、ご推薦下さい。
- 2) 論文について 対象雑誌は国内外の生殖医療に関連するレフリーのある雑誌を原則とします。様式 2 の論文リストを用いて一覧表を作成して下さい。論文内容は生殖医療に関するものに限り、論文の検証のために、主著論文 2 編は別刷またコピーを、また他の 8 編は Abstract を含む第 1 ページのコピー(A4 サイズ)を添付して下さい。なお、主著 2 編についてはリストの番号に○印を付けて下さい。
- 3) 発表演題について 対象学会は国内外の生殖医療に関連する学会とし、内容は生殖医療に関するものに限り、様式 3 の学会発表リストを用いて一覧表を作成して下さい。なお、筆頭 2 編についてはリストの番号に○印を付けて下さい。
- 4) 症例報告について 代表的な症例について、報告書(様式 4)に従って記載してください。A4 サイズでこの様式に従っていれば、必ずしもこの用紙を使用する必要はありません。なお、いずれの場合でも、推薦者の検証を示す署名が必要です。署名は 1 名で結構です。
- 5) 上記申請書類(様式 1~4)は日本不妊学会ホームページ(<http://www.jsfs.or.jp>)からダウンロードできます。

II. 受験について

- 1) 書類審査(一次審査) 申請された申請書をもとに一次審査として書類審査を行います。申請書は平成 17 年 6 月 10 (金) 必着で日本不妊学会事務局(〒102-0083 東京都千代田区麹町 4-2-6 第 2 泉商事ビル 5 階)に送付下さい。なお、申請書送付後 10 日以内に受領ハガキが届かない場合は事務局までご連絡下さい。書類審査の可否は 7 月中に文書でお知らせ致します。
- 2) 筆記および口頭試験(二次審査) 受験の可否 受験者が多数になれば、受験者数を制限する場合があります。その選択は原則として会員歴が長い順番とさせていただきます。また、同じ会員歴であれば先着順と致します。あらかじめご了承下さい。なお、書類審査に合格した会員で本年受験できない会員については、次年度以降に受験機会を設けます。その際には、受験申込は必要ありません。その際は本年度の申込者を優先致します。
- 3) 受験料の払い込み 本年の受験可能者にはその旨を通知すると同時に、受験料の払い込み用紙をお送りします。準備の都合上、9 月末日までに受験料を支払いがなければ受験しないものと処理いたします。

III. 生殖医療従事者講習会

平成 17 年 11 月 19 日(土) 午前中(9:00~11:00)を予定しています。
講習会出席は必須です。

IV. 二次審査試験内容に関して

- 1) 筆記試験 本号に掲載されている到達目標, 新生殖医療のガイドライン, および本号に掲載されている臨床遺伝学に関する総説を参考にしてください.
- 2) 口頭試問 委員会で用意した試問用問題および提出していただいた受験申請書類(論文リスト, 発表リスト, 症例報告書等)等を用いて, 1受験者について複数の試験官が試問します. 時間は現在のところ10~15分程度を予定しております.

V. 二次審査費用

- 1) 講習会参加費 10,000円
- 2) 受験料 20,000円

VI. その他の注意事項

*提出書類は返却致しません.

*申請書類に虚偽の記載があった場合は認定を取り消します.

*推薦者は別紙の一覧表の会員に依頼して下さい.

日本不妊学会生殖医療従事者資格制度委員会
委員長 田中俊誠

〔別表〕推薦者一覧

H15年度・H16年度試験合格者(56名)

氏名	所属	
浅井 光興	愛知医科大学	産婦人科学
朝倉 寛之	扇町レディースクリニック	産婦人科
安達 知子	総合母子保健センター愛育病院	産婦人科
安部 裕司	東邦大学医学部	第1産科婦人科学
安藤 一道	日本赤十字社医療センター	産婦人科学
安藤 索	杏林大学病院	産科婦人科
石川 博通	東京歯科大学市川総合病院	泌尿器科
石川 睦男	旭川医科大学医学部	産婦人科学
石田 肇	日本大学医学部	泌尿器科学
石原 理	埼玉医科大学附属病院	産婦人科
市川 智彦	千葉大学医学部	泌尿器科学
伊藤 晴夫	千葉大学医学部	泌尿器科学
苛原 稔	徳島大学医学部	産科婦人科学
岩崎 信爾	昭和大学医学部	産婦人科学
岩下 光利	杏林大学医学部	産科婦人科学
岩本 晃明	聖マリアンナ医科大学	泌尿器科学
遠藤 俊明	札幌医科大学	産婦人科学
大場 隆	熊本大学医学部	産科婦人科
岡村 均	熊本大学医学部	産科婦人科学
奥山 明彦	大阪大学医学部	泌尿器科学
可世木久幸	日本医科大学附属第二病院	産婦人科
久保 春海	東邦大学医学部	第1産科婦人科学
倉智 博久	山形大学医学部	産科学婦人科学
香山 浩二	兵庫医科大学	産科婦人科学
齊藤 英和	国立成育医療センター	周産期診療部不妊診療科
櫻木 範明	北海道大学医学部	産婦人科学
澤田 富夫	さわだウィメンズクリニック	
柴原 浩章	自治医科大学	産科婦人科学
末岡 浩	慶応義塾大学医学部	産婦人科学
鈴木 雅洲	医療法人社団スズキ病院	
千石 一雄	旭川医科大学医学部	産婦人科学
武谷 雄二	東京大学医学部	産婦人科生殖内分泌学
竹林 浩一	滋賀医科大学	産婦人科学
田中 俊誠	秋田大学医学部	産科婦人科学
田辺 清男	東京電力病院	産婦人科
田原 隆三	昭和大学医学部	産婦人科学
堤 治	東京大学医学部	産科婦人科
藤間 芳郎	藤間産婦人科医院	産婦人科学
永尾 光一	東邦大学医学部	泌尿器科学
中村 元一	浜の町病院	産婦人科
並木 幹夫	金沢大学医学部	泌尿器科学
野田 洋一	滋賀医科大学	産科学婦人科学
深谷 孝夫	高知医科大学	産科婦人科学
福田 淳	秋田大学医学部	産科婦人科学
藤原 浩	京都大学医学部	婦人科学産科学
布施 秀樹	富山医科薬科大学医学部	泌尿器科学
星合 昊	近畿大学医学部	産科婦人科学
牧野 恒久	東海大学医学部	産婦人科学
松田 公志	関西医科大学	泌尿器科学
三浦 一陽	東邦大学医学部	泌尿器科学
水沼 英樹	弘前大学医学部	産婦人科学
峯岸 敬	群馬大学医学部附属病院	産婦人科
村上 節	東北大学医学部	産科学婦人科学
森 崇英	醍醐渡辺病院	
吉田 英機	昭和大学医学部	泌尿器科学
吉村 泰典	慶応義塾大学医学部	産婦人科学

支部長

支部名	氏名	所属	
北海道	石川 睦男	旭川医科大学医学部	産婦人科
東北	田中 俊誠	秋田大学医学部	産婦人科教室
関東	武谷 雄二	東京大学医学部	産婦人科
中部	玉舎 輝彦	岐阜大学医学部	女性生殖器学
北陸	井上 正樹	金沢大学医学部	産婦人科
関西	奥山 明彦	大阪大学医学部	泌尿器科
中国・四国	寺川 直樹	鳥取大学医学部	産科婦人科学講座
九州	岡村 均	熊本大学医学部	産婦人科

左記以外の役員および幹事（有医師免許者）

	氏名	所属	
理事	守殿 貞夫	神戸大学	
	寺川 直樹	鳥取大学医学部	産科婦人科学
	井上 正樹	金沢大学医学部	産科婦人科学
	瓦林達比古	福岡大学医学部	産科婦人科学
	郡 健二郎	名古屋市立大学医学部	泌尿器科学
	玉舎 輝彦	岐阜大学医学部	女性生殖器学
	星 和彦	山梨大学医学部	産婦人科学
監事	小林 俊文	社会福祉法人聖母会聖母病院	
	田中 啓幹	白龍湖病院	
	中村 幸雄	社会福祉法人康和会 久我山病院	
幹事	安藤 寿夫	名古屋大学医学部	産婦人科周産母子センター
	石塚 文平	聖マリアンナ医科大学	産婦人科
	井上 善仁	福岡大学医学部	産婦人科
	岡田 弘	帝京大学医学部	泌尿器科
	生水真紀夫	金沢大学医学部	産婦人科
	前川 正彦	徳島大学医学部	産婦人科
	松宮 清美	大阪警察病院	泌尿器科

会 告

会員各位殿

生殖医療指導医の到達目標の設定について

日本不妊学会生殖医療従事者資格制度委員会は、生殖医療指導医の育成と認定を目的とした本制度の円滑な運営を行うため、生殖医療指導医の到達目標を設定しましたので、お知らせします。

この到達目標は、生殖医療従事者資格制度委員会において国内外の現在の生殖医療のレベルと本邦における生殖医療の現状を分析・検討し、本邦において生殖医療指導医として備えおくべき標準的な知識や技術の項目を抽出して、それぞれの項目の minimal requirement を示したものです。会員の今後の研修の参考にしていただきたいと思います。

また、この到達目標は、生殖医療の進歩や環境の変遷により、常に改変されて行くべきものと思います。生殖医療従事者資格制度委員会ではその都度、機関誌等を通じてお知らせいたしますので、この到達目標の取り扱いについてはその点をご留意下さい。

なお、今後日本不妊学会において実施される生殖医療指導医の認定試験は、この到達目標および「新しい生殖医療技術のガイドライン」に準じて実施する予定です。

平成 17 年 4 月

日本不妊学会 理事長 岡村 均
生殖医療従事者資格制度委員会 委員長 田中俊誠

(社) 日本不妊学会生殖医療従事者資格制度
生殖医療指導医到達目標

I. 内分泌

<p>目標</p>	<p>各種ホルモンについての一般的概念を把握するとともに、内分泌疾患を鑑別できる能力を身につける。また内分泌疾患の病態生理の基本を理解し、妊孕性に対する配慮に基づいて、適切な診療とカウンセリングを行うのに必要な知識・技能・態度を身につける。</p>	
<p>(1) 内分泌器官の構造・機能とホルモンの種類</p>	<p>a) 内分泌器官とホルモンの種類</p>	<p>①視床下部</p>
		<p>②松果体</p>
		<p>③下垂体前葉</p>
		<p>④甲状腺</p>
		<p>⑤副甲状腺</p>
		<p>⑥膵島</p>
		<p>⑦副腎皮質</p>
		<p>⑧副腎髄質</p>
		<p>⑨精巣ホルモン</p>
		<p>⑩卵巣ホルモン</p>
		<p>⑪腎臓ホルモン</p>
		<p>⑫胎盤ホルモン</p>
	<p>b) ホルモン合成と分泌およびその調節</p>	<p>①ペプチドホルモンの生合成過程</p>
<p>②ステロイド、アミン、蛋白系ホルモンの生合成過程</p>		
<p>③ホルモンの分泌調節(フィードバック機構, オートクリン, パラクリン, エンドクリン)</p>		
<p>c) ホルモンの作用機構, 輸送と代謝</p>	<p>①レセプター</p>	
<p>②ステロイド結合蛋白</p>		
<p>③サイクリック・スクレオチド系</p>		
<p>d) その他</p>	<p>①プロスタグランディン</p>	
<p>②インヒピンとアクチビン</p>		
<p>③成長因子</p>		
<p>(2) 性機能の生理</p>	<p>a) 視床下部・下垂体・性腺系と血中ホルモン動態</p>	
	<p>b) 卵巣周期と排卵</p>	
	<p>c) 精巣と造精機能</p>	
	<p>d) 子宮内膜の周期性変化と月経</p>	
	<p>e) 妊娠の成立</p>	

Ⅱ. 不妊症

目標	不妊症一般についての概念を把握したうえで、不妊症についての検査、治療を系統的に実施し、かつマイクロサージェリーによる卵管形成術、男性因子に対する治療、体外受精・胚移植法等の先端医療の原理についても理解するのに必要な知識・技能・態度を身につける。不妊症患者の心理的多様性を十分に理解し、倫理的側面にも十分留意して診療を行う。	
(1) 不妊症の定義		
(2) 不妊症の分類		
(3) 不妊因子の種類と診断	a) 排卵因子	①無月経
		②乳汁漏出症
		③黄体機能不全
		④無排卵周期症
	b) 卵管因子	①卵管閉塞
		②卵管周囲癒着
		③卵管留症
		④子宮内膜症
		⑤骨盤炎症性疾患
	c) 着床因子	①黄体機能不全
		②子宮因子
		③免疫因子
	d) 男性因子	①精子形成障害
		②精索静脈瘤
		③閉塞性無精子症
		④非閉塞性無精子症
		⑤乏精子症
⑥勃起障害		
⑦射精障害		
⑧特発性男性不妊症		
e) 両性適合因子	①免疫因子等	
(4) 不妊の検査	a) 排卵因子	①各種ホルモン測定
		②超音波断層法
		③染色体検査
		④甲状腺機能検査
		⑤各種負荷テスト
		⑥卵胞発育モニタリング
		⑦基礎体温
		⑧腔スミア
		⑨子宮内膜日付診
		⑩頸管粘液検査
		⑪トルコ鞍撮影, CT/MRI 読影

(4) 不妊の検査	b) 卵管因子	①子宮卵管造影
		②腹腔鏡検査
		③卵管通気・通水法
	c) 子宮因子	①子宮卵管造影
		②子宮鏡検査
	d) 男性因子	①精液検査
		②尿道分泌物・前立腺液の検査
		③精子機能検査
		④各種負荷テスト
		⑤染色体検査
		⑥超音波画像診断法：陰嚢内容
		⑦精管造影
		⑧精巣正検
	e) 両性適合因子	① Huhner テスト
		② Miller-Kurzrok テスト
f) 免疫因子	①抗精子抗体	
	②抗 deoxyribonucleic acid (DNA) 抗体	
	③ HLA タイピング	
(5) 不妊の治療	a) 女性因子に対する薬物療法	① hCG 療法
		②クロミフェン療法
		③サイクロフェニール療法
		④プロモクリプチン療法
		⑤ GnRH 律動投与法
		⑥ human menopausal gonadotropin (hMG) 律動投与法
		⑦ hMG-hCG 療法
		⑧エストロゲン大量衝撃投与法
		⑨グルココルチコイド投与法
		⑩跳ね返り療法
		⑪カウフマン療法
		⑫卵巣楔状切除法
		⑬ドパミンアゴニスト療法
		⑭外科的治療法
	b) 手術療法	①子宮形成術
②腹腔鏡下手術		
③子宮鏡下手術		
c) 人工授精	①精子濃縮洗浄法	
	②精子凍結保存法	
d) 体外受精・胚移植（顕微授精を含む）	①精管精管吻合術	

(5) 不妊の治療	e) 男性因子に対する治療	①薬物療法
		②精索静脈瘤根治術
		③精巣内精子採取術
		④精巣上体精管吻合術
		⑤経尿道的射精管切開術

Ⅲ. 不育症

目標	不育症についての概念を把握したうえで、不育症についての検査、治療を系統的に実施し、かつ夫のリンパ球輸血法等の先端医療の原理についても理解するのに必要な知識・技能・態度を身につける。また、患者の特殊性を理解し、心理的側面を配慮し、診療に当たる。	
(1) 不育症の定義		
(2) 不育症の種類と診断	a) 遺伝因子	①染色体異常
	b) 免疫因子	
	c) 子宮因子	①子宮奇形
		②頸管無力症
d) 内分泌・代謝因子		
(3) 不育症の検査	a) 内分泌・代謝因子	①血中ホルモン値測定
	b) 子宮因子	①子宮卵管造影
		②子宮鏡検査
	c) 遺伝因子	①染色体検査
d) 免疫因子	①抗燐脂質抗体	
	②抗 DNA 抗体	
	③ HLA タイピング	
(4) 不育症の治療	a) 手術療法	①子宮形成術
		②頸管縫縮術
	b) 薬物療法	
	c) 手術療法	①子宮鏡下手術
d) 免疫療法		

Ⅳ. 臨床遺伝学

目標	臨床遺伝学の概念を把握した上で、生殖医療で必要となる遺伝の検査を系統的に実施し、かつ患者の必要性に応じた適切な指導を行うために必要な知識、技能、態度を身につける。また、患者の特殊性を理解し、心理的かつ倫理的な側面を考慮して診療にあたる。	
(1) 遺伝医学の基礎知識	a) 分子遺伝学 (human molecular genetics)	① DNA・RNA 分子の構造
		② 遺伝子の構造と機能
		③ DNA の複製と修復
		④ 遺伝子の転写・スプライシング・翻訳の分子機構
		⑤ 分子遺伝学で使用される言葉の定義
		⑥ 遺伝子変異の多様性とその発生機構
		⑦ 遺伝子解析法の原理

(1) 遺伝医学の基礎知識	b) 細胞遺伝学 (cytogenetics)	①有系分裂と減数分裂の機構
		②染色体の構造
		③主な染色体異常とその発生機構
		④染色体の分析法の実際
		⑤核型の正しい表記
	c) メンデル遺伝	①メンデルの法則と単一遺伝子疾患の遺伝形式
		②言葉の定義 (接合性, 遺伝子変異, 遺伝子型と表現型)
		③常染色体優性遺伝・常染色体劣性遺伝・X 連鎖劣性遺伝のクライテリアと注意点
	d) 非メンデル遺伝	①メンデルの法則に従わない多因子遺伝
		②ミトコンドリア遺伝
③エピジェネティックス		
e) 配偶子発生	①卵子発生と精子発生の機構	
(2) 遺伝医療の実際	a) 臨床遺伝学的診療	①遺伝性疾患をもつ患者または血縁者を診療し, 適切に対応することができる
		②染色体異常, メンデル遺伝疾患, 非メンデル遺伝疾患, 生殖に関わる遺伝性疾患の臨床遺伝学的診療を実践できる
	b) 遺伝カウンセリング	①カウンセリングの目的と原則を理解する
		②遺伝学的情報の整理とアセスメントを適切に行い, 主な遺伝性疾患に対するカウンセリングの実践ができる

(注意事項)

- この到達目標は指導医として身につけて欲しい minimum requirement の項目を示したもので, あくまで一つの指標であるとお考えください。
- 平成 17 年 3 月現在のものです。今後, 改定される可能性がありますのでご注意ください。

総説「生殖医療と臨床遺伝学」の掲載にあたって

日本不妊学会は、平成 8 年（1996 年）に「新しい生殖医療技術のガイドライン」を刊行し、また平成 15 年（2003 年）にはその改訂を行い、本邦における生殖医療の水準と標準的な考え方を示して参りました。

その内容は、従来我々が必要と考えていた生殖医学および医療全般を網羅しておりますが、最近の医療技術の革新と患者のニーズの多様化に伴い、生殖医療分野におきましても、臨床遺伝学に関する知識が必須になって来ており、この分野の知識に関しても、「新しい生殖医療技術のガイドライン」に取り入れる必要性があると思われます。

そこで、生殖医療の実施に際して必要となる臨床遺伝学に関し追補する目的で、慶應義塾大学産婦人科、吉村泰典教授ならびに橋場剛士先生にお願いして、ガイドラインを追補する総説をご執筆いただきました。すなわち、本総説は生殖医療ガイドラインを補完し、生殖医療に携わる医師が標準的に理解しておくべき水準を示すものです。

平成 17 年 4 月

日本不妊学会生殖医療従事者資格制度委員会
委員長 田 中 俊 誠

生殖医療と臨床遺伝学（総論）

著者名：橋場剛士，吉村泰典

所属：慶應義塾大学産婦人科

住所：160-8582 東京都新宿区信濃町 35

論文の概要

生殖医療における臨床遺伝学の役割

遺伝医学の基礎知識

- 分子遺伝学
- 細胞遺伝学
- メンデル遺伝
- 非メンデル遺伝
- 配偶子発生

遺伝医療の実践

- 臨床遺伝学的診療
- 遺伝カウンセリング

参考図書

連絡先：橋場剛士

慶應義塾大学産婦人科

160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 03-3353-1211, FAX: 03-3226-1667

MAIL: hashiba@sc.itc.keio.ac.jp

生殖医療における臨床遺伝学の役割

臨床遺伝学的な疾患のとりえ方や生殖に関わる遺伝性疾患の理解は、生殖医療において重要性が増している。染色体の数的異常はその大多数が配偶子形成のときに発生しており、染色体の不分離が主な原因である。逆位や転座などの染色体の構造異常の減数分裂過程を理解し、習慣流産・不妊症患者に再発危険率を説明するためには、細胞遺伝学の知識が必須である。Hypogonadotropic hypogonadism を呈する Kallmann 症候群や男性ホルモン過剰を呈する 21-水酸化酵素欠損症はしばしば生殖医療臨床で遭遇するが、適切な遺伝カウンセリングを行うためには臨床遺伝学の知識と遺伝カウンセリングの技術が必要である。性分化異常症は分子遺伝学がその病態生理の理解を助け、性分化異常症の対症的な治療だけではなく根本的な治療につながると考える。

生殖医療専門医が遺伝学を学習する目的は、以下の3点にまとめることができる。

(1) 疾患を病態生理学に基づいて理解する。疫学、臨床症状、身体学的所見、検査所見の視点から疾患を理解することも重要であるが、遺伝子/転写・翻訳/タンパク質/細胞・組織の視点から把握することは、疾患の病態生理に基づいた予防と治療法の開発につながる。(2) 疾患を一個人のものと考えず家族全体、社会全体のものとしてとらえる。臨床遺伝学的診療においては、遺伝的リスクをもつすべての家系内の人々が個人のプライバシーを考慮した上で適切な診療が受けられるよう配慮しなければならない。(3) 遺伝学の問題をかかえている人々に対して、その遺伝的問題を理解できるように説明し、自律的に判断することを援助する。一般の人々にとって生殖医療の内容だけでも理解しにくい内容が多い。それに加えて臨床遺伝学的な問題はさらに理解しにくいことが多い。理解できるような言葉・表現を用いて説明し、遺伝的問題点を理解してもらうよう最大限の努力を行う。十分理解した上で自律的に判断・行動できるように支援することが臨床遺伝学の最終目標である。

本論文では、遺伝学の基礎知識の整理、臨床遺伝学の実践と遺伝カウンセリングについて記述した。太字は最低限理解しなければならない学習目標である。

遺伝学の基礎知識

1. 分子遺伝学 (human molecular genetics)

目標：DNA・RNA 分子の構造、遺伝子の構造と機能、DNA の複製と修復、遺伝子の転写・スプライシング・翻訳の分子機構、分子遺伝学で使用される言葉の定義、遺伝子変異の多様性とその発生機構、遺伝子解析法の原理を理解する。

1.1 ゲノム、DNA・RNA の構造、遺伝子の構成

- (1) **ゲノム**。ある生物の完全な DNA 塩基配列をゲノム (genome) とよび、ヒトはハプロイドあたり約 3×10^9 塩基対のゲノムを持つ。細胞が増殖し、特定の構造に分化し、周囲の環境に適応できるようにする指令はすべてこのゲノムの中に組み込まれている。遺伝情報の保存・伝達に関して重要な働きをしているのは、DNA と RNA という 2 種類の核酸 (nucleic acid) である。
- (2) **DNA** (deoxyribonucleic acid) 分子は、デオキシリボースという糖とリン酸で構成された骨格に 4 種類の塩基が結合しており、2 本の鎖が結合し二重らせん構造 (double helix) を呈している。デオ

キシリブースとリン酸からなる骨格は、C5' のリン酸と C3' の水酸基 (C5' や C3' はデオキシリブースの炭素原子の番号を示す) がホスホジエステル結合したものである。DNA 分子の一方の端は C5' に結合したリン酸であり (5' 末端), もう一方は C3' に結合した水酸基となり (3' 末端), DNA 分子の方向性を定義することができる。DNA の 2 本の鎖は互いに反対の方向性を持つ。塩基はデオキシリブースの C1' に結合し, DNA 分子の内側に位置し, 水素結合により塩基対 (base pair) を形成している。塩基のうちアデニン (A) とグアニン (G) はプリン塩基であり, シトシン (C) とチミン (T) はピリミジン塩基である。G は必ず C と結合 (3つの水素結合) し, A は必ず T と結合 (2つの水素結合) し, DNA の 2 本鎖は互いに相補的 (complementary) である。例えば, 一方の鎖が 5'-GCATCATG-3' であれば, 他方は 5'-CATGATGC-3' となる。DNA はその配列の特徴から, 反復配列 (repeated sequences) とユニーク配列 (unique sequences) に分類される。反復配列はゲノムの中に広く分布し (ゲノム全体の 75% を占める), 転写されず, その機能も十分明らかにされていない。ユニーク配列 (ゲノム全体の 25% を占める) には mRNA に転写される配列が含まれる。

- (3) RNA (ribonucleic acid) 分子は DNA 分子に類似しているが, ①1 本鎖である, ②糖はリブースである, ③チミンのかわりにウラシル (U) が存在する点が DNA 分子と異なる。遺伝子 DNA から転写 (transcription) された messenger RNA (mRNA) は, 遺伝子の情報をタンパク質のアミノ酸配列に伝達する役割を果たし, transfer RNA (tRNA) はタンパク質に翻訳 (translation) されるときに重要な分子である。
- (4) 遺伝子 (gene) は, ヒトでは DNA で構成されており, その塩基配列はアミノ酸配列をコードしている。アミノ酸から作られたポリペプチド (polypeptide) は構造タンパク質や酵素となり, 体の中で重要な働きを行っている。タンパク質をコードしている遺伝子は構造遺伝子 (structural gene) とよばれる。遺伝子の 5' 側には, プロモーター (promoter) とよばれる塩基配列があり, mRNA の量や組織特異性を制御している。プロモーターには, TATA box, GC box, CAAT box などが知られている。エンハンサー (enhancer) は, 遺伝子近傍に存在する塩基配列で, 遺伝子の転写を高めるように作用する。転写開始部位から最初のエクソンの手前までを leader 配列という。エクソン (exon) は, hnRNA には転写されるがスプライシングにより除去されない塩基配列で, タンパク質に翻訳される情報をコードしている。イントロン (intron) は, hnRNA には転写されるがスプライシングにより除去される塩基配列であり, タンパク質に翻訳されない。最後のエクソンの直後からポリ A テール (polyA tail) 付着部位までを, trailer 配列という。ポリ A 付着部位の 10-30 塩基対上流にポリ A 付加シグナル (polyadenylation signal) が存在する。ハウスキーピング遺伝子 (house-keeping genes) は細胞の維持に必要な酵素をコードしており, そのプロモーター領域には 5'-CP-3' 配列が高頻度に観察され, CpG アイランド (CpG island) とよばれる。偽遺伝子 (pseudogene) は, おそらくかつては機能していた遺伝子であったが, 進化の過程で遺伝子産物としてのタンパク質を作れなくなるような突然変異を起こしたものと考えられている。

1.2 DNA の複製と修復

- (1) DNA の複製。細胞の有糸分裂の前 (細胞周期 S 期) にはすべてのゲノム DNA が複製 (replication) される。遺伝子が多く含まれている領域は S 期初期に複製され, 遺伝子があまり含まれていない領域は S 期後期に複製され, セントロメア領域は分裂後期に複製される。複製開始点において DNA 分子の 2 本鎖が DNA ヘリカーゼ (DNA helicase) という酵素によりほぐれ, その 1 本鎖が鋳型となり新しい DNA 鎖が DNA ポリメラーゼ (DNA polymerase) という酵素により複製される。この

ような仕組みによって複製される DNA 2 本鎖のうち、1 本はもとの DNA、1 本は新しく合成された DNA なので、**半保存的 (semiconservative) 複製**といわれる。染色体末端の複製はテロメラーゼ (telomerase) という酵素を使用して、繰り返し配列 (5'-GGGTTA-3') を延長して複製を行っている。このテロメラーゼは RNA 鋳型 (3'-AAUCCCAAU-5') を含む ribonucleoprotein であり、DNA 末端の繰り返し配列に結合し、繰り返し配列を十分に延長し、DNA ポリメラーゼにより複製している。

- (2) **DNA の修復**. DNA の複製の過程においてある頻度で誤った塩基が挿入されることがあるが、ヒトの細胞にはそれらの塩基の誤りを見つけ、修復するシステムが存在する (**DNA 修復**・DNA repair). 誤った塩基を含む DNA 鎖をエンドヌクレアーゼにより除去し、相補鎖をもとに DNA ポリメラーゼと DNA リガーゼにより修復することができ (**除去修復**・excision repair), 修復に関わる酵素群を**修復酵素**とよぶ。紫外線照射後の**ピリミジン 2 量体 (pyrimidine dimers)** 形成時や**塩基損傷** (例: シトシンの deamination にてウラシルになる) のときにも除去修復が行われる。DNA 複製時に発生する塩基のミスマッチは、そのもっとも近傍の GATC 配列で DNA 鎖を切断し修復することができる (**ミスマッチ修復**・mismatch repair). また、DNA 2 本鎖が損傷を受けた場合は相同染色体の塩基配列を利用して修復することができる (**組換え修復**・post-replication repair).

1.3 遺伝子の転写とプロセシング, 翻訳とタンパク質合成

細胞内において **DNA-RNA-ポリペプチド** の方向に情報が伝わるという概念をセントラルドグマ (central dogma) とよぶ。生命体にとり重要な構造タンパク質や酵素は 1 つ以上のポリペプチド鎖から構成されており、このポリペプチド鎖は mRNA 上の情報をもとにアミノ酸からつくられる。

- (1) **遺伝子の転写と RNA プロセシング**. プロモーター配列に**転写因子 (transcription factor)** が結合し、**RNA ポリメラーゼ (RNA polymerase)** が**転写開始部位 (transcription initiation site)** から転写を開始し、**heterogenous nuclear RNA (hnRNA)** を合成する。この hnRNA は、leader 配列、エクソン、イントロン、trailer 配列から構成される。遺伝子 DNA のアンチセンス鎖が RNA 合成の鋳型となり (**転写鎖**・template strand) となり、センス鎖が**非転写鎖 (coding strand)** となる。ヒトにおける転写終了のシグナルは明らかになっていない。転写された hnRNA は**プロセシング (processing)** という過程により **mRNA** となる。プロセシング過程は、**キャップ構造 (cap structure)** の付加、**ポリ A テール (poly-A tail)** の付加、**スプライシング (splicing)** から構成される。Leader 配列の 5' 側が 7-メチルグアニンが付加され (キャップ構造), trailer 配列の 3' 側にポリ A テールが付加されることにより、その RNA は安定化し、情報を伝える mRNA であると認識されるようになる。イントロンを除去しエクソンを連結する過程を**スプライシング**という。イントロンの 5' 端は GT で始まり**スプライスドナー部位 (donor site)** といい、3' 端は AG で終了し**スプライスアクセプター部位 (accepter site)** という。スプライシングドナー/アクセプター部位の変異によるスプライシング異常例は多く報告されている。
- (2) **翻訳とタンパク質合成**. 転写およびプロセシングによりできた mRNA は核から細胞質内の**リボソーム (ribosome)** へ移動し、そこでポリペプチドに翻訳される。mRNA 上の **3 塩基配列 (triplet)** が 1 つのアミノ酸を規定しており、この 3 塩基配列のことを**コドン (codon)** という。コドンのうち 1 番目と 2 番目の塩基は対応するアミノ酸を決定する上で重要であるが、3 番目の塩基はさまざまなものが入る。それぞれのアミノ酸は **tRNA** に共有結合しており、tRNA の**アンチコドン (anticodon)** は mRNA 上のコドンに相補的であるため、mRNA の情報に従いポリペプチド鎖を伸長することが可能である。翻訳開始は **AUG (翻訳開始点)** から始まり、これはメチオニンをコードしポリペ

プチドの N 末端を決定していると同時に読み取り枠 (reading frame) も決定している。翻訳は mRNA の 5' 末端から開始し、3' 方向へ進行し、5' 末端がタンパク質のアミノ末端に、mRNA の 3' 末端がタンパク質のカルボキシ末端に相当している。ペプチド合成が停止コドン (UGA, UAG, UAA) まで続き、ポリペプチド鎖がリボソームから離れる。ポリペプチドは構造を変化させ、さまざまな修飾を受けてタンパク質になる。

1.4 細胞周期 (cell cycle)

ヒトの細胞は、他の細胞が分泌する成長因子 (growth factor) に刺激され細胞分裂を行う。その細胞内では、proto-oncogene signal transduction cascade が活性化される。細胞周期は **cyclin-dependent protein kinase (CDKs)** とその cofactor である **cyclin** により制御されている。

G1 期は M 期と S 期の間に位置し、DNA の誤りの検出と修復、細胞内環境の整備にあてられる (**G1 check point**)。DNA の損傷が著しい時は **p53** の活性が増加し、cyclin-CDK 複合体の活性を阻害し、細胞を G1 期にとどめておくようにしている。p53 機能が低下している状態では、DNA の変異が蓄積し癌化する可能性が高くなる。G1 期の細胞が長く成長因子の刺激を受けないと G0 期に入る。**Retinoblastoma protein (Rb)** は、mitosis suppressor protein の一種で、細胞を G0 期にとどめておくことに関与している。S 期において DNA が複製され、**姉妹染色分体 (sister chromatid)** が形成される。G2 期は S 期と M 期の間に位置し、DNA の複製が完全であるか確認するためにあてられている (**G2 check point**)。M 期以外を間期 (interphase) とよぶ。

1.5 遺伝子変異

遺伝子が構造的な変化をおこす過程を変異 (mutation) というが、一時的な変化は変異に含まない。ヒトのゲノムではさまざまな種類の変異と発生のメカニズムが報告されている。変異は遺伝子の機能を変化させないか機能を低下させる (**機能喪失型変異**) ことがほとんどであるが、ときには機能が改善する (**機能獲得型変異**) こともある。変異した遺伝子は転写過程、プロセッシング過程、翻訳過程に影響を与え、タンパク質の質的、量的変化をきたす。

- (1) **欠失 (deletion)**。遺伝子的一部分または全体が欠落している変異。大きな欠失は不均等交叉 (uneven crossing over) や構造異常染色体の減数分裂のときに発生する。欠失の大きさが 3 の倍数でないときやコドンの区切りでないところで欠失が発生すると、遺伝子の読み取り枠が変化し、3' 側のアミノ酸配列は全く異なるものとなり、さらに多くの場合停止コドンが発生し、不完全なタンパク質が産生されることになる。このような変異をフレームシフト変異 (frame shift mutation) という。読み取り枠が変化せず、欠失部分相当のアミノ酸が欠落した場合をインフレーム変異という。
- (2) **重複 (duplication)**。遺伝子の一部または全体が重複している変異。不均等交叉のときに発生する。欠失と同様フレームシフトにより不完全なタンパク質が産生される。
- (3) **挿入 (insertion)**。DNA 配列が他の場所に挿入されることで発生した遺伝子変異。DNA 配列の移動は正常のヒトでも発生している現象であるが、遺伝子に影響を与えることは稀と考えられている。
- (4) **点変異 (point mutation)**。一つの塩基が他の塩基に置換 (substitution) された変異。プリン塩基同士やピリミジン塩基同士の置換をトランジション (transition) といい、プリン塩基からピリミジン塩基の置換やその逆の置換をトランスバージョン (transversion) という。1 塩基欠失・挿入を点変異に含める場合もある。1 塩基の置換・挿入・欠失は DNA 複製過程である頻度で発生する現象である。点変異のため停止コドンとなる変異をナンセンス変異 (nonsense mutation) という。点変異

により別のアミノ酸を指定するコドンに変化する変異をミスセンス変異 (missense mutation) という。タンパク質の機能的に重要な部位に発生したときに影響があらわれる。点変異によりコドンは変化したがる、アミノ酸に変化が見られない変異をサイレント変異 (silent mutation) という。

- (5) 転写調節部位の変異 (transcription mutation). プロモーターの変異により転写因子が結合しにくくなり、産生されるタンパク質の量が減少する。
- (6) RNA プロセッシングに関連する変異. スプライドナー/スプライサクセプター部位の変異により、スプライシング部位が消失したり、新規にあらわれたりする。このため、翻訳されたアミノ酸配列に過剰・不足部分ができたり、フレームシフトがおきたり、異常に長い不安定な mRNA が作られ速やかに分解されたりする。これをスプライシング変異 (RNA splicing mutation) という。その他に、nhRNA の最初の塩基の変異によりキャップ構造が付加されないものやポリ A 付加部位の変異によりポリ A テールが付加されない変異も報告されている。
- (7) 3 塩基反復配列の伸長 (expansion of triplet repeats). 転写領域や転写調節領域の 3 塩基反復配列の伸長が疾患 (筋緊張性ジストロフィー、ハンチントン舞踏病、X 染色体性遺伝性精神発達遅滞) の発症と関連している。

1.6 DNA 多型

多型性 (polymorphism) とは、集団に見いだされる 2 つ以上の遺伝学的に異なる表現型で、最も稀なものでも突然変異の繰り返しでは維持できないほどの頻度でおきることをいう。対立遺伝子の突然変異の頻度は一般には明らかではないので、実際には、少なくとも 0.01 の頻度を保てばその対立遺伝子は多型とみなされる。多型性は転写されない領域で多く観察される。すべての多型は DNA の変化をとともうが、その表現型として DNA 配列の変化、タンパク質の変化 (抗原性、酵素活性)、臨床症状がある。DNA 多型は分析方法にもとづいて分類されており、そのうち有用なものを以下に列挙する。

- (1) RFLP (restriction fragment length polymorphism). 制限酵素の切断部位の消失・新規出現を利用した分析法。断片長の変化や消失は、サザンプロット法または PCR 法で観察できる。連鎖解析や遺伝子マッピングに広く利用されている。
- (2) VNTR (variable number of tandem repeats). 短い塩基配列の繰り返し数の違いを RFLP 法で分析する方法。2 塩基反復配列多型と 3 塩基反復配列多型などがある。
- (3) ミニサテライト多型. Minisatellite DNA は、セントロメアやテロメアの近傍にあるため連鎖解析では有用ではないが、個人間の違いが大きいため、その多型は DNA フィンガープリント (DNA finger print) に応用できる。
- (4) マイクロサテライト多型. Microsatellite DNA はゲノム全体に広く分布し、その多型と連鎖する変異遺伝子の追跡に応用されている。
- (5) SNP (single nucleotide polymorphism). 約 1000 塩基に 1 の頻度で見られる 1 塩基の多型。

1.7 遺伝子研究技術と遺伝子診断法

(1) 組み換え DNA 技術

- (a) 制限酵素 (restriction enzyme) は 2 本鎖 DNA を特定の塩基配列部位で切断し、発見された細菌種により命名されている。例えば、制限酵素 EcoRI は大腸菌 (*Escherichia coli*) から分離され、GAATTC という塩基配列にて 2 本鎖 DNA を切断する。この酵素切断の末端は 1 本鎖の末端を形成 (sticky end) し、同じ酵素で切断された DNA の再結合を促す。DNA の再結合は DNA

リガーゼ(DNA ligase)により行われる。制限酵素には、4 塩基配列を認識しゲノム DNA を細かく切断するものや、8 塩基配列を認識しおおまかに切断するものがある。

- (b) **組み換え DNA の作製**. 制限酵素はゲノムから特定の DNA 断片を切り出すために用いられる。この DNA 断片を大量に調整するためには、自立的に複製する能力をもったベクター (vector) に組み入れ、**組み換え DNA** (recombinant DNA) を作製する必要がある。最も一般に使われているベクターは、**プラスミド** (plasmid) と **バクテリオファージ** (bacteriophage) である。プラスミドとは、独立に複製する宿主染色体以外の環状 DNA 分子で、細菌の中で増殖する。抗生物質抵抗性遺伝子が組み込まれているものを組み換え DNA 作製に用いる。バクテリオファージは細菌のウイルスである。ある特定の DNA 断片をこれらのベクターに組み込み、細菌内で複製することにより、詳細な遺伝子構造の解析をすることができる。多くのクローン化されたゲノム DNA 断片を集めることで、**ゲノム DNA ライブラリー** (genomic DNA library) を作製できる。
- (c) **相補性 DNA の作製**. mRNA を鋳型にしてオリゴ dT プライマーと **逆転写酵素** (reverse transcriptase) を用いて、RNA-DNA の 2 本鎖を作製する。RNA 鎖のみを RNAase またはアルカリにて分解し、DNA ポリメラーゼを用いて 2 本鎖の **相補性 DNA** (cDNA) を作製する。目的とする遺伝子が高発現している組織・細胞から mRNA を抽出し、**cDNA ライブラリー** (cDNA library) を作製できる。
- (d) **クローニングのベクター**. プラスミドで効率的にクローン化できる DNA 断片は約 8 kb 以下であるが、以下のベクターはより大きい DNA 断片・染色体断片をクローン化できる。大きい遺伝子のクローン化が可能になることとライブラリーの数を減少させることができることが利点である。
- **コスミド** (cosmid) 40 kbp の断片まで取り込める。
 - **大腸菌人工染色体** (**BAC**・bacterial artificial chromosome) 300 kbp までの断片を取り込める。
 - **酵母人工染色体** (**YAC**・yeast artificial chromosome) 600 から 1400 kbp の断片を取り込める。
- (2) **遺伝子導入**. 遺伝子の発現の調節と組織の発現様式を調べるためには、遺伝子導入の系が必要である。この系では遺伝子を導入して、遺伝子の発現(mRNA の産生)とタンパク質の産生を解析する。
- (a) **遺伝子導入の方法**. 変化させた遺伝子または遺伝子の一部を細胞内にいれることを **トランスフェクション** (transfection) という。また、その方法により微生物や培養細胞に新しい形質を与えることを **形質転換** (transformation) という。
- リン酸カルシウムで DNA を沈殿させて培養細胞に取り込ませる方法
 - **エレクトロポレーション法**
 - **マイクロインジェクション法**を用いて受精卵へ遺伝子を注入する方法
 - **レトロウイルス** (retrovirus) を用いる方法
- (b) **トランスジェニックマウス**(transgenic mouse). 受精卵の雄性前核にクローン化した DNA を注入することにより作製できる。注入した DNA はマウスゲノムのランダムな部位に組み込まれる。生殖細胞に注入した DNA が含まれることが判明している。現在は **胚性幹細胞** (embryonal stem cell・**ES cell**) に外来 DNA を注入して作製している。
- 外来 DNA (遺伝子)をもった個体の全生存期間の追跡・観察が可能であり、その遺伝子の働きを知ることができる。
 - ヒトの疾患原因遺伝子候補が発見されたときに、その遺伝子を導入して発病するか確認することができる。

- ヒトの疾患モデルとなり、治療法の開発に有用である。
- 特定の遺伝子が働かないようにしたトランスジェニックマウスのことをノックアウトマウス (knock out mouse) とよぶ。特定の遺伝子をねらいその遺伝子と外来遺伝子と相同組み換えをおこし、外来遺伝子を組み込む技術を、ジーンターゲティング (gene targeting) という。

(3) 遺伝子の分析方法

- (a) **サザンブロット解析 (Southern blotting)**. ゲノム DNA を制限酵素で切断し、生じた DNA 断片をゲル電気泳動にて分子の大きさによって分離する。次に、ニトロセルロース膜に移し、標識されたプローブ (probe) を用いてハイブリダイゼーション (hybridization) する。DNA 断片のうちプローブと相補的な配列をもつ DNA 断片だけが検出される。サザンブロット法による DNA 断片の分離パターンを正常のものと比較することによって、変異で生じた差異を見つけることができる。大きな欠失や挿入・重複は DNA 断片のサイズの変化により検出することができる。変異により制限酵素の切断部位が変化した場合には DNA 断片のサイズの変化により検出することができる。制限酵素地図 (restriction map) とは DNA 上に制限酵素の切断部位が示してある地図のことである。
- (b) **ノザンブロット解析 (Northern blotting)** は、ハイブリダイゼーションによって特定の RNA 分子を見つけるためのサザンブロットに類似したブロット技術である。この方法は、mRNA の発現の有無と発現量を解析することに主に利用されている。遺伝子変異により、mRNA が発現されなかったり、サイズの異なる mRNA が産生されることがあり、遺伝子変異の検出にも利用することができる。
- (c) **PCR (polymerase chain reaction) 法**. オリゴヌクレオチド (oligonucleotide) でできたプライマー DNA (primer) と高温下でも働く **Taq DNA** ポリメラーゼを用いて、目的とする DNA 配列を短時間で増幅する方法。2 本鎖 DNA の熱変性 (denaturing), 相補鎖のハイブリダイゼーション (annealing), DNA の伸長 (DNA extension) の 3 つの過程からなる。繰り返すサイクル数は通常 20-40 回である。プライマーは化学合成し、パリンδροーム (palindrome) を形成しないよう設計する。増幅産物は、RFLP 法, ASO 法, 直接塩基配列決定などにより解析することができる。RFLP 法については前述したが, **ASO (allele specific oligonucleotide) 法** は、PCR 増幅産物と 15-20 塩基対でできた標識プローブをハイブリダイゼーションする方法である。適切な条件を設定すれば、1 塩基の違いでもハイブリダイゼーションしないため変異を検出することができる。通常、変異 DNA に相補的なプローブと正常 DNA に相補的なプローブの 2 種類使用する。
- (d) **SSCP 法と DGGE 法**. 欠失や重複のような大きな遺伝子変異や制限酵素の切断部位を変化させるような点変異はサザンブロット法で診断することができるが、点変異の大多数は存在の確認が困難である。1 本鎖 DNA や部分的に解離した DNA は、1 塩基の違いでも電気泳動の移動距離に差が出ることを利用した方法が、**SSCP (single-strand conformation polymorphism) 法** と **DGGE (denaturing gradient gel electrophoresis) 法** である。これらの方法は、大きな遺伝子から点変異をスクリーニングするのにすぐれているが、塩基の変化が遺伝子変異であるのか SNP であるのか判断することができないため、以下の塩基配列決定も必要である。
- (e) **DNA 塩基配列決定**. **Sanger 法** は DNA ポリメラーゼと 4 種類のデオキシヌクレオチド (dATP, dTTP, dGTP, dCTP) とジデオキシヌクレオチド (dideoxynucleotide) を用いる方法であり、**Maxam-Gilbert 法** は化学的分解法を用いる方法である。

2. 細胞遺伝学 (cytogenetics)

目標：有糸分裂と減数分裂の機構，染色体の構造，主な染色体異常とその発生機構，染色体の分析法の実際，核型の正しい表記について理解する。

2.1 細胞分裂と染色体分離

細胞分裂には有糸分裂と減数分裂という 2 種類の仕組みがある。

有糸分裂 (mitosis) は 1 個の細胞から遺伝的に親細胞と全く同じ 2 個の細胞を生み出し、各細胞は 46 本の染色体すべてを持つことになる。この有糸分裂により、1 個の受精卵から 10^{14} 個の細胞からなるヒトがつくりだされる。有糸分裂は細胞周期の一部であり、前期、中期、後期、終期の 4 期に分けることができる。

- (1) 前期 (prophase). クロマチンが凝縮し、姉妹染色分体が形成され、核膜が消失する。
- (2) 中期 (metaphase). 染色体はさらに凝縮し、細胞の中央へ移動し、各染色体のセントロメアと細胞の両極に存在するセントリオールの間が紡錘糸で結ばれる。
- (3) 後期 (anaphase). 染色分体が分離し、細胞の両端へ移動開始する。
- (4) 終期 (telophase). 両端に移動した各染色体は凝縮状態を解除し、核膜が出現し、細胞分裂が終了する。

減数分裂 (meiosis) は、二倍体 (diploid, $2N$) の生殖細胞 (germ cell) が一倍体 (haploid, $1N$) の配偶子 (gametes) を作り出す分裂で、各配偶子 (精子と卵子) は 23 本の染色体をもつ。DNA の複製後、減数分裂に入るが、その過程は第一減数分裂と第二減数分裂に分けられる。第一減数分裂 (meiosis I) では染色体の数が 46 本から 23 本の半数になる。染色体は有糸分裂と同様に姉妹染色分体になるが、有糸分裂と異なり相同染色体 (homologous chromosome) が **pairing** し、synaptonemal complex を形成し、染色体交叉 (crossing over) により父方染色分体と母方染色分体の間で相互交換が行われる (姉妹染色分体交換)。

- (1) 第一減数分裂前期 (**prophase I**) は、Leptotene 期、Zygotene 期、Pachytene 期、Diplotene 期、Diakinesis 期に分けることができる。
 - (a) **Leptotene 期**. 染色体が糸状であり、姉妹染色分体は 2 つに分かれていないように観察される。
 - (b) **Zygotene 期**. 相同染色体が全長にわたり pairing する。同じ座位の DNA 配列が近接し synaptonemal complex を形成する (synapsis)。この pairing が正しく行われずに交叉、組み換えがおきたものを不均等交叉 (uneven crossing over) といい、遺伝子欠失や重複の原因となる。
 - (c) **Pachytene 期**. 染色体が凝縮し、相同染色体が近接し、染色体交差と染色体組み換え (recombination) が行われる。
 - (d) **Diplotene 期**. 相同染色体が分離開始する。交叉部はまだ接合しているため X 字状に観察され、これをキアズマ (chiasmata) という。
 - (e) **Diakinesis**. 染色体がさらに凝縮される。
- (2) 第一減数分裂中期 (**metaphase I**). 細胞の中央に対合していた相同染色体が並び、紡錘糸により細胞の両側にあるセントリオールと各染色体のセントロメアが結ばれる。
- (3) 第一減数分裂後期 (**anaphse I**). 相同染色体が分離し、それぞれ対側に移動する。それぞれの姉妹

染色分体はセントロメアで連結しており、第一減数分裂では分離しない。父方由来と母方由来の相同染色体の分離は全くランダムにおこる。

- (4) 第一減数分裂終期 (**telophase I**)。ハプロイドの染色体数に分かれ、細胞が分裂する。
- (5) 第二減数分裂 (**meiosis II**) は DNA の複製なしに分裂が行われる。姉妹染色分体が細胞の中央で並び、セントロメアで分かれ、それぞれの染色体が紡錘糸に引かれて細胞分裂する。この過程は染色体が 23 本であることをのぞいて有糸分裂と類似している。第二減数分裂も前期、中期、後期、終期に分けることができる。

2.2 染色体の構造と種類

DNA は核内でタンパク質と結合しており、DNA とタンパク質の複合体がクロマチン (chromatin) である。核内のタンパク質は遺伝子の発現、複製と染色体の構造を保つはたらきをしている。ヒストン (histon) と呼ばれる塩基性タンパク質が 8 個 (ヒストン H2A, H2B, H3, H4 が各 2 個ずつ) 集まり、ヌクレオゾーム (nucleosome) を形成している。このヌクレオゾームのまわりを約 146 塩基対の DNA 鎖が 2 回巻きつき、ビーズが糸で連なる構造を呈している。さらにヌクレオゾームが円筒状コイルになり、ヒストン H1 が加わり、ソレノイド (solenoid) を形成している。電子顕微鏡で観察されるクロマチンファイバー (chromatin fiber) はソレノイドの状態と考えられている。ソレノイドは一定の領域 (domain) 毎にループ (loop) を形成し、non-histon chromosomal protein で作られるスカフォールド (scaffold) に付着している。DNA の転写、複製はこのループ単位で行われており、ループは構造的、機能的な単位であると考えられている。細胞分裂前期から中期にかけてスカフォールドがさらにコイル状となり凝縮がさらにすすみ、分裂中期に観察される染色体 (chromosome) となる。

セントロメア (centromere) は染色体にあるくびれで、**kinetochore** の付着部位となり、染色体移動のとき重要な働きをする。セントロメア DNA は細胞分裂中期で複製されず、細胞分裂後期に複製される。alpha-satellite DNA などの繰り返し配列で構成され、染色体毎に配列が異なる。このセントロメアにより染色体は短腕 (**p** と表す) と長腕 (**q** と表す) に分けられる。セントロメアが染色体の中央部にある型を中部着糸型染色体 (metacentric chromosomes) といい、1, 3, 16, 20 番染色体が該当する。セントロメアが染色体の末端にある型を端着糸型染色体 (acrocentric chromosomes) といい、13, 14, 15, 21, 22 番染色体と Y 染色体が該当し、それらの短腕は細い茎部と付随体 (satellite) からなる。セントロメアが中央より少しはずれている型を次中部着糸型染色体 (submetacentric chromosome) といい、残りの染色体が該当する。

テロメア (telomere) は染色体末端の特殊な構造のことをいう。染色体間の結合を防ぎ、染色体末端までの DNA 複製を完了し、染色体の対合を補助し、間期にクロマチンを核膜に接着している。テロメア DNA はセントロメア DNA と異なり、すべての染色体で共通の繰り返し配列で構成されており、5'-GGGTTA-3' が数百コピー連続している。

間期では転写活性の高い部位はクロマチンの凝縮状態が解除されており、その部位を euchromatin といい、染色体の大部分を占める。反対に転写活性が低い部位は間期においても凝縮された状態が続いており、ヘテロクロマチン (heterochromatin) という。女性の体細胞の X 染色体は胎生初期に不活化されるが、この現象をライオニゼーション (lyonization) という。男性の体細胞では X 染色体が 1 本であるが、女性では 2 本あり、ともに活性化していると遺伝子量が 2 倍となるため 1 本が不活化されると考えられている (遺伝子量補償)。異常凝縮した不活化 X 染色体が間期の女性体細胞で観察できるが、これを X クロマチン (X chromatin) いう。Y 染色体長腕のヘテロクロマチンを Y クロマチン (Y chromatin) という。

核型 (karyotype) とは、個人の染色体構成 (染色体数, 性染色体構成, 数と形態の異常) を表現したものである。ヒトの正常核型は 46 本の染色体からなり, 22 対の常染色体 (autosome) と 2 本の性染色体 (sex chromosome) から構成される。性染色体とは **X 染色体** (X chromosome) と **Y 染色体** (Y chromosome) のことをいい, 常染色体とは性染色体以外の染色体のことをいう。

2.3 染色体異常の種類と発生機構

染色体異常 (chromosome anomalies) は, 染色体数の異常と染色体の構造異常に分けることができる。染色体数の異常には, ハプロイドの染色体数の整数倍の染色体を持つ **polyploidy** と 1 本 (稀に 2 本) の染色体の過剰, 不足のある **aneuploidy** がある。染色体の構造異常は, 染色体内または染色体間での染色体部分の再構成により発生する。遺伝子の過不足がなければ **genetically balanced** といい, 遺伝子の過不足があれば **genetically unbalanced** という。

(1) 染色体数の異常 (numerical anomalies)

- (a) **Polyploidy**. ヒトでは三倍体 (triploidy) と四倍体 (tetraploidy) が観察される。三倍体の核型は 69,XXX または 69,XXY または 69,XYY であり, 染色体異常をとまなう自然流産の 20% を占める。部分胞状奇胎となることがある。卵子または精子の減数分裂の異常と多精子受精 (**dispermy**) が原因と考えられている。四倍体の核型は 92,XXXX または 92,XXYY であり, 染色体異常をとまなう自然流産の 6% を占める。受精後の最初の細胞分裂の異常が原因と考えられている。
- (b) **トリソミー** (trisomy). ある染色体が 3 本あるものをいう。常染色体のトリソミーのほとんどは妊娠初期に自然流産となるが, **13** トリソミー, **18** トリソミー, **21** トリソミーが生産することがある。性染色体のトリソミーには, 47,XXX と 47,XXY と 47,XYY がある。**不分離** (nondisjunction) は, 減数分裂の過程で相同染色体が分離できない (第一減数分裂) 場合と姉妹染色分体が分離できない (第二減数分裂) 場合に発生する。この不分離により配偶子は disomy または nullisomy となり, 受精した接合子は trisomy または monosomy となる。卵子の方が精子より不分離をおこしやすく, ダウン症候群では過剰の 21 番染色体は 90% が母方由来である。第一減数分裂の異常は第二減数分裂の異常より多い。不分離は母の年齢が高くなるとその発生頻度が高まる。
- (c) **モノソミー** (monosomy). ある染色体が 1 本しかないものをいう。常染色体のモノソミーは致死的であり, X 染色体のモノソミーである 45,X もほとんどが自然流産となるが, ターナー症候群として出生することがある。モノソミーは染色体不分離と後期遅滞 (anaphase lag) が原因として考えられている。46,XX 細胞では X 染色体が後期において移動が遅れ, 核外喪失すると 45,X の核型となる。
- (d) **モザイク** (mosaicism). 一個体内に 2 種類以上の核型の細胞が存在していることをモザイクという。それらの細胞は 1 つの接合子由来であることがキメラと異なる。通常は正常核型と異常核型のモザイクであり, その分布により臨床像が決定される。モザイクは染色体不分離, 後期遅滞, 有糸分裂の不安定性が原因と考えられている。モザイクターナー症候群 (mosaic Turner syndrome) は, 45,X の細胞を含むモザイクである。性腺に限局して異常細胞がある場合を性腺モザイク (gonadal mosaicism) といい, 表現型は正常であるがその子供に染色体異常が連続して発生することがある。絨毛膜に限局したモザイク (confined chorionic mosaicism) は, 絨毛膜生検 (chorionic villus sampling) による染色体異常の診断のときに考慮する必要がある。

(2) 染色体の構造異常 (structural anomalies)

- (a) 欠失 (deletion). 染色体の一部が欠落しているものと定義される. 欠失している部分に関してはモノソミーとなり, その程度により臨床像が決定される. 染色体の 1 カ所で切断が発生し, その末端が細胞分裂後に消失 (核外喪失) したものを terminal deletion という. 染色体の 2 カ所の切断と再結合により, 切断部の間が細胞分裂後消失したものを interstitial deletion という. 長腕と短腕に切断があり, その断端が再結合しリング状になったものを環状染色体 (ring chromosome) という. 染色体の切断・再結合により発生したり, 転座・逆位などの染色体構造異常の減数分裂の結果発生すると考えられている. 染色体構造の脆弱性や両親の染色体構造異常の存在を考慮する必要がある.
- (b) 重複 (duplication). 染色体の一部が重複しているものと定義される. 重複部分に関してはトリソミーとなり, その程度により臨床像が決定される. 染色体の重複が同じ順序で続く場合 (tandem repeats) と逆の順序で連結する場合 (inverted repeats) がある. 転座や逆位のような染色体構造異常の減数分裂の結果発生することがあり, 両親の染色体構造異常の存在を考慮する必要がある.
- (c) イソ染色体 (isochromosome). 長腕または短腕のどちらか一方が複製され, 他方が欠失している染色体と定義される. 長腕のイソ染色体は短腕が欠失し, 短腕のイソ染色体は長腕が欠失している. 常染色体のイソ染色体は致死性であるが, X 染色体に関しては $46, X, i(Xq)$ の核型がターナー症候群の 20% に観察される. $45, XX, i(21q)$ の核型の母の出生児の 100% がダウン症候群となる.
- (d) 逆位 (inversion). 染色体の 2 カ所で切断が発生し, その配列の順序が反対になっているものと定義される. 表現型は正常である. 切断部が長腕と短腕にあるものを pericentric inversion という. 切断部が同腕にあるものを paracentric inversion という. この 2 種類の逆位の分類は減数分裂の結果が大きく異なるので重要である.
- (e) ロバートソン転座 (Robertsonian translocation). 2 種類の端部着糸型染色体 (13, 14, 15, 21, 22 番染色体) のセントロメア近傍で切断・再結合した転座と定義される. 端部着糸型染色体の長腕が結合し 1 本の染色体を形成し, 短腕は欠落しており, 染色体数は 45 本である. 短腕は rRNA の遺伝子をコードしているが, この遺伝子は他の染色体にも存在しているため表現型は正常である. このように遺伝子の欠落がないか, またはその程度が無視できる程度であり, 表現型が正常である転座を均衡転座 (balanced translocation) という. 反対に遺伝子の欠落が大きく, 表現型が異常であるものを不均衡転座 (unbalanced translocation) という. 核型 $45, XX \text{ or } XY, t(13q14q)$ と $45, XX \text{ or } XY, t(14q21q)$ は多く観察されるロバートソン転座である. これらは習慣流産や家族性の染色体異常の発生の原因となる.
- (f) 相互転座 (reciprocal translocation). 染色体間で染色体の一部を交換したものと定義される. 表現型は正常であるが, その子に染色体異常, 流産が発生することがある.
- (g) 挿入 (insertion). 染色体の一部が他の染色体に組み込まれたものと定義される. 3 カ所の切断と 3 カ所の再結合が必要であるため稀である.

2.4 染色体の分析法

細胞分裂がさかんに行われている組織 (絨毛, 睪丸など) や培養細胞 (羊水, 皮膚の線維芽細胞) の分裂中期・前中期の染色体は顕微鏡で観察することができる.

(1) 染色体標本の作成. ヘパリン採血後培養液に移し phytohemagglutinin を加えると, リンパ球は増殖し, 赤血球は凝集する. 培養後, 微小管障害剤 colchicine を加えるとリンパ球の分裂中期の染色体標本を得ることができる. 羊水細胞の培養では, 分析するために必要な分裂中期の細胞を得るために, 最低 1-2 週間必要である.

(2) 染色体分染法

- (a) **G 分染法**(G banding). 風乾した標本にトリプシン処理を行い, 洗浄後ギムザで染色を行う. 標準的な標本ではハプロイドあたり 400 本のバンド (band) が観察でき, 各染色体を同定することができる. 濃く染まっている band を G bands, 淡く染まっている band を R bands という.
- (b) **Q 分染法**(Q banding). 染色に quinacrine を使用することと蛍光顕微鏡で観察することが G 分染法と異なる. 蛍光で明るい部分が G bands に相当する.
- (c) **高精度分染法** (high-resolution banding). 染色体の凝集がすすんでいない前期・前中期の染色体標本を染色することで, 解像度の高い分析をすることができる. ハプロイドあたり 800 本のバンドが観察でき, 微小な染色体構造異常 (微小欠失など) の検出目的に使用される.
- (d) **蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法 (FISH: Fluorescent in situ hybridization)**. 染色体標本上で特定の DNA 配列に対するプローブをハイブリダイズさせて蛍光顕微鏡で観察することにより, 特定の DNA 配列の有無と場所を調べることができる. 染色体特異的な繰り返し配列が対象となることが多いが, 単一コピー遺伝子も分析することができる. プローブに組み込まれるリポーター分子にはビオチン, ジゴキシゲニンがあり, それらに結合する分子に蛍光色素をつけて観察する. **CGH 法**(comparative genomic hybridization)は, 腫瘍から抽出した DNA と正常 DNA をそれぞれ別の蛍光色素でラベルし, 正常染色体標本とハイブリダイズさせ, 腫瘍における各染色体領域のコピー数の異常を検出する方法である. **SKY 法** (spectral karyotyping) は, 5 種類の蛍光色素の組み合わせで, 24 種類の染色体を染め分ける方法である.

(3) 核型表記法

Internal System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) にもとづいて核型を記載する. 最初の数字は染色体の全体数を表し, 次に性染色体の構成を記す. 常染色体は異常が認められたときのみ追加記載する. 正常男性は, 46, XY であり, 正常女性は 46, XX となる. 染色体番号の前の + はその染色体全体が余分にあることを示し, - はその染色体全体が欠落していることを示す. モザイクは斜線で表現する.

核型の表記例を以下に示す.

- **45, X** は全染色体数が 45 本で, X 染色体は 1 本のみであることを示す (X モノソミー).
- **47, XXY** は全染色体数が 47 本で, 2 本の X 染色体と 1 本の Y 染色体を持つことを示す (クラインフェルター症候群).
- **47, XY, +21** は全染色体数が 47 本で, 性染色体構成は XY, 21 番染色体を 3 本持つことを示す (ダウン症候群の男児).
- **69, XXX** は全染色体数が 69 本で, 性染色体構成は XXX であることを示す (三倍体).
- **45, X/46, XX** は核型が 45, X の細胞と 46, XX の細胞のモザイクであることを示す.
- **46, X, i(Xq)** は正常の X 染色体が 1 本あり, イソ染色体が 1 本あることを示す (ターナー症候群).
- **45, XX, t(14q21q)** は全染色体数が 45 本で, 正常 14 番染色体 1 本, 正常 21 番染色体 1 本, ロバートソン転座した染色体を 1 本持つことを示す.

- **46,XY,t(2;12)(p24;q15)** は 2 番染色体と 12 番染色体の間の相互転座で、その切断部位が 2 番染色体の短腕のバンド 24 と 12 番染色体の長腕のバンド 15 であることを示す。均衡型転座である。

3. メンデル遺伝

目標：メンデルの法則と単一遺伝子疾患の遺伝形式、言葉の定義（接合性、遺伝子変異、遺伝子型と表現型）、常染色体優性遺伝・常染色体劣性遺伝・X連鎖劣性遺伝のクライテリアと注意点について理解する。

3.1 メンデルの法則

単一遺伝子疾患 (single gene disorders) は、ヒトの健康に影響を与える単一遺伝子の変異により発生し、その遺伝形式はメンデルの法則に従うためメンデル遺伝疾患とも呼ばれる。メンデルの法則は、分離の法則、独立の法則、優劣の法則、連鎖の法則からなる。

3.2 接合性、遺伝子型と表現型の関係

遺伝子 (gene) とは、環境因子と相互作用し形質を決定する遺伝因子である。遺伝子座位 (locus) とは、ある遺伝子の染色体上の位置のことをいい、相同染色体の同一座位にある遺伝子のことを対立遺伝子 (allele) という。対立遺伝子は野生型遺伝子 (wild type gene) と変異をおこした変異遺伝子 (mutant gene) に分けることができる。特定座位での対立遺伝子が同一であればその個体はその座位に関してホモ接合体 (homozygous) といい、異なっていればヘテロ接合体 (heterozygous) といい、その個体をそれぞれホモ接合体 (homozygote)、ヘテロ接合体 (heterozygote) という。ある 1 つの座位に 2 種類の変異対立遺伝子をもつ場合、その個体を複合ヘテロ接合体 (compound heterozygote) といい、2 つの座位でそれぞれ変異対立遺伝子をもつ場合、その個体を 2 重ヘテロ接合体 (double heterozygote) という。男性の体細胞は X 染色体が 1 本しかないため、X 染色体上の遺伝子に関してヘミ接合体 (hemizygous) となっている。女性の体細胞もライオニゼーションにより一方の X 染色体が不活化されているため、X 染色体上の遺伝子に関してヘミ接合体となっている。遺伝子型 (genotype) とは、ある座位での対立遺伝子の遺伝的構成である。表現型 (phenotype) とは、遺伝子型と環境因子との相互作用の結果観察 (解剖学的、生理学的、心理的) できる形質 (trait) である。変異遺伝子のホモ接合体とヘテロ接合体において形質が現れるとき、その形質を優性 (dominant condition) という。ヘテロ接合体が、変異ホモ接合体と正常の中間の表現型を呈するとき、不完全優性 (incomplete dominance) という。変異遺伝子のホモ接合体にのみ形質が現れるとき、その形質を劣性 (recessive condition) という。優性・劣性は形質に関していうものであって、遺伝子に関していうものではない。ある形質をあらわす遺伝子が常染色体にあるとき常染色体性 (autosomal) といい、X 染色体にあるとき X 連鎖 (X-linked) という。

3.3 常染色体優性遺伝

単一遺伝子疾患の約半数は常染色体優性遺伝 (autosomal dominant) を示し、家族性高コレステロール血症、多嚢胞性腎症、ハンチントン病、神経線維腫症、Marfan 症候群、Ehlers-Danlos 症候群などを疾患例として挙げることができる。

(1) 常染色体優性遺伝のクライテリア

- (a) 形質は世代から世代へ連続して形質が伝わり（垂直伝達）、世代を飛び越えることはない。
- (b) 新生突然変異を除いて、患者には疾患をもつ親がいる。
- (c) ヘテロ接合体（患者）と正常ホモ接合体の子は、50% はヘテロ接合体となり、50% は正常ホモ接合体となる。
- (d) 男女ともに形質が現れる。

(2) 常染色体優性遺伝の特徴とカウンセリングの注意点

- (a) **新生突然変異**。常染色体優性遺伝疾患には家族例と孤発例があるが、孤発例の場合は新生突然変異 (new mutations) の可能性について検討しなければならない。疾患が生殖に関して重篤であるほど新生突然変異が関与する可能性が高い（軟骨形成不全症など）。父の年齢が高くなるにしたがいその子に新生突然変異が発生する可能性が高くなる。
- (b) **浸透率の低下**。浸透率 (penetrance) は、変異遺伝子をもっている人のなかで異常形質（疾患）を示している人の割合により定義される。異常形質の有無のみにより浸透率が決定し、異常形質の程度は関係ない。次に述べる表現度と混同しないよう注意を要する。浸透率の低下している疾患では、正常の親から疾患をもつ子が生まれることがある。
- (c) **多様な表現度**。ある変異遺伝子が個人において、どのように表現されているかを表現度 (expressivity) と定義する。一つの遺伝子変異が数種類の器官や機能に影響することがあり、表現型に差異が生じることがある（**多面発現・pleiotropy**）。例えば、Marfan 症候群では家系内でも個々の患者により症状が異なっており、心臓症状、骨格系症状、水晶体転位などがさまざまな組み合わせで発症している。
- (d) **遺伝的異質性**。同じ遺伝子の異なる変異が同じ形質表現をしたり、異なる遺伝子の変異が同じ形質表現したりすることを**遺伝的異質性 (genetic heterogeneity)**という。臨床症状が同じでも、遺伝学的にはまったく異なる疾患であることがあり、さらに遺伝形式も異なることがある。
- (e) **表現型模写**。環境因子の影響により遺伝性疾患と同様の臨床症状を呈することがあり、これを**表現型模写 (phenocopy)**という。例えば、ワーファリンにより引き起される奇形は、Conradi 症候群に類似していることがある。
- (f) **発症年齢**。常染色体優性遺伝疾患では出生時には現れておらず、後になって発症するものがある。多嚢胞性腎症は 30 代以降に発症するが、それ以前に他の原因で死亡すると、疾患をもたない親から疾患をもつ子が生まれることがある。
- (g) **親の性による重症度の違い**。ハンチントン病では、父が発症している場合（母が発症している場合と比較し）、その子は若年で発症し重症度が高い。筋緊張性ジストロフィーでは、母が発症している場合、その子は若年で発症する。また、世代を経過するにともない症状が悪化する現象を**遺伝的表現促進 (anticipation)**という。
- (h) **診断の不正確さ**。家系図 (pedigree) を作成するとき、疾患の診断が誰により、どのようになされたか確認する必要がある。臨床症状、遺伝子検査、病理検査、解剖所見を再確認する。

3.4 常染色体劣性遺伝

単一遺伝子疾患の約 3 分の 1 は常染色体劣性遺伝 (autosomal recessive) を示し、フェニルケトン尿症、Tay-Sacks 病、嚢胞性線維症、ガラクトース血症、ホモシスチン尿症などを疾患例として挙げるができる。

(1) 常染色体劣性遺伝のクライテリア

- (a) 疾患が稀な場合、患者とその兄弟以外は正常であることが多い。
- (b) 両親が変異ホモ接合体（患者）のとき、その子はすべて変異ホモ接合体である。
- (c) 両親がヘテロ接合体のとき、その子は 25% が変異ホモ接合体、50% がヘテロ接合体（非患者）、25% が正常ホモ接合体となる。
- (d) 男女ともに形質が現れる。
- (e) 疾患が非常に稀な場合、近親婚（consanguinity）の可能性が高い。

(2) 常染色体劣性遺伝の特徴とカウンセリングの注意点

- (a) 保因者の診断と頻度。劣性遺伝疾患ではヘテロ接合体の個体は異常形質を示さず、保因者（carrier）とよばれる。一般に疾患をもつ個体は子をもつことは少ないため、この保因者により次世代へ変異遺伝子が伝達される。保因者の集団内の頻度は遺伝カウンセリングのときに必要な情報である。保因者の頻度は Hardy-Weinberg の法則により計算することができる。変異遺伝子の頻度を q とすると患者の頻度は q^2 であり、これは実測することができる。保因者の頻度は $2q(1-q) = 2q$ となり、比較的稀な疾患でも保因者の頻度は高いことがわかる。保因者は健康体であることが多いが、生化学的検査や遺伝子検査で診断することができる（保因者診断）。
- (b) 近親婚の影響。きわめて稀な遺伝子変異でも、共通の先祖から変異遺伝子を受け継いでいけば、結婚により変異ホモ接合体が生まれる可能性が高くなる。親子は 50% の遺伝子が共通であり、兄弟は 50% の遺伝子が共通であり、いとこは 12.5% の遺伝子が共通である。
- (c) 孤発例。女性が産む子の数が少なくなったため孤発例が多い。
- (d) 遺伝的隔離。宗教的、地理的に結婚相手に制限をうけ、変異遺伝子の集団内の頻度が高くなることがある。
- (e) 地域、民族。創始者効果（founder effect）やヘテロ接合体が生存に有利な場合に、ある地域、民族に変異遺伝子の頻度が高くなることがある。例えば、嚢胞性線維症はヨーロッパの白人に多く、Tay-Sachs 病は Ashkenaji のユダヤ人に多く、鎌状赤血球貧血は黒人に多い。遺伝的スクリーニング検査（genetic screening test）を実施するときに重要な情報である。
- (f) 遺伝的異質性。感音性難聴を示す常染色体劣性遺伝疾患があるが、その遺伝子の座位が異なるため、両親がともに難聴であってもその子は正常であることがある。

3.5 X 連鎖劣性遺伝

X 連鎖劣性遺伝(X-linked recessive)は、単一遺伝子疾患の約 10 分の 1 を占める。Duchenne 型・Becker 型筋ジストロフィー、血友病、X 染色体性遺伝性精神発達遅滞、Lesch-Nyhan 症候群、G6PD 欠損症を疾患例として挙げるができる。

(1) X 連鎖劣性遺伝のクライテリア

- (a) 疾患が稀な場合、家系の中では母方の男性を除いて正常であることが多い。
- (b) 変異ヘミ接合体男性（患者）と正常ホモ接合体の女性の子は、正常男性とヘテロ接合体の女性（保因者）となる。男—男伝達がおこらないことが特徴である。
- (c) ヘテロ接合体女性と正常男性との子は、男児の場合 50% が正常で 50% が変異ヘミ接合体となり、女児の場合 50% が正常ホモ接合体で 50% がヘテロ接合体となる。
- (d) 変異ホモ接合体女性（患者）は、変異ヘミ接合体男性とヘテロ接合体女性の両親をもつことが多い。

- (e) 新生突然変異の場合を除いて、変異ヘミ接合体男性は、ヘテロ接合体の母をもつことが多い。
- (2) X連鎖劣性遺伝疾患の特徴とカウンセリングの注意点
- (a) 孤発例は新生突然変異であるか家族性であるか検討しなければならない。一般に、3分の1が新生突然変異であり、3分の2が家族性である。
- (b) 遺伝的異質性を十分に考慮する。
- (c) 発症女性。X連鎖劣性遺伝疾患において発症女性を発見したときは以下のことを考慮しなければならない。変異ヘミ接合体男性とヘテロ接合体女性；変異ヘミ接合体男性と女性側の新生突然変異；男性の新生突然変異とヘテロ接合体女性；核型 45, X；核型 46, X, i(Xq) とイソ染色体の不活化；X染色体と常染色体の相互転座と正常X染色体の不活化；X染色体の偏った不活化；核型 46, XY の sex reversal；X染色体の構造異常による遺伝子変異。
- (d) 致死的な疾患（遺伝的致死）の場合、正常男性と正常ホモ接合体女性とヘテロ接合体女性が出生し、男女の数の偏りしか観察されないこともある（男：女 1：2）

3.6 その他のメンデル遺伝

- (1) X連鎖優性遺伝（X-linked dominant）は、低リン酸血くる病が知られているがその数は少ない。
- (a) 男女ともに形質が現れる。女性は男性の2倍の患者がいる。
- (b) 変異ヘミ接合体男性（患者）の女兒は変異ヘテロ接合体（患者）となり、男児は正常となる。男一男伝達がおこらないことが特徴である。
- (c) 変異ヘテロ接合体女性の男児は50%が変異ヘミ接合体、50%が正常となり、女兒は50%が変異ヘテロ接合体、50%が正常となる。
- (2) Y連鎖遺伝（Y-linked）を呈する疾患は知られていない。父から男児にのみ伝達する（男一男伝達）。

4. 非メンデル遺伝

目標：メンデルの法則に従わない多因子遺伝、ミトコンドリア遺伝、エピジェネティクスについて理解する。

4.1 多因子遺伝

多因子遺伝は、一般的な成人疾患（例えば、糖尿病、高血圧症、統合失調症）や一般的な先天奇形（例えば、口唇・口蓋裂、神経管欠損症、先天性心疾患）の発症に関連している。

- (1) 多因子遺伝の定義。個々の遺伝子のみでは表現型に対して小さな効果しかもたないが、多数の異なる遺伝子の相互作用により引き起こされる疾患や形質を、ポリジーン性（polygenic）であると定義する。多数の遺伝子と多様な環境因子との総合作用によって生じるような疾患や形質を、多因子性（multifactorial）であると定義する。これらの用語はほぼ同義に用いられている。多因子遺伝を呈する疾患や形質は、量的形質（quantitative traits）と定性的形質（qualitative traits）がある。量的形質とは、身長・体重・血圧・血糖値のように測定することのできる形質であり、これらの測定値は連続性を持ち、正規分布（normal distribution）または類似の分布を示し、連続形質（continuous traits）ともよばれる。定性的形質は疾患や形質の有無で表現される。遺伝的な易罹病性（liability）は連続分布し、あるしきい値（threshold）を超えた人がある環境因子により引き金が引かれると発症するというモデル（しきい値モデル）により、多因子遺伝で非連続的な形質や疾患が生じること

を説明できる。

(2) 多因子遺伝の特徴とカウンセリングの注意点

- (a) 家系内に多発するが、メンデル遺伝形式を示さない。
- (b) 発症危険率は同じ近縁係数であればほぼ同等であり、近縁係数が小さくなるにともない発症危険率は急低下する。近縁係数は遺伝子を分け合っている割合により定義され、第1度近親(親, 子, 兄弟)では1/2, 第2度近親(祖父母, 孫, おじ・おば, おい・めい)では1/4, 第3度近親(いとこ)では1/8となる。
- (c) 発症危険率は家系内の患者数が増加すると上昇し、メンデル遺伝と異なる。
- (d) 発症危険率は疾患の重症度とともに上昇する。
- (e) 性により発症率に違いがある疾患の場合、少ない方の性の患者の親族は相対的に高い発症危険率をもつ(先天性幽門狭窄症など)。
- (f) 発症率が低い疾患の患者の親族は、一般集団と比べて高い相対危険率をもつ。

4.2 ミトコンドリア遺伝

ミトコンドリア遺伝 (mitochondrial inheritance) を呈する疾患は少数が知られており、Kearns-Saure 症候群, 遺伝性視神経萎縮症, mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS), myoclonic epilepsy with ragged red fibers (MERRF) などが疾患例として挙げられる。ミトコンドリア遺伝は、細胞質遺伝, 母系遺伝とよばれることもある。

(1) ミトコンドリア遺伝のクライテリア

- (a) ミトコンドリアは独自の環状DNAをもつ。ミトコンドリアで使用される酵素は核内の遺伝子によりコードされているが、電子伝達系酵素複合体の一部はミトコンドリアDNAによりコードされている。
- (b) ミトコンドリアはすべて母から受け取る。母が疾患をもつ場合、その子は男女ともに患者となる。父が疾患をもつ場合、その子は正常である。
- (c) 組織・細胞によりミトコンドリア量に差異がある。横紋筋, 心筋, 腎臓, 中枢神経系にはミトコンドリアが豊富であり、ミトコンドリアDNAに変異がある場合はミオパチー, 心筋症, 神経疾患として現れる(組織特異性)。

(2) ミトコンドリア遺伝の特徴とカウンセリングの注意点

- (a) ヘテロプラスミーとホモプラスミー。細胞分裂時にミトコンドリアDNAも複製されるが、新しく分裂した細胞のミトコンドリア構成(正常/異常)に偏りが生じる。変異ミトコンドリアと正常ミトコンドリアが混在していることをヘテロプラスミー (heteroplasmy) という。変異または正常ミトコンドリアのみで構成されていることをホモプラスミー (homoplasmy) という。変異ミトコンドリアと正常ミトコンドリアの割合が、母とその子または兄弟間で異なることがあり、症状の重篤さの違いとして表現されることがある。
- (b) 閾値効果。細胞内の変異ミトコンドリア割合がある一定値をこえると細胞に異常が発生し、疾患が発症する。
- (c) ミトコンドリア遺伝子の変異には、欠失, 重複, 点変異, DNA欠乏がある。重複と点変異は母から子に伝わるが、欠失は母から子に伝わらない(原因不明)。

4.3 エピジェネティクス

DNA メチル化は遺伝子発現制御のひとつの仕組みである。メチル化された遺伝子は発現が抑制されており、発現活性の高い遺伝子はメチル化されていない。このような遺伝子の修飾をエピジェネティック修飾といい、この修飾過程の異常により正常の遺伝子発現が行われない場合をエピジェネティック変異という。この変異では、塩基配列は正常である。

ゲノムインプリンティング (genomic imprinting) とは、父方由来の染色体の一部または母方由来の染色体の一部のいずれか一方が発現し、両者ともに発現することはないという機構のことをいう。遺伝子の一部はゲノムインプリンティングが関与しており、疾患の発症の原因になっている。

Prader-Willi 症候群と Angelman 症候群。 Prader-Willi 症候群の原因遺伝子 (PWS と略す) と Angelman 症候群の原因遺伝子 (AS と略す) は 15 番染色体上で連続している。精子形成の過程で AS はメチル化により不活化されており、卵子形成の過程において PWS はメチル化により不活化されている。正常の発育には、PWS と AS の発現が必要である。Prader-Willi 症候群は、父方由来の 15 番染色体の部分欠失 (75%)、母方の片親性ダイソミー (20%)、インプリンティングエラーが原因となる。Angelman 症候群は、母方由来の 15 番染色体の部分欠失 (75%)、母方由来の AS の点変異 (10%)、インプリンティングエラー (5%)、父方の片親性ダイソミー (3%) が原因となる。

5. 配偶子発生

目標：卵子発生と精子発生の機構を理解する。

有性生殖 (sexual reproduction) をする生物の生殖細胞は、母方染色体と父方染色体の組み換え後、ランダムに相同染色体を分離し (減数分裂)、卵子 (oocyte) ・精子 (spermatozoa) という特殊な機能をもつ配偶子 (gamete) の形成を行う (gametogenesis)。相同染色体の分離、染色体間の組み換えが配偶子の多様性をつくりだし、その接合体がさまざまな環境に適應できることを可能にしている。卵子は初期発生に必要な材料・エネルギーを貯蔵し、多能性であり、受精や機械的刺激により発生 (parthenogenesis) を開始することができる。精子は遺伝子を運搬する機能を担っている。卵子と精子が接合することを受精 (fertilization) という。

5.1 卵子発生 (oogenesis)

卵子発生は、原始生殖細胞 (primordial germ cell) が胎児性腺 (gonad) に遊走し、卵祖細胞 (oogonia) になることから始まる。卵祖細胞は有糸分裂を繰り返し、顆粒膜細胞に囲まれて 1 次卵母細胞 (primary oocyte) となる。1 次卵母細胞は DNA を複製し、減数分裂の過程へ入り、第一減数分裂前期で一時停止する。このとき 1 次卵母細胞は透明帯 (zona pellucida) の糖タンパク質も作る。1 次卵母細胞は、発育卵胞の集団にリクルートされるまで第一減数分裂前期にとどまっている。黄体化ホルモン (luteinizing hormone: LH) の急上昇 (LH surge) により、1 次卵母細胞は第一減数分裂を完了し、第 1 極体 (first polar body) を放出し、2 次卵母細胞 (secondary oocyte) になる。2 次卵母細胞は第二減数分裂中期に入り、受精を待つ。

5.2 精子発生 (spermatogenesis)

原始生殖細胞は胎児性腺に入り、そこで思春期まで活動停止状態となる。思春期になると、テストステ

ロンと他のホルモンの影響により、精祖細胞 (spermatogonia) が有糸分裂を繰り返し、2種類の細胞系列となる。一つは有糸分裂を継続し spermatogonial stem cell となり、もう一つは減数分裂過程に入り 1次精母細胞 (primary spermatocyte) となる。1次精母細胞は、第一減数分裂を終了すると 2次精母細胞 (secondary spermatocyte) となる。2次精母細胞は、第二減数分裂を終了すると精子細胞 (spermatid) となる。Spermatid は分化して精子となる。減数分裂の過程は精細管 (seminiferous tubule) で行われ、核の分裂は行われるが、細胞質は最後の段階まで cytoplasmic bridge で連結されている。

遺伝医療の実践

1. 臨床遺伝学的診療

目標：遺伝性疾患をもつ患者または血縁者を診療し、適切に対応することができる。染色体異常、メンデル遺伝疾患、非メンデル遺伝疾患、生殖に関わる遺伝性疾患の臨床遺伝学的診療を実践できる。

1.1 インフォームド・コンセントの実践

問診、診察、検査、診断、対処法の選択等、診療のすべての場面において、患者に敬意を持って接し、インフォームド・コンセントの考えと具体的方法を十分に理解し、これを実践できなければならない。

1.2 病歴、家族歴の聴取および病歴の記載

十分な問診を行うことによって患者の遺伝性疾患の診断や対応・治療に有用な病歴・家族歴を聴取し、問題解決志向型で整理された診療録の記載ができる。診療録は他の医療従事者と共有可能なものでなくてはならない。

家系図の書き方。女性は○、男性は□、性別が不詳のときは◇と記す。疾患をもつ人はそれぞれ●、■、◆と記す。夫婦関係は水平線で表し、その子は垂直線で下方に連続させる。左から右へ出生した順にアラビア数字 (1, 2, 3, …) で番号を付加する。世代は世代順にローマ数字 (I, II, III…) で左側に記す。発端者 (proband) は P を付けた矢印であらわし、依頼者 (consultand) は矢印のみで表す。斜線は死亡を表す。

1.3 臨床遺伝学的診察

患者に不安感・不快感・痛みなどを与えることなく診察や検査を行い、適切に診療録に記載する必要がある。また、常に全身を包括的に観察するようにしなければならない。

1.4 診断

患者に生じている身体的・心理的問題を正しく把握し、病歴・家族歴・診察所見より、必要かつ最小限で、負担の少ない検査を選択し、得られた情報を総合して、適切な遺伝学的診断 (鑑別診断を含む) と対処法に到達できる。さらに、診察・検査所見をもって、他の医師や医療関係者に紹介できる (他の専門医との連携)。

1.5 対応・治療・療養・療育・予防

遺伝性疾患や遺伝が関与する障害に対応する選択肢のうち、患者・家族の自律的意志決定を尊重しつつ個々の状況と特殊性を踏まえた上で、もっとも適切な治療・支援・予防を選択し、具体的に実施できる。

1.6 血縁者の遺伝的素因や疾患への配慮

関係者の自律的意志決定を尊重した上で、家系内の発端者と同じ遺伝的素因を有する者の疾病の予防・早期発見・治療・療養等を、十分な倫理的配慮の下で実施できる。

1.7 ノーマライゼーションへの配慮

疾患を有する患者のノーマライゼーションについて特に配慮する。できるだけ日常生活の機会が損なわれることなく、社会復帰や社会参加が可能になるよう、すなわち就学や就業が円滑にできるように配慮する。

2. 遺伝カウンセリング

目的：カウンセリングの目的と原則を理解する。遺伝学的情報の整理とアセスメントを適切に行い、主な遺伝性疾患に対するカウンセリングの実践ができる。

2.1 遺伝カウンセリングの目的

遺伝カウンセリング (genetic counseling) の目的は、家族が必要とするあらゆる遺伝情報および関連した情報を提供し、家族や個人が自分たちの要求、価値観、期待しているものを理解した上で、自分自身で決定できるように援助を行うことである。適切なカウンセリングは、単に情報を提供したり、個人や家族自身の方法にまかせてしまうことを意味していない。適切なカウンセリングというのは、支持や共感が得られるような環境において個人・家族が生殖、検査、早期診断、予防、治療について自ら決断できるように支援・応援（自律的決定の援助）できることを意味している。

2.2 遺伝カウンセリングの適応

以下の場合に遺伝カウンセリングの適応となる。

- (1) 高齢妊婦 (35 歳以上)
- (2) 家族内に遺伝性疾患の存在
- (3) 先天異常をもつ胎児または子の妊娠、出生
- (4) 原因不明の精神発達遅滞をもつ子の存在
- (5) 習慣流産 (不育症)、不妊症
- (6) 催奇形物質に暴露した場合
- (7) 近親婚

2.3 遺伝カウンセリングの実施者

多くの専門家が協力する必要がある (協力医療)。

- (1) 臨床遺伝学のトレーニングをした医師
- (2) 遺伝カウンセラー

- (3) 疾患の専門医, ソーシャルワーカー, 宗教家, 法律家

2.4 遺伝カウンセリングの過程

遺伝カウンセリングとは, ある家系の遺伝性疾患の発症やその危険率に関連した人間の問題を扱うコミュニケーションの一過程である。

(1) 医学的事実の理解の援助

- (a) 医学的情報の収集・整理, 家系図の作成と診断の確認, 疾患について臨床医学的文献を調査(根拠に基づく医療), 問題となる疾患の専門医のコンサルティングを行う。
- (b) 個人および家族に, 問題となる疾患の症状, 診断, 検査, 治療・管理法, 予後について理解できる言葉で説明する。差別的用語は使用してはならない(差別的用語の不使用)。
- (c) 説明した内容が理解されたことを確認する。

(2) 遺伝形式と再発危険率の理解の援助

再発危険率 (recurrence risk) とは家族に生じた 1 つの遺伝形質が兄弟姉妹または子に再現される可能性のことである。経験的再発危険率 (empirical recurrence risk) は実際に観察された頻度を用いて算定された再発率である。理論的再発危険率 (theoretical recurrence risk) は理論にもとづき計算された危険率である。ベイズの確率理論を利用することもある。

(3) 再発危険率に関係する選択肢の理解の援助

- (a) リスクを受諾または無視する。
- (b) リスクの軽減に努力する
 - 避妊
 - 養子縁組
 - 精子・卵子の提供をうける
 - 出生前診断 (prenatal diagnosis) と妊娠中絶
 - 着床前診断 (preimplantation genetic diagnosis)
 - 環境危険因子 (environmental risk factor) の回避

(4) 行動の選択の援助

危険率と疾患の負担, 家族の目標, 倫理的・宗教的価値基準などを考慮した上で, その家族にとって最も適切と思われる方策を選択できるように援助する(非指示的カウンセリング)。医療・福祉に関する法律を理解した上で, その決断に従って実行できるように援助する。

(5) 調整とフォローアップ

2.5 再発危険率の推定

- (1) メンデル遺伝疾患。診断と遺伝形式が確実であれば再発危険率はメンデルの法則に従って計算することができる。

- (a) 常染色体優性遺伝。一般に 3 種類の組み合わせが観察される。ヘテロ接合体と変異ホモ接合体が区別できない疾患もあることに注意する。浸透率の低下, 表現度の多様性, 新生突然変異, 遺伝的父の相違, 遺伝的異質性, 表現型模写などに注意する。左側は両親の組み合わせを, 右側はその子の再発危険率を記した。
 - ヘテロ接合体 (患者) と正常ホモ接合体: 50% がヘテロ接合体, 50% が正常ホモ接合体。
 - ヘテロ接合体とヘテロ接合体: 25% が変異ホモ接合体(重症化患者), 50% がヘテロ接合体, 25%

が正常ホモ接合体。

➤ 変異ホモ接合体と正常ホモ接合体：100% がヘテロ接合体。

(b) 常染色体劣性遺伝。一般に 3 種類の組み合わせが考えられるが、最初の例が圧倒的に多い。ヘテロ接合体や変異遺伝子の一般集団の頻度を推定するために、**Hardy-Weinberg** の法則を利用する。ヘテロ接合体は、遺伝子診断、生化学的診断することができる（保因者診断）。

➤ ヘテロ接合体（保因者）とヘテロ接合体：25% が変異ホモ接合体（患者）、50% がヘテロ接合体、25% が正常ホモ接合体。

➤ 変異ホモ接合体とヘテロ接合体：50% が変異ホモ接合体、50% がヘテロ接合体（**pseudodominance**）。

➤ 変異ホモ接合体と変異ホモ接合体：100% 変異ホモ接合体。

(c) X 連鎖劣性遺伝。4 種類の組み合わせが考えられる。

➤ 変異ヘミ接合体男性（患者）と正常ホモ接合体女性：正常男性、ヘテロ接合体女性（保因者）であり患者が発生することはない。

➤ 正常男性とヘテロ接合体女性：男性の場合は 50% が変異ヘミ接合体、50% が正常。女性の場合は 50% がヘテロ接合体、50% が正常ホモ接合体。

➤ 変異ヘミ接合体男性とヘテロ接合体女性：男性の場合は 50% が変異ヘミ接合体、50% が正常。女性の場合は 50% が変異ホモ接合体（患者）、50% がヘテロ接合体。

➤ 正常男性と変異ホモ接合体女性（患者）：男性はすべて変異ヘミ接合体であり、女性はすべてヘテロ接合体。

(2) 多因子遺伝疾患の再発危険率の考え方について、口唇・口蓋裂を例にとり述べる。他の疾患についても経験的再発リスクのデータをもとにカウンセリングを行う。

➤ 口唇・口蓋裂は欧州では 0.1%、日本では 0.2% の頻度で発生する。

➤ 第 1 度近親は 4%、第 2 度近親は 0.6%、第 3 度近親は 0.4% の再発危険率をもつ。遺伝子を共有している割合が高いほど危険率が高まる。

➤ 第 1 度近親の再発危険率は、発端者が片側口唇裂のとき 4%、発端者が片側口唇裂と口蓋裂のとき 5%、発端者が両側口唇裂のとき 7%、発端者が両側口唇裂と口蓋裂のとき 8% となる。発端者の表現型が重症であるほど危険率が高まる。

➤ 発症者の性比は男が 60-80%、女が 20-40% で、男性の方が多い。

➤ 発端者が男のときその兄弟の再発危険率は 5.5% であるが、発端者が女のときのその兄弟の再発危険率は 7% である。発端者が発症しにくい性に属していると危険率は高まる。

➤ 口唇・口蓋裂は多因子遺伝を呈するものに加えて、メンデル遺伝、染色体異常、催奇形物質の暴露によっても引き起こされることに留意する必要がある。

(3) 染色体異常の発生頻度と再発危険率（染色体異常児の妊娠・出産後、再び同じまたは類似する染色体異常の子を妊娠する危険率を記した）

(a) **Polyploidy**

➤ 発生頻度：三倍体は染色体異常を示す流産の 20% を占め、四倍体は 6% を占める。

➤ 再発危険率は一般集団と同じである。

(b) トリソミー

➤ 発生頻度：21 トリソミーは 1/680 出生、13 トリソミーは 1/5000 出生、18 トリソミーは 1/8000 出生、47, XXY は 1/1000 男児出生、47, XYY は 1/1000 男児出生、47, XXX は 0.8/1000 女児出生

の頻度で観察される。

- 再発危険率：30歳以下でトリソミー（13，18，21）の子を産んだ女性の再発危険率は1-2%である。30歳をこえてトリソミー（13，18，21）の子を産んだ女性の再発危険率は同等の年齢の女性と同じである。流産例でトリソミーを認めた場合は、生産するトリソミーの頻度を上昇させない。
- (c) モノソミー
 - 発生頻度：常染色体のモノソミーは致死性であるため出生例や流産例では稀である。45,Xは1/2500 女児出生でみられ、流産では15-30%の頻度で観察される。
 - 再発危険率は一般集団と同じである。母体年齢と関係しない。
- (d) 欠失と重複
 - 再発危険率は染色体異常児の両親に染色体構造異常が認められなければきわめて低い。新規の欠失や重複は両親の染色体検査を勧めるべきである。
- (e) イソ染色体。
 - 45,XX,i(21q)の核型をもつ場合、その子は100%の確率で21トリソミーとなる。21モノソミーは致死性である。

参与図書

- 1) Gelehrter TD, Collins FS. Principle of MEDICAL GENETICS. Baltimore : Williams & Wilkins, 1990
- 2) Diamond MP, DeCherney AH. Infertility and Reproductive Medicine. Philadelphia : W. B. Saunders, 1994
- 3) Pritchard DJ, Korf BR. Medical Genetics at a Glance. Oxford : Blackwell, 2003
- 4) Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. THOMPSON & THOMPSON GENETICS in MEDICINE 6th edition. Philadelphia : W. B. Saunders, 2001
- 5) Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. Medical Genetics 2nd edition. St. Louis : Mosby, 1999
- 6) Korf BR. Human Genetics. A Problem-Based Approach. Oxford : Blackwell, 1999
- 7) 松田一郎，福嶋義光. 遺伝医学の倫理的諸問題および遺伝サービスの提供に関するガイドライン. 松本市：遺伝医学セミナー実行委員会，1997
- 8) 松田一郎，福嶋義光. 遺伝医学と遺伝サービスにおける倫理的諸問題に関して提案された国際的ガイドライン. 松本市：遺伝医学セミナー実行委員会，1998
- 9) 松田一郎，福嶋義光. 遺伝医学における倫理的諸問題の再検討(WHO/HGN/ETH/00.4). 松本市：遺伝医学セミナー実行委員会，2002
- 10) Simpson JL, Golbus MS. Genetics In Obstetrics & Gynecology 2nd edition. Philadelphia : W. B. Saunders, 1992
- 11) Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 7th edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- 12) Strauss JF, Barbieri RL. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology and Clinical Management 5th edition. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2004
- 13) 日本不妊学会編. 新しい生殖医療技術のガイドライン. 改訂第2版. 東京：金原出版，2003
- 14) Gardner RJM, Sutherland GR. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling 3rd edition. Oxford : Oxford University Press, 2003

評 議 員

下記の会員の皆様に、平成 17 年 1 月 1 日より平成 18 年 12 月 31 日まで評議員を委嘱致します。本紙面をもって委嘱状と致します。

(○印は定款評議員)

北海道支部 (定款 2 名, 支部 37 名)

東口篤司	石島芳郎	伊藤直樹	伊藤雅夫
遠藤俊明	岡部泰樹	片桐成二	上口勇次郎
神谷博文	北島義盛	工藤正尊	小柳知彦
小山久一	○櫻木範明	佐藤邦忠	小澤向豊
千石一雄	高岡康男	○高橋芳幸	田熊直之一
武田哲男	立木仁均	立野裕幸	田中昭一
玉手健一	丹田均範	塚本泰司	野々村克也
藤井美穂	松崎重範	真名瀬賢吾	三國雅人
森好政晴	山下幸紀	山田秀人	山本
吉田俊明	吉田博	和田真一郎	

東北支部 (定款 4 名, 支部 29 名)

市川文隆	太田博孝	岡村州博	小田隆晴
鍵谷昭文	片寄治男	金杉浩	木村正一
木村康之	木村行雄	京野廣一	○倉智博久
呉竹昭治	児玉英也	笹川五十次	佐々田比呂志
○佐藤章	○佐藤英明	佐藤和宏	杉山徹
鈴木唯司	田村充利	寺田幸弘	永井宏夫
中谷一夫	林章太郎	藤井俊策	前原郁夫
水沼英樹	光川史郎	○村上節	矢沢浩之
吉崎陽			

関東支部 (定款 21 名, 支部 129 名)

合阪幸三	明楽重夫	浅田弘法	○麻生武志
○安達知子	○安部裕司	荒木重恵	荒木延久
池内隆夫	池本庸肇	井坂文平	石原憲之
石川博智彦	石田治英	○石塚元博	○石原憲之
○市川正人	伊藤崎次	伊岩上	○岩内島
○岩本晃明	植村次雄		

梅大冲 ○押加木久栗小齐佐々 ○柴末関竹辰 ○田永新野林平古正松 ○峯村森矢 ○吉田	田橋永尾藤下慈林寺藤木藤原岡下巳原尾村嶽原屋井田岸井田 正莊 俊直 重寿一 芳浩 守俊賢隆光末幸和史清基兆一峰謙一郎	隆和一茂修彦昭靖行郎茂昭章浩利行一三雄正彦樹英之史敬郎人哲一郎	大須賀 岡野田山下原島林藤部村井村賀下中村島田川谷岡本和崎沼山妻 荻小金山楠黑小齋雀澤波杉多竹田田中西畑林広古正松箕目柳我	穰子弘久一親二子宗裕豐勝裕男吉樹一貴一人夫樹信一薰重滋登恣介克 詔雅高喜英浩淳善良幸和理直憲耕正俊直健英峯	太岡小 ○可兼木久公小佐 ○佐塩白鈴高竹田 ○堤中野畠原藤前間丸三持矢吉	田田倉木子下保平宮賀藤塚須木木田中野口原村崎山室丸崎沢 田田倉木子下保平宮賀藤塚須木木田中野口原村崎山室丸崎沢	亨久久裕武昭正嘉幸和啓耕一忠眞和敏俊和哲卓文恒	二弘男幸智三士男顯彦兵彦裕悦郎省夫治男美亮啓博満夫夫久雄忠緑	大冲長片木久久保小杉近坂佐始神須高田 ○田栃中野馬樋古牧松三宮百安吉	高永田山下具田山藤元藤関野藤波島辺木山澤場口畑野島橋崎枝水田	究津夫進之司郎昭仁樹道生雄人治惇男人一朗幸彦久浩樹彦雄彦淳 惠尚勝宏俊基芳秀孝吉正寛眞佐清明孝志克泰哲恒正直豊幹洗
---	---	---------------------------------	---	--	---	--	-------------------------	--------------------------------	---------------------------------------	--------------------------------	--

中部支部 (定款 6 名, 支部 40 名)

浅井光興 ○安藤田川康博明生夫 宇田木成郁富 可世西田 ○澤田	浅田義正 生田克夫已一代彦 大金洋育信 近藤沼	朝比奈俊彦 池内隆人幹裕一健 岡田山尚昌 ○金佐々木谷菅	安今藤智子 小木井篤志 佐村谷俊一薰剛弓 木村藤真 佐藤浦
---	----------------------------------	---------------------------------------	---

山田雅保
脇本博

山辺晋吾
渡辺栄三

山元貴雄
渡辺浩彦

矢本希夫

中国四国支部 (定款 6 名, 支部 41 名)

東敬次郎	池谷東彦	伊東武久	伊藤昌春
岩部富夫	上田克憲	○碓井山博	大野原良
笥善行	金崎春彦	金桑原博	鎌田野正
川田清彌	○公文裕巳	瀧原博史	○杉野中雅
高崎彰久	高橋井敦	中塚利也	竹中原鐵
内藤克輔	永丹羽皓	秦谷川孝	中福前宮
奈路田拓史	○平堀内尾保政	○深前宮柳吉	井田崎野
原田正利	見森岡山		
○藤澤崎岡野			
山野修司			

九州支部 (定款 6 名, 支部 45 名)

○石丸忠之	伊是名博之	井上統夫	井上善仁
○岩坂剛	岩政隆	内田利通	宇津宮幸史
江上りか	大場浩武	沖山弘幸	長嘉古敏文
尾上敏一郎	○金蔵小松一	神池本哲	田村賀島哲
河野哲加代子	竹内屋村崎施浦田	小久本中地	鮫田中枝原
小島久夫輝之		田川山大	戸檜後田
角冲知昌和		○堂中野見大	○肥本森
津川里和		堀川氣	
中里和			
南藤增山			

平成 17 年度日本不妊学会学術奨励賞について

選考規定に準ずる論文を対象に、平成 17 年度日本不妊学会学術奨励賞の推薦を受付けます。

推薦資格は、本学会理事、評議員、大学教授、学会誌レフリーに限ります。

推薦は、次々頁の所定の書式をご利用下さい。

予備選考委員会および選考委員会で推薦された論文の中から 3 編の授賞論文を決定します。授賞論文の筆頭著者には賞状と副賞として日本オルガノンより奨励金 50 万円を各々に授与します。

ご不明な点は、学会事務局へお問い合わせください。

〔推薦書締切日〕 平成 17 年 6 月 10 日（金）

〔推薦書送付先および問い合わせ先〕

社団法人日本不妊学会事務局

〒102-0083 東京都千代田区麹町 4-2-6

第 2 泉商事ビル 5 階

TEL : 03-3288-7266 FAX : 03-5275-1192

E-mail : info@jsfs.or.jp

日本不妊学会学術奨励賞選考規定

1. 対象論文
 - ①前年度本学会機関誌(Reproductive Medicine and Biology)掲載原著論文。
 - ②前年度上記以外(国内外を問わず)に掲載された原著論文。但しその内容の大部分または全てが不妊学会に発表されており、その抄録を添付する。また、学会発表と雑誌掲載の時期の前後は問わない。但し、地方部会を除く。
 - ③年齢は45歳以下のもの

2. 推薦方法 自薦または他薦
他薦は本学会の理事、評議員、大学教授(会員)、学会誌レフリーが推薦する。

3. 選考方法 予備選考委員会で予め推薦論文より候補論文を選考し、この候補論文の中から選考委員会が授賞論文を決定する。
 - ①予備選考委員会は学術委員長を委員長とし、編集委員会委員長、学術・編集担当幹事、代表幹事を以て構成する。
 - ②予備選考委員会で3部門より各々数編の授賞候補論文を選出する。
 - ③選考委員会では理事長を委員長とし、副理事長、学術・編集担当理事を以て構成し、代表幹事は選考委員会に陪席し事務事項を担当する。
 - ④専門分野に分けて審査を行う。

4. 賞 本学会より賞状を授与する。また副賞として、日本不妊学会オルガノン学術奨励賞賞状および学術奨励金50万円を授与する。

5. 公表 総会において授与し、総会後に発刊する号にて受賞論文および氏名を公表する。

平成14年10月3日改訂

平成16年9月2日改訂

日本不妊学会学術奨励賞推薦書

日本不妊学会理事長 殿

下記の論文を日本不妊学会学術奨励賞に推薦いたします。
(論文名)

RMB Vol. ____ Issue _____ ~ ____ 頁 (平成 ____ 年 ____ 月)

雑誌名 _____ 第 ____ 卷 ____ 号 ____ ~ ____ 頁 (平成 ____ 年 ____ 月)
(不妊学会以外の雑誌に掲載されている場合)

(筆頭著者名)

(筆頭著者生年月日)

_____ 年 ____ 月 ____ 日

(推薦理由)

平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

推薦者所属・現職

氏名 _____

印 _____

発見は夢から生まれる

柳町隆造先生

●北海道大学動物学学科へ

インタビューア—(以下、イ)：柳町先生は北海道大学理学部動物学学科のご卒業です。北大へ進まれた経緯はどのようなものでしたでしょうか。

柳町先生(以下、柳町)：私が小学校の3,4年生頃のことですが、兄と彼の友人が雪解けの山に連れて行ってくれ、カエルとサンショウウオを採ってきました。夏休みになると同じ山へ昆虫採集にも連れて行ってくれましたが、翌年になると兄達の趣味は別なものに移っていました。私は翌年もひとりで、カエルの卵を採ってきました。その卵を母が使っていた生花用の水盤で飼ったのです。そのときはおたまじゃくしに何を食べさせていいかわからなかったから全部死んでしまいました。翌年、山でオタマジャクシが枯れ水草を食べているのを見たので、ほうれん草を煮て食べさせ、カエルにまで育つようになりました。そんなことばかりやっていました。

中学で英語に初めてめぐり合い、こういう日本語と違って単語とスペースがはっきりしている言葉があるのだと驚きました。戦時中に英語を教えない学校もありましたが、我々の中学では熱心に教えてくれました。幸い私はいい先生に当たり、英語は好きでした。わかりやすいし、ぶつぶつ切れているし、文法もはっきりしている。また、化学のいい先生がいて、いろいろ面白い実験をしてくれ、物理の実験などもよく覚えています。生物の先生はいましたけれど、ろくな授業をしてなかったのでおもしろくありませんでした。理科は好きでしたが、国語や歴史はまるきりダメ。日本語はどこで切っているのかよくわからなくて、読本の時は冷や汗をかいたものです。成績はいつも真ん中あたりでした。

中学1年生の時に始まった第2次世界大戦は雲行きが次第に怪しくなり勉強どころではなく、勤

労働員によく行くようになりました。しかし、昆虫の事は忘れたわけではなく、よく山に行きました。市内と違って自然は平和でした。

戦争が終わって世の中が急に変わりました。室蘭の製鋼所で電気技師をしていた母方の叔父が親戚の中で当時の私の唯一の話のわかる相手で、昆虫の話や理科の話をしました。その叔父が「これからは弱電(今で言うコンピュータのようなもの)の時代になる」と言っており、また、「土木もいい」と言うのを聞いて頭に残っていたのでしょうか。大学進学にあたり、いろいろな大学を受けましたが、次から次と落ちてから北大の土木専門部(現・室蘭工業大学土木科の前身)に入りました。始めは楽しかったのですが、実習などを行っているうちにこれは自分が一生やっていくものだろうかと自問するようになりました。私は身体も小さいし、屈強な男たちを監督するなんて向かないと思いました。一生は一回しかないから好きなことをやりたい。子どもの時に山によく行き、自然の美しさに惹かれていたし、動物も好きなのを思い出し、それに関する仕事で一生を過ごしたいと思うようになりました。

ところが私はそれまでに生物学をまともに勉強していないことに気が付きました。幸い兄の友達のその兄が北大動物学の大学院にいました。その人の所へ行き「まともに勉強したことがない生物学をこれから勉強できるかどうか」と聞き、2冊の本を勧められました。その1冊は高等学校(旧制)の標準的な動物学の本、もう1冊はやや哲学的な教科書。その2冊を橋の設計をしながら5~6回繰り返し読みました。その時初めて体が細胞でできているということを知りました。初めて一生懸命勉強して、北大理学部に入学したのですが、先生方は変な履歴の男が入ってきたと思うたでしょうね。



●卒業研究と博士論文

イ：おいくつの時ですか。

柳町：昭和24年の入学で21歳でした。当時は旧制大学で3年制ですから、昭和27年(1952年)の卒業です。

1年目の実習で、北大の臨海実験所に行き、初めて海産の生物を見ました。今まで陸の生物しか知らなかったのが、海産動物の種類の豊富さと美しさにびっくりしました。実習でウニの受精と発生を初めて観察しました。助手の先生が卵の採りかたを教えてください、精子をかけると、あっという間に受精膜があがって1時間も経たないうちに分割が始まります。ダイナミックでね。徹夜して、幼生になるのを見ていました。おもしろいのでこのような研究をしたいと思い、卒業研究は発生学の研究室へ行きました。最後の1年間は卒業論文のための研究ばかりでした。

ニシンの受精の研究が卒業論文のテーマでした。あの当時は車などももちろんないので、顕微鏡などを全部持って満員の汽車に乗って留萌の漁師さんのところへ行きました。1カ月泊り込んで、ニシンが獲れた時には徹夜しましたね。その研究をもとに卒業論文を書きました。

イ：これが、先生の最初の論文となるニシンの受

精の論文ですね。精子が卵門からの誘引物質で卵子内へ進入するという研究ですね。

柳町：そうです。最初はびっくりしました。普通、精子は動きますよね。それが海水中で殆んど動かないのです。てっきり死んでいるのかと思いました。でも媒精した卵子を30分後にみたら、ちゃんと全部受精しているではないですか。ニシンの精子は海水では動かないのに、卵門の近くに来ると動き出すのです。それにはカルシウムが必要だということがわかりました。

大学院進学時に私の指導教官が市川教授に代わり、卒論はニシンとは全く別の寄生性のフジツボの研究をすることになりました。詳細は省きますが、これほどヒトの役に立たない研究はないのですが、生物学的には非常におもしろかったですね。今でも私の一番いい仕事のひとつだと思っています。この研究で私は学位を取りました。いまだに未練があるくらいです。もし暇ができればまた研究したいくらいおもしろいのです。

●アメリカ留学 ウースター研究所 Dr. Chang 研究室での研究

柳町：3年間の特別研究生を終えた頃は、指導教官の市川教授が高校教育に力を入れていた時期で、札幌南高等学校での生物教師としての勤務を

勧められ、1 年間正教員として勤務しました。生物の教師は動物だけでなく植物も知ってなくてはならないので大変でした。やる以上は「金八先生」になろうと頑張りましたが、研究に未練があったので、2 年目に「担任を持って」と言われ、これはえらいことになったと、辞めることにしました。市川教授には申し訳ないことをしましたが、研究を続けたかったので大学に戻ることにしました。勿論無給で。女子大の臨時講師などをしました。

イ：札幌の高校生は立派な生物の教師を失うことになりましたが、生殖生物学の分野は、「Yana」を得ることになりました。

柳町：その頃は、哺乳類の受精研究はまだまだ貧弱でした。しかし、私には、哺乳類の受精研究が、将来とても重要な研究のひとつになるという自信がありました。海外の文献を調べてみたら、世界で 3 人程、真剣に研究をされている方々がいました。ひとりはいギリスの Austin、もうひとりフランスの Thibault、もうひとりアメリカの M. C. Chang です。私は Dr. Chang の研究に感動しましたので、彼宛に『私は実は今魚の受精を研究しているが、学位を取ったら、哺乳動物の研究を始めたい。ポストドクトラル（博士研究員）で採ってもらえないか』という手紙を書きました。しばらくして返事が届き、『じゃあ論文を送ってきなさい』というんです。受精に関する論文は魚の論文しかないのだから、それを送りました。驚いたことに OK をいただき、また、フルブライトの試験に合格したので旅費の工面も出来、アメリカに渡ることになりました。

Dr. Chang の親や親戚は、戦争で日本からひどい目以上の事に遭わされたと噂に聞きましたが、彼はそういうことは一切私達に言わなかったです。私が彼の研究室では最初の日本人研究員でしたが、その後、20 人以上日本人がお世話になりました。後で聞いた話ですが、彼は『日本人が悪いのではない、戦争が悪いのだ』とかばってくれました。

彼が亡くなる 5 年程前に、夫婦で私の住むハワイを訪ねてきました。その時に、前々から不思議に思っていた疑問を聞いてみたのです。『私は留学前、哺乳動物の研究の経験が全くないのに、どう

して採ってくれたのです?』と。彼は、「You did a good work with fish.」と言ってくれました。もし、その時 Dr. Chang が「魚の研究は哺乳動物の研究には関係ない」という意見でしたら、おそらく今の私はなかったと思います。

イ：Dr. Chang 研究室での先生の研究を詳しく教えて下さい。

柳町：Dr. Chang は、「Yana（柳町先生の愛称）、1 週間には働く日が 5 日ある。3 日は課題研究をし、2 日は君の好きなことをやっていた」と言い、ある程度自由を与えてくれました。最初に貰ったテーマは精子の Capacitation（受精能獲得）と白血球についてです。動物が交尾すると子宮の中に多数の白血球が出現することから、Dr. Chang は白血球が精子の受精能獲得を引き起こすのでは、と推測していました。しかし、私が研究するうちに、それは原因ではなく結果だったと分かったのです。

ある日、余った卵子と精子をパラフィンオイルの下で混ぜて培養器に入れて、数時間後に見ましたら、ちゃんと授精しており驚きました。使ったのは実は培養器ではなく硝子器乾燥用のオープンだったのです。もし温度が 5℃ か 10℃ 上がっていたら、卵子と精子をボイルするところでした。その後は本当の培養器を購入してもらい、実験を続けました。1963 年です。それまでは受精能獲得はメスの体内のみでできると思われていましたが、いい条件さえそろえば体外でも可能であると分かり、論文は Nature 誌に掲載されました。

当時、Dr. Chang は、50 歳代でしたが、自分自身でどんどん実験をしていました。その後ろ姿を見て「私も 50、60 才になっても Dr. Chang のように実験をしたいな」と思ったものです。彼は私に何をしろとは一切言わないけれど、彼を見て学んだことは、研究において大切なことは、important かつ simple な question をすること。そしてそれを解決するような実験・研究をデザインすることです。Dr. Chang のもとの 4 年間は、自分の研究の発射台になった大切な時期だったと思います。

●再び米国へ ハワイ大学医学部

イ：先生は 1964 年に日本に帰国されます。

柳町：帰国したら研究生に逆戻りでしたが、アメ

リカのレーラー財団から当時としては高額
7000ドル(当時250万円)の研究費を得られた
ので、自分の給料を出し実験器具を揃えて実験を
継続しましたが、不安な時期でした。日本に帰っ
てから3~4カ月後、アメリカ時代の友人のひとり
でナッシュビル大学の教授でDr. Noyesという産婦
人科の先生から連絡があり、「ハワイ大学に医学部
ができるので、そこに Assistant professor の職が
あるが興味があるか」と誘ってくれました。2年間
ビザが発行されるのを待ち、いよいよハワイに移
りました。それが1966年で、その時私は38歳で
した。

ハワイ大学で初めて助教授の職に就き、私も
やっと独立できたわけです。ハワイ大学は私に特
別の援助をしてくれたわけではないが、私をゼロ
の位置に置いて、抑えずほおっておいてくれまし
た。私はそれで充分でした。マイナスの圧力のある
所では、その圧力に反抗するのにエネルギーの
大部分を使ってしまいます。1967年から夢中で研
究を続けました。生理学的な研究、電子顕微鏡観
察と組み合わる研究など、受精の殆んどあらゆる
ステップを研究の対象にしました。今から考えると
私の実験手法は生理学的なものが多いのですが、
分子生物学をもっと早い時期にマスターすれば
よかったと思っています。たとえ最初の5年、
10年論文がでなくても、分子生物学をマスターし
ていればもっと研究が伸びたでしょう。

イ：ハワイに行かれた当時の研究室の様子はいか
がでしたか。

柳町：最初は、8畳ほどの一人部屋だけ貰いま
した。

イ：それだけの小さな研究室ですか。

柳町：そう。顕微鏡ひとつ買ってもらって、それ
だけです。あとは自分でNIHなどの研究費で揃え
ました。

●ハワイ大学での研究

イ：先生が研究で最初にハワイで用いた動物は何
ですか。

柳町先生：ハムスターです。ハムスターの使用は
ウスターで始めました。体外受精は当時マウス
より容易でしたから、身体も大きくて手術し易く、
性周期もマウスより安定していますので。

イ：ハワイで最初に出版した研究論文はなんです
か。

柳町：ハムスターの受精能獲得に関する論文で
す。その後、様々な動物を使いましたが、主にモ
ルモット、ウサギ、マウスを使いました。

イ：先生は重要な発見をいくつもされています
が、透明帯除去ハムスター卵子は、ある意味では
それらの原点のように思えます。どういう発想か
ら生まれたのでしょうか。

柳町先生：当時、卵子と精子の愈合の機構に興味
を持っていました。愈合の種特異性を知りたくて
透明帯をとったハムスターの子にいろいろな種の
精子を加えました。

まず“sperm is fusion”という柱で始めたわけ
です。私は人間を another mammalian species だ
と思っているので、動物の一種としてヒトを使っ
たわけです。ヒト精子が透明帯除去ハムスター卵
子に入るのを発見した時、結果を発表すべきかど
うかを迷いました。最初、Science誌に投稿し断ら
れました。ひとりのレフリーはOKを出しましたが、
他のレフリーは大衆の反応を心配してNo。最終的
には、Biology of Reproduction誌に掲載されまし
た(1976)。

イ：このシステムはヒト精子の先体反応の判定法
として使用されたり、染色体分析法としても応用
されました。

柳町先生：そうですね。このシステムを使ってヒ
ト精子の染色体を見る論文はNature誌に出まし
た(1978)。あの当時は、それが人の精子の染色
体を見る唯一の方法でした。

イ：先生のお考えは最終的には人に結びつきます
ね。

柳町先生：結果としてそうなりますが、初めから
そう思って研究をしているわけではありません。

●研究者に必要なこと

イ：先生の研究室には多くの日本人を含む研究者
が訪問され、あるいは滞在して研究をされています。
研究者にとってあるいは研究者を目指す学生にと
って必要なことにはどういうことがありますか。

柳町：私は学生に「クレイジーな質問をしろ」と
よく言うのですが、なかなかみんなしてきません。



これは良くないことです。突飛な考えを持った人の方が科学には向いている。学校では何でもできる秀才より、突飛なことを考えている人の方が研究者としては面白い。街の発明王のような人が科学者に向いている。もちろん何でもできる優秀な子も立派ですが、ごく普通の子の中に何かひとつは冴えたところを見つけることが大切。どんな人にも1つか2つ他の人より優れているものがあるものです。それぞれ性格や能力が違って生まれてきているのだから、それを見つけて育てることが大事です。

アメリカという国では、何かひとついいところがあればそれでやっていけます。私は様々な学会賞もいただき、アメリカの科学アカデミー会員になっています。何回か若い研究者に“What is the secret of your success?”と聞かれました。私は別に success したとは思わないけど、もし私が成功したというのであれば、それは自由気ままにいろいろなクレイジーな質問をしてきたからではないでしょうか。また、誰であろうかいいものはいいい、ダメなものはダメという点ははっきりしています。わかっているだろうと甘えられない厳しい世界です。いろいろな考えの人から成る国ですと当然のことなのでしょう。失敗すれば誰の責任で

もない自分の責任です。一方、ハンディキャップを持っている人が成功すると誉めてくれるという寛容さもあります。アメリカは不完全な国ですが、いいものはいいと誰にでもフェアにしようと努めている国です。

日本人は1から100に進むのはとても上手ですが、ゼロから1に進むのが不得意のようです。何もない、ゼロの地点から1へ、という人がもう少しいてもよいと思います。私が日本に希望することは、変わり者というかゼロから何かを生み出せる職人肌の人を潰さないようにする。1を100にする人はいくらでもいますから。

我々の記憶はコンピュータには勝てませんが、コンピュータはdreamすることができません。dreamすることはどこでも誰でもできます。しかもただで。クレイジーな考え10の内9は多分ばかばかしいが、1つくらい当るものです。

学会に行くと人の話を聞くのも結構ですが、人の話を聞きながら自分勝手にdreamするよい場所です。学会に行くのは誰もまだやっていないこと、まだ誰も気付いていないことを見つけるために行くので、誰が何をやっているかを聞きに行くところではありません。

日本でよくいう最先端研究というのは実はすでに評価の定まったものが多く、本当の意味の先端ではありません。本当の先端研究は、今誰にも見向きされない、または冷遇されているものの中にあります。今から10~20年後に花を咲かせるであろうというテーマを信じて、こつこつと始めて下さい。日本政府が喜んで資金を出すような流行のテーマで資金を得て、その一部を夢のプロジェクトの preliminary data を集めるようにするのも一策です。

●発想の原点

イ：先生の発想はどのようにでてくるのでしょうか。

柳町：絶えず単純な突飛な質問をすることです。現在の知見や方法に不満を持つこと。わかったと思うことで少し考えると全くわかっていないところに気が付くはず。テーマの選択も大切です。ある作家が言っていました「よいテーマが決まったら、その作品の70%はできたのと同じであ

る」と。つまらないどうでもよいテーマではつまらない結果しか得られません。

イ：最後にこれからの生殖研究における先生の夢を教えてください。

柳町：目前の夢：①ヒトとマウス以外の動物の ICSI の能率の向上，②ROSI の安全性と能率の向上，③精子と感覚細胞の生理的類似性の原因の解明

もし私が若し 30 歳台に戻れるなら：①体細胞

に (ES 細胞でなく) 減数分裂と配偶子型の genomic imprinting を誘導，②配偶子中の欠陥遺伝子の治療，③2 人の男性の遺伝子を混合して持った半数の細胞の形成，④配偶子形成と癌細胞形成の類似点の解明

他にも 6 つくらい夢がありますが読者の方はもっと大きな夢を持っているでしょう。

“Amature hopes, professional works”

柳町隆造先生ご略歴

1928 年 (昭和 3 年) 8 月 27 日 北海道江別市
生まれ

1952 年 (昭和 27 年) 3 月 北海道大学理学部
動物学科卒業

1952 年 (昭和 27 年) 4 月 北海道大学大学院
特別研究奨学生

1955 年 (昭和 30 年) 3 月 同上修了

1960 年 (昭和 35 年) 理学博士 (北海道大学)

1960 年 (昭和 35 年) ウースター実験生物学
研究所研究員

～1964 年 (昭和 39 年)

1966 年 (昭和 41 年) ハワイ大学医学部助教
授，准教授

～1974 年 (昭和 49 年)

1974 年 (昭和 49 年) ハワイ大学医学部教授
(現在に至る)

1998 年 (平成 10 年) ポーランド科学アカデ
ミー外国人栄誉会員

2001 年 (平成 13 年) 米国科学アカデミー会
員

受賞歴

国際生物学賞 (1996 年 (平成 7 年)) をはじめ、
米国生殖生理学会研究賞，米国アンドロロ
ジー学会特別賞など。

現在の主な活動

Proceedings of National Academy of Science
of USA 編集委員，Journal of Assisted Repro
duction and Genetics 編集委員など。日本不
妊学会では英文誌 Reproductive Medicine
and Biology 誌アドバイザーボード。

インタビューを終えて：

今回は第 49 回不妊学会・第 22 回受精着床学会
合同学会の特別講演者として来日された柳町隆造
先生からお忙しい中，お話を伺いました。担当
者は両名ともに柳町研究室にお世話になった者
ですが，この度のお話には初めてお聞きすること
も多く，限られた紙面でご紹介しきれなかったエ
ピソードが多々ありましたが，別の機会にゆずり
ます。

今回，柳町先生は「最高の研究は次の研究であ
る」とおっしゃっておられました。これからも末
長くお元気でご活躍いただき，素晴らしい「next
one」でまた，私たちに驚かせていただきたいと思
います。

インタビュアー：柳田 薫，押尾 茂 (編集委員)

本特集にあたって，(株)北里サプライのご協賛に
感謝致します。

地方部会講演抄録

第 41 回 日本不妊学会北陸支部学術総会

日時：平成 16 年 6 月 5 日（土）

会場：金沢ニューグランドホテル

1. 胚移植時の子宮内膜厚による妊娠率の比較

○前多亜紀子，大久保毅，山崎裕行

（永遠幸レディースクリニック金沢）

道倉康仁（永遠幸レディースクリニック）

【目的】ART において妊娠成立には胚移植の着床の場である子宮内膜が重要な因子となると考えられるが，子宮内膜厚の測定は近年，経膈超音波を用いることにより容易に行えるようになってきている。そこで今回 ART における胚移植時の子宮内膜厚を超音波断層法にてモニタリングし，子宮内膜厚と妊娠率について検討した。【方法】当院において 2003 年 1 月から 12 月までの 1 年間に IVF-ET を施行した 253 周期を対象とした。移植患者対象年齢は 22～45 歳（ 34.1 ± 3.0 歳）で，clomid + HMG 周期を含む自然周期およびホルモン補充療法（以下 HR）周期に関して胚移植時の内膜厚と妊娠率の関係を比較検討した。さらに子宮内膜の厚さ別に妊娠率の比較を 1 mm ごとに行った。【結果】自然周期および HR 周期での妊娠率は 31.2% および 36.8% であった。また平均子宮内膜厚は 8.9 mm および 9.8 mm であった。年齢別における平均子宮内膜厚について有意差は認められなかった。自然周期における子宮内膜厚が 8 mm 以下および 9 mm 以上の妊娠率は 23.2%（19/82）および 36.1%（48/133）となり 9 mm 以上での妊娠率が 8 mm 以下での妊娠率に比べ有意に高かった（ $P < 0.05$ ）。HR 周期において，その直前の ET が自然周期の場合の症例について内膜厚の増減を比較してみたところ，HR 周期 ET 時に前回（自然周期）ET 時よりも内膜厚が増，不変，減の順に妊娠率は 47.1%，20.0%，14.3% という結果が出たが，症例数が少ないため有意差はなかった。【考察】自然周期における胚移植時の子宮内膜厚は 9 mm 以上あることが望ましいと考えられ，また 8 mm 以下の症例では胚凍結を考慮してもよいと考えられた。HR 周期における胚移植時に子宮内膜が厚くなりにくい症例に対しては，妊娠率向上のためにさらなる子宮内膜環境の改善が必要であると推察された。

2. 体外培養における抗酸化剤効果の検討

○安田明子，豊北美穂，高多久美子

西 美佐，向橋貴美子，村西由紀

藤波隆一，道倉康仁

（永遠幸レディースクリニック）

【目的】活性酸素は，細胞に対し有害であると言われ，低酸素培養が推奨されている。さらに活性酸素による酸化障害から細胞を守るために抗酸化剤が有効であるとの報告もされている。そこで，私たちは，抗酸化剤であるシステアミンを用いて，卵子の体外成熟培養と胚盤胞培養における，その効果を検討した。【対象及び方法】①2004 年 3 月～2004 年 5 月までの間に，当院においてインフォームドコンセントの得られた IVF 64 周期（平均年齢 35.8 歳）において採取された，未成熟卵子（GV 期卵子，MI 期卵子）126 個を対象とした。これらを基礎培地に 10%SSS 加 Irvine P1 を用い，システアミン無添加，5 μ M，50 μ M 添加の 3 区に分け培養し，それぞれの成熟率，受精率を比較した。②2004 年 2 月～2004 年 5 月までの間に，当院においてインフォームドコンセントの得られた IVF 71 周期（平均年齢 35.3 歳）において，胚盤胞培養を行った分割期胚 153 個を対象とした。これらを基礎培地に 10%SSS 入り Irvine Blastocyst medium を用い，システアミン無添加，10 μ M，20 μ M 添加の 3 区に分け培養し，それぞれの胚盤胞発生率を比較した。①②共に培養は 37.0°C，5%CO₂，5%O₂，90%N₂ の気層下で行った。【結果】①システアミン無添加，5 μ M，50 μ M 添加の各試験区での成熟率・受精率はそれぞれ，（41.3%，68.0%）・（51.4%，68.4%）・（61.5%，75.0%）であった。各値に有意差はないもののシステアミン添加により成熟率，受精率共に高くなる傾向を示した。②システアミン無添加，10 μ M，20 μ M 添加の各試験区での胚盤胞発生率はそれぞれ，（30.4%・43.6%・36.4%）であり，各値に有意差はないものの 10 μ M 添加において高い胚盤胞発生率がみられた。【結論】抗酸化剤が体外培養において，効果的に作用していることが示唆された。さらには至適濃度検索の重要性が指摘された。

3. 前核期観察から良好胚発生予測の試み～核小体の形態，位置を中心に検討～

○兼盛淑子, 辻 敏徳, 鈴木康夫
鈴木雅夫 (鈴木レディスホスピタル)
西 修 (西ウイミンズクリニック)

【目的】現在, ARTにおける予後予測には胚の成長速度, 胚盤胞への到達, 前核期, 分割期胚の形態などを指標にする文献が多数報告されている。

今回我々は前核期から分割期それぞれの形態に注目し, 指標となりうるものがあるかを検証してみた。【対象】2002年~2004年当院にてARTを施行したカップルのうちday1~day3まで, すべての画像がDVD等で記録され, 核小体をはっきり確認できる正常受精卵, 43周期33症例(平均年齢34.1歳)で周期当たりの妊娠率30.2%にて得られた126個を対象とした。(スケッチのみの症例は除外した)【方法】前核期と分割期で胚を評価し前核期のスコアリングには前核の位置, 核小体の位置と大きさ, haloの有無, 細胞質の状態を5段階にて評価した。

分割期のスコアリングにはVeeckの5段階分類を用いて評価した。【結果】前核位置とVeeck分類, 核小体の形態とVeeck分類を比較検討したが明らかな相関関係を認めなかった。【考察】分割期胚のVeeck分類が不良でも前核期におけるスコアが良好であれば妊娠も十分に期待されることから, 分割胚の観察のみならず, 前核期胚の形態にも注目し, より有用な指標の確立の必要性が示唆された。

4. 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)に対するメトフォルミン投与効果の検討

○鈴木康夫, 兼盛淑子, 辻 敏徳
鈴木雅夫 (鈴木レディスホスピタル)
西 修 (西ウイミンズクリニック)

【目的】多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)は近年インスリン抵抗性から起こる高インスリン血症が卵巣性, 副腎性アンドロゲンの産生を亢進し排卵率・妊娠率の低下, 初期流産率の上昇をもたらすことが示唆されている。排卵障害に対してクロミフェン単独では治療に限界があり妊娠率も低く, ゴナドトロピン療法ではOHSS, 多胎の危険性が高まる。そこで経口血糖降下剤であるメトフォルミンを用いて高インスリン血症を改善しその効果を検討した。【対象と方法】2002年(H14年)8月~2004年(H16年)2月までの間に当院を受診し日産婦の診断基準でPCOSと診断されインフォームド・コンセントの得られた51症例(挙児希望あり23例, 挙児希望なし28例)に対しメトフォルミン

を1,000~1,500mg/日投与した。【結果】(1)挙児希望23例中15例が継続服用し15例中12例(80%)が妊娠に至った。(2)挙児希望例において投与8週間でLH/FSH比の著明な改善が見られた。(3)妊娠に至った12例中6例はクロミフェンやhMGなどの排卵誘発剤の併用がなく, PCOSに対しメトフォルミン単独でも治療効果があることが示唆された。(4)挙児希望のない28例はピルとの併用もあり, 副作用(悪心, 嘔吐, 下痢)のため継続服用率が28例中9例(32.1%)と低かった。(5)至適投与量, 至適投与症例を選択する基準は得られなかった。(6)低血糖, 乳酸アシドーシス等の重篤な副作用はまったく見られなかった。【結語】PCOSにおいてメトフォルミンの有用性が改めて示された。海外では高インスリン血症によるアンドロゲン過剰が診断基準にあり, 人種の違いはあるもののわが国でもPCOSの診断基準の見直し, それに基づくメトフォルミンの至適投与量, 至適投与症例を選択する基準も必要と思われた。また挙児希望がなくてもPCOSに基づく将来的な糖尿病, 心血管系疾患, 子宮内膜癌に対する懸念から予防的投与の必要性の啓蒙が重要と思われた。

5. 子宮形成術を施行後, 妊娠に至った副角子宮の1例

○加藤恵一, 可西直之, 篠原一朝
野村一人, 村上弘一, 生水真紀夫
井上正樹 (金沢大医学部産婦人科)

子宮奇形は胎生期にミューラー管の癒合・發育障害のために発生する, 女性生殖器奇形であり, しばしば不妊症の原因となる。また, 妊娠に至った場合でも流早産, 胎児發育遅延を効率に認め, 胎位異常, 分娩障害さらには帝王切開となる頻度が高いと言われている。今回, 左単角子宮, 右痕跡子宮と診断されていた患者で, 月経困難症ならびに不妊症を主訴とした副角子宮の1例を経験した。右副角は十分に發育を認めまた副角内腔も保たれていたため, 開腹術により副角を温存した子宮形成術を施行した。挙児希望があったため, 排卵誘発を行いIVF-ET施行後妊娠となり, 現在まで順調な経過を認めている。副角子宮の場合, 月経血の逆流より起こるとされる子宮内膜症の問題ならびに副角部分での妊娠の問題より一般には切除することが推奨されているが, 今回のように副角が十分に發育している場合には, 副角を温存して子宮形成術を施行する選択肢もありうると思われた。

6. ネコ卵母細胞の成長停止時の卵胞の大きさについて

○榊田星史, 泉 徳和

(石川県農短大生物生産)

【目的】ネコ科動物の多くは密猟や環境破壊によって頭数が減少し、絶滅の危機に瀕している。近年、生殖分野の研究が進み、ネコでは胚移植や体細胞の核移植で仔ネコを得ることに成功している (Goodrowe *et al.*, 1988; Shin *et al.*, 2002)。一方、避妊手術に代わる野良ネコ対策として、透明帯蛋白質の抗体で免疫学的避妊に導く研究も進められている。ところが、ネコ科動物では最も基本的な卵胞と卵母細胞の成長に関する知見はない。本研究ではネコで組織標本作製過程が卵母細胞に及ぼす影響や新鮮材料を基に卵胞と卵母細胞の相対的成長、さらに卵母細胞の成長停止時の卵胞の大きさを明らかにした。【材料と方法】避妊手術を受けた 0.5～2 歳齢ネコの摘出卵巣 64 対を材料 (35℃ 生食液に浸漬) とし、摘出後 5 時間以内に卵胞、卵母細胞の直径を計測した。プアン固定液浸漬の変化は 0 から 24 時間に 4 回計測した。新鮮な卵胞と卵母細胞の各直径 805 対を x 軸, y 軸に取り回帰分析し、決定係数 (R^2) が最高値の式を成長曲線式 (微分し、成長率曲線式) とした。卵胞の直径別に 9 区分し、各区分内の卵母細胞の平均値間の差を Duncan の新多重範囲検定法により検定し、成長停止時の卵胞の大きさを推定した。【結果と考察】新鮮なネコ卵母細胞の直径と透明帯の厚さは、固定液浸漬後に各々、3 割、7 割と大幅に収縮した。そこで、新鮮材料を基に卵胞と卵母細胞の成長を明らかにした。新鮮な卵胞、卵母細胞の各直径に関する相対的成長曲線式、成長率曲線式は各々 (透明帯付きと透明帯なし)、 $y = 184x / (x + 0.074)$; $R^2 = 0.976$ と $y = 122x / (x + 0.030)$; $R^2 = 0.983$, $y' = 13.6 / (x + 0.074)^2$ と $y' = 3.7 / (x + 0.030)^2$ となった。また卵母細胞が成長を停止するのは卵胞の直径が 0.5 mm 以上に達した時であった。

7. Sperm Quality Analyzer-V による各種精液パラメーターの検討

○明石拓也, 水野一郎, 布施秀樹

(富山医科薬科大医学部泌尿器科学)

[はじめに] 精液検査は男子不妊症の診断に必須の検査であるが、現実の一般外来検査においては方法の標準化や機械化は必ずしも進んではいないのが現状と思

われる。CASA は有用であるがむろん万能ではなく精子の状態や濃度、精液中の debris の存在、機械の設定などのバイアスもありその測定限界が指摘される。また高価であるためその普及は限られている。他の自動測定法としてより安価で簡便な Sperm Quality Analyzer があり当科では今までに本機械にて男子不妊症患者の精液を評価しその検査の簡便性と有効性を報告してきた。今回その upgrade version である SQA-V (輸入販売: ジャフコ, 東京) の使用機会を得た。[対象と方法] 2003 年 6 月から 2004 年 4 月にかけて当科不妊外来を受診し承諾の後精液検査を施行した 105 名。一般精液検査, CASA, および SQA-V にて各種精液パラメーターを測定した。一般精液検査および CASA による同一検体での測定結果と比較した。また, SQA-V の新規測定項目である velocity も CASA におけるそれと比較検討した。[結果] SQA-V と一般精液検査による測定値において精子濃度: ($p < 0.0001$), 精子運動率: ($p < 0.0001$), 奇形率 (正常形態率): ($p < 0.0001$) といずれも有意に相関していた。SQA-V と CASA による測定値において精子濃度: ($p < 0.0001$), 精子運動率: ($p < 0.0001$), 平均精子速度: ($p = 0.0235$) といずれも有意に相関していた。一方, linearity, ALH, B/C frequency などの精子頭部の振りや直進性などを示す精子パラメーターとは有意な相関を認めなかった。[結語] SQA-V により測定された精子濃度, 運動率は従来の目視による一般精液検査, CASA による測定値と同様な信頼度を持ち, velocity や精子形態評価についてもある程度可能であると思われる。しかし高度な精子症例に対しては限界もあり今後の課題である。

8. 精液所見と血清・精漿中カルニチン濃度との関連

○山本健郎, 前田雄司, 高 栄哲

並木幹夫

(金沢大大学院医学系研究科
集学的治療学 (泌尿器科学))

男性不妊症に対する薬物治療のひとつとして、カルニチンが注目されている。精漿中のカルニチン濃度は血中のそれよりもはるかに高い。またカルニチン濃度は運動率や精子濃度と相関しており、その経口投与により精液所見の改善を認めたという報告がなされている。精漿中のカルニチン値が高い人は、血中濃度もそれなりに高いかどうか不明である。精液所見の良いグループと悪いグループで、血清および精漿中のカル

ニチン値を測定し検討した。18~24歳の健康な男子大学生のボランティア108人を対象に、精液採取と採血を行った。精子運動率の測定は、カテゴリーA:速度が速く直進する精子,カテゴリーB:速度が遅いあるいは直進性が不良な精子,AとBの合計の全体に対する割合を運動率として評価した。運動率良好群43例(運動率A+B50%以上),運動率不良群65例(運動率A+B50%未満)に分けて検討すると、運動率不良群の精漿中総カルニチン濃度は、運動率良好群のそれと比較し、有意に低下していた。しかし血清中総カルニチン濃度に関しては、両群に有意な差を認めなかった。また各群において、精漿中総カルニチン濃度と血清中総カルニチン濃度に有意な相関を認めなかった。ついで精子濃度の条件も加えた精液所見良好群16例(精子濃度 $80 \times 10^6/\text{mL}$ 以上,運動率A+B70%以上)と精液所見不良群7例(精子濃度 $20 \times 10^6/\text{mL}$ 未満,運動率A+B50%未満)に再分類し、検討をおこなっても同様の結果であった。精液所見が不良で精漿総カルニチン濃度が低い特発性男性不妊症患者のなかには、精巣・精巣上体でのカルニチン輸送に部分的な障害を持っていることが原因となっているものも存在している可能性が考えられた。

第42回 日本不妊学会東北支部総会

日時:平成16年8月21日(土)

会場:コラッセふくしま

1. ARTにより3児を得た(反復成功例)1症例

○市川文隆, 藤野高志, 鈴木朋子
古川浩子, 及川美代

(いちかわクリニック)

今回、ART3回にて3児を得た症例を報告し、反復成功するための諸条件について考察した。症例は、初診時33歳、OGOP、不妊期間6年、他医にて排卵誘発を受けていたが、反応せず、H10年9月当院紹介となる。内分泌学的検査においてClomid無効のP.C.Oと診断した。精液検査:正常、HSGにて両側卵管水腫の所見あり。pure-FSHの漸減療法で反応あり。腹腔鏡検査で両側卵管は膨大部より水腫状。IVF適応とした。1回目IVFにてO.H.S.S発症のため全卵凍結。第1,2回目妊娠:凍結卵を用い、H11年11月(妊娠39週)自娩。H13年10月(妊娠38週)自娩。H15年5月第3子希望にて来院。再度、採卵を行い、ICSI施行。H16

年3月(妊娠38週)自娩。当院で把握している反復成功4例に調査を行ったところ、3回目以内に健児を得ており、1回目成功時年齢は33歳以下。母乳育児を行い、出産後2年以内にre-challengeを行っている。また育児支援も重要であることが推察された。

2. キメラ(46, XX/46, XY)男性不妊症の凍結精巣精子を用いたICSIによる分娩成功例

○前田真知子, 駒場理恵, 藤井宣子
菅原延夫 (いわき婦人科内科)
徳永 葉 (松村総合病院泌尿器科)
荒木康久 (高度生殖医療技術研究所)

【目的】キメラ(46, XX/46, XY)男性の精巣から分離した凍結精巣精子を用いて正常女兒の妊娠、出産に成功した報告。【対象及び経過】1歳の時、真性半陰陽と診断され、子宮と左卵巣を摘除、及び停留精巣だった右精巣の固定術施行の既往歴の有る夫27歳と妻27歳。結婚後1年経過するも妊娠せず来院す。妻は健常所見、夫は無精子症と診断された。【結果】夫リンパ球の染色体核型は(46, XX[28]/46, XY[2])であった。精巣組織片中に極わずかに、不動精子を確認したので凍結保存をし、妻の採卵に合わせて融解、成熟卵子(MII)3個の卵にICSIした結果、2個が受精した。Day3で8cellに分割した形態良好胚2個を移植した。移植後14日目で尿中HCG陽性、5週でGSを確認、妊娠40週5日目に3,026g、正常女兒(46, XX)を分娩した。【結論】我々の知る限りキメラ(46, XX/46, XY)男性の凍結精子を用いたICSIによる妊娠出産例は世界で最初である。

3. 妊孕性における腹腔鏡下筋腫核出術の有用性

○田中耕平, 村川晴生, 飯田修一
相良守峰, 森 滋, 鈴木雅洲
(医療法人社団スズキ病院)
一條元彦 (IVFクリニック仙台)

目的:筋腫を有する挙児希望患者に対して行った腹腔鏡下筋腫核出術の妊孕性における効果について検討した。症例と方法:平成14年4月から平成15年12月に皮下鋼線吊り上げ腹腔鏡下筋腫核出術を99例に行った。59例の挙児希望患者について検討した。年齢、筋腫の数、部位、摘出重量等について検討した。結果:平成16年7月までに20例が妊娠した(妊娠率33.9%)。18例(41.9%)は40歳未満、2例(12.5%)は40歳以上であり有意に40歳未満で妊娠例が多かつ

た。85% は 1 年以内に妊娠した。妊娠例, 非妊娠例それぞれの平均不妊期間は 4.1 年, 5.7 年, 平均筋腫数 3.5 個, 4.8 個, 平均最大筋腫径 42.7 mm, 44.1 mm, 平均摘出重量 76.9 g, 66.9 g, 平均手術時間 95.3 分, 105 分であったが, 両者に有意差はなかった。漿膜下筋腫, 壁内筋腫の頻度に差はなかった。結論: 筋腫を有する挙児希望患者では筋腫の状態に関わらず早期に核出術を行った方がよい。

4. 原因不明不妊に対する人工授精治療の意義について

○齋藤史子, 福田 淳, 清水 靖

伊藤恭子, 田中俊誠

(秋田大医学部生殖発達医学講座
産婦人科学分野)

児玉英也 (秋田大医学部保健学科)

原因不明不妊に対して人工授精治療を施行した 70 例 (223 周期) を対象とし, 予後および妻年齢, 不妊期間, 精子所見について検討した。70 例中, 16 例 (対症例 23%, 対周期 7%) で人工授精により妊娠が成立した。妊娠例は全て施行回数 6 回までに妊娠が成立した。妊娠した 16 例 (妊娠群) と 6 回以上施行しても妊娠しなかった 22 例 (非妊娠群) における精液所見は精子濃度, 運動率とも有意差は認められなかった。妻年齢は 32.6 歳: 34.4 歳, 不妊期間は 3.5 年: 5.5 年と妊娠群で有意に妻年齢が低く不妊期間が短かった。特に妻年齢が 34 歳以上かつ不妊期間が 6 年以上の群の妊娠率は著しく低く, はじめから体外受精などを考慮すべきであると考えられた。

5. 性交後試験の臨床的意義

○藤井俊策, 福井淳史, 木村秀崇

水沼英樹 (弘前大医学部産婦人科)

【目的】性交後試験 (PCT) の臨床的有用性について, 検査後に施行した配偶者間人工授精 (AIH) の治療成績の観点から検討した。【方法】不妊症スクリーニング検査 (卵胞期内分泌基礎値, 子宮卵管造影, PCT, 黄体機能検査, 精液検査) を完遂した後に, AIH を実施した不妊カップル 285 組を対象とした。【成績】PCT 正常群は 191 例, 異常群は 94 例であった。最長 13 カ月の観察期間における AIH による累積妊娠率は, 正常群では 24.6% (47/191) だったのに対して異常群では 47.9% (49/94) であり, 両群間に有意差 ($P < 0.002$) を認めた。【結論】PCT 以外の不妊スクリーニング検査で

絶対的な異常が認められない場合, PCT が異常ならば AIH で良好な妊娠率が得られるが, PCT が正常ならば治療のステップとして AIH を選択しても妊娠率は低く, 最終的に ART 以外の治療が必要になる可能性が高い。したがって, PCT の臨床的意義は, 結果が正常の場合には腹腔鏡または体外受精を勧めた方がよいという点にある。

6. 体外胚盤胞形成に及ぼす精子核クロマチン構造の影響—Sperm chromatin structure assay (SCSA) を用いた検討—

○高山智子, 熊耳敦子, 両角和人

林章太郎, 呉竹昭治, 小宮ひろみ

片寄治男, 佐藤 章

(福島県立医科大医学部産婦人科)

柳田 薫

(国際医療福祉大学病院不妊センター)

【目的】一般に通常 IVF より ICSI 後ヒト胚盤胞形成率が低い原因として注入精子核の成熟性に注目し検討した。【方法】1. 対象; 2004 年 1 月-4 月, 8 個以上採卵し胚盤胞移植した IVF 17 例, ICSI 18 例。2. 培養; sequential medium を用い, 媒精 120 時間後 early blastocyst 以上を達成胚とした。3. SCSA; 同意を得て回収された余剰の原精液洗浄精子を 5 mM N-ethylmaleimide (NEM) 処理後, -80°C で凍結。解凍した検体を low pH detergent (0.1% Triton X-100, 0.15M NaCl, 0.08N HCl, pH 1.4), acridine orange (AO) 液 (6 mg/l AO, 0.1M citrate, 0.2M Na_2HPO_4 , 1 mM EDTA, 0.15M NaCl, pH 6.0) と順に反応させ, SCSA を行い Unusual cells population (UCP; %) を用いて解析した。【結果】通常 IVF 群では, 相関性を認めなかったが, ICSI の場合 UCP と胚盤胞形成率との間に正の相関を認めた ($r = 0.592$, $p < 0.01$, $n = 18$) 【結論】ICSI では注入精子核の成熟度が高いほど胚盤胞を形成しにくい可能性が指摘された。

7. Steroid receptor coactivator (SRC) が雄マウスの妊孕性に与える影響

○小宮ひろみ, 高山智子, 熊耳敦子

両角和人, 林章太郎, 片寄治男

佐藤 章 (福島県立医科大産婦人科)

SRC はステロイドレセプターに結合し転写活性化分子であり, SRC-1, TIF2, SRC-3 が同定されている。本研究は, SRC-1/TIF2 ダブル変異マウスを作成

し雄マウスの精巣における SRC-1, TIF2 の代償機構の解析を目的とした。SRC-1/TIF2 ダブル変異マウスは致死であったため SRC-1+/-TIF2-/- (I+/-II-/-) 雄マウスについて野生型, TIF2KO マウスと比較した。まず 6 カ月交配実験にて I+/-II-/- マウスは不妊であることを確認後, 精巣重量, 精子所見, 精巣組織像を解析した。また, アポトーシスと PCNA の陽性率も検討した。精巣重量は野生型と比較し有意に減少し, 精子解析では著明な精子数低下を認めた。精巣の組織像では 9 週齢で精細管に著明な変性を認め, その精細管のアポトーシスは有意に上昇し PCNA 陽性細胞率は低下していた。以上より I+/-II-/- マウスは不妊であり, TIF2KO マウスに比較し精巣の変性速度が速いことから TIF2 欠失下では SRC-1 が部分的に代償機構を有することを明らかにした。

8. 老齢マウスと幼若マウスの未受精卵における Survivin mRNA の発現量に関する検討

○佐藤 恵, 佐藤敏治, 本田陽子
 河口 哲, 熊澤由紀代, 清水 靖
 福田 淳, 児玉英也, 田中俊誠

(秋田大産婦人科)

高齢婦人では初期胚の発生段階で高頻度に染色体分裂異常をきたすことが知られている。我々は, Survivin mRNA の定量的 RT-PCR を開発し, 老齢マウスにおける胚の異常が survivin の低下に関連している可能性について検討した。【方法】①各段階の未受精卵および受精卵について RT-PCR を用い Survivin mRNA の定量を行った。②4~6 週齢および 42~49 週齢マウスより未受精卵を採取し Survivin mRNA を定量した。【成績】Survivin mRNA 発現量は, GV 期, MII 期共に老齢マウスにおいて発現量の低下を認めた。【結論】老齢マウスの未受精卵では, Survivin mRNA の発現量が低下していることから, 老化による未受精卵の質の低下に Survivin mRNA の発現量の減少が関与している可能性が示唆された。

9. ウシ体細胞核移植における電気融合条件の検討

○中村寛子^{1,2}, 渡辺哲夫¹, 河井信人¹
 乾 裕昭², 長尾慶和¹

(¹ 宇都宮大農学部,

² 医療法人慈敬会乾マタニティクリニック)

ウシ体細胞をドナーとする核移植胚の発生率の向上を目的として, 至適電気融合条件の検討を行った。実

験 1 では, 電気融合を行う際に 1~3 回電流を流し, 実験 2 では, 電気融合の際の細胞融合液への浸漬時間を 5, 10 および 30 分とし, 融合率およびその後の初期発生率を観察した。その結果, 実験 1 では融合率, 卵割率および胚盤胞率において 1 回区で有意に高い値を示した。実験 2 では融合率は 30 分区分で有意に低い値を示した。卵割率においては 5 分区分と 30 分区分の間に有意な差がみられた。胚盤胞率においては 5 分区分で有意に高い値を示した。以上の結果より, 通電回数を 1 回に限定すること, 細胞融合液への浸漬時間を最小限(5 分以内)にとどめることにより, より効率的な核移植が可能となった。

10. ラット卵胞発育過程における VEGF 発現と血管構築像の解析

○河内千晶, 飯島康仁, 清水 隆¹
 佐々田比呂志, 佐藤英明

(東北大院農, ¹ 同加齢研)

【目的】卵胞発育過程で卵胞が血液からの栄養素, 成長因子やホルモンの供給を受けるためには卵胞周囲の血管網の発達が不可欠である。そこで, ホルモン投与による卵胞発育刺激モデルを用い, ラット卵胞発育過程における VEGF, その受容体と血管構築像を解析した。【方法】未成熟雌ラットに eCG/hCG を投与により卵胞発育を促進した。HE 組織標本を作製し, 健常および閉鎖卵胞数を計数した。RT-PCR により, VEGF, Flt-1, Flk-1, Angiopoietin-1 および 2mRNA の発現を半定量的に調べた。さらに, 血管構築像を走査型電子顕微鏡で観察した。【結果】eCG 投与 48 時間で血管密度の高い前卵胞数の増加に伴い, VEGF164 mRNA の発現が増加した。その受容体である Flk-1 mRNA は eCG 投与前後で一定レベルであったが, Flt-1 mRNA 発現が増加した。さらに, Angiopoietin-1 mRNA 発現は一定であったが, Angiopoietin-2mRNA 発現は増加した。

11. 多嚢胞性卵巣における腹腔鏡下卵巣多孔術の臨床的検討

○鈴木はるか, 村上 節, 小澤由佳
 松浦 類, 田村充利, 寺田幸弘
 岡村村博 (東北大産婦人科)

【目的】多嚢胞性卵巣症候群 (以下 PCOS) は内分泌異常 (血中 LH/FSH 比の高値), 超音波検査で多嚢胞性卵巣 (多数の卵胞の嚢胞状変化, 以下 PCO とする) を

呈し、無排卵、不妊、無月経などの月経異常の 3 症状を主症状とする症候群である。PCOS の治療法として卵巣多孔術はその有効性が知られている。当院では PCOS の診断基準はみたさないが超音波検査で多嚢胞性卵巣を呈している不妊症例に対し卵巣多孔術を施行してきた。そこで今回は PCO に対する卵巣多孔術の効果について検討した。[対象、および方法] 1990 年 2 月～1995 年 12 月までの間に当院で卵巣多孔術を施行した 93 例中追跡調査の可能であった 43 例を対象とし術後排卵率、妊娠率等を検討した。[成績] PCOS の術前診断で手術を施行したものは 19 例、PCO は 17 例であった。PCO で卵巣多孔術を施行した群のうち術後妊娠したものは 11 例 (57.9%)。その内訳は自然妊娠が 6 例、ゴナドトロピン妊娠が 5 例であった。術後排卵率は 52.6% であった。一方 PCOS 群の術後妊娠は 10 例 (58.8%) であった。その内訳は自然妊娠が 3 例、ゴナドトロピン妊娠が 6 例、クロミフェン妊娠は 1 例であった。PCOS 群の術後排卵率は 35.2% であった。両者を比較すると術後妊娠率、排卵率ともに有意差は得られなかった。[結論] ホルモン検査で PCOS の基準をみたさない不妊症の PCO に対する卵巣多孔術は PCOS に対する卵巣多孔術と同様に有用であると示唆された。

12. カラー Doppler を用いた採卵を試みて

○京野廣一、淵之上康平、八木亜希子
中條友紀子、佐々木幸子

(レディースクリニック京野)

目的：カラー Doppler により腔壁、卵巣・周囲の血管を容易に観察でき、出血量減少が可能か否かを検討した。方法：2004 年 6 月—8 月にかけてカラー Doppler (5 社)、B モードを各 20 症例使用し採卵を試みた。出血量は採卵前と 2 時間後の Ht、身長、体重より算出した。結果：穿刺数、採卵数、出血量は各々カラー群 vs B モード群で 17.0 ± 8.3 vs 17.8 ± 10.5 , 12.0 ± 6.6 vs 11.8 ± 8.0 , 142.9 ± 80.2 ml vs 129.1 ± 60.8 ml で有意な差はなかった。結論：プローブはメカニカルと電子に分類される。電子の方はカラー Doppler と B モード両方の画面を見ながら採卵でき、メカニカルより有用であった。カラー Doppler の場合、腔壁の血管は容易に観察でき、腔壁からの出血は確実に減少した。

13. コンピューター制御による受精卵及び初期胚へのマイクロマニピュレーション

○水野仁二、赤石一幸、渡辺奈津美
平山和宏、中村寛子、栗城瑛子
乾 裕昭

(医療法人慈敬会乾マタニティクリニック)

我々は 1985 年の哺乳動物卵子学会において「汎用 PC 制御による卵子及び初期胚への顕微操作」を発表した。当時の PC は処理能力が低く困難を極めました。近年 OS として WINDOWS の登場と周辺ハード&ソフトウェアの進歩により完成度の高い PC 制御によるマイクロマニピュレーターの開発が試みられ PC 制御による電動マイクロマニピュレーター (駿河精機 KK) が開発され、その実用性の可否を確認すべく試験を行った。[結論] 簡便でかつ短時間で PC のマウス操作のみでマウス卵子への ICSI 及び老化 (年齢) 卵子の若返り、再生医療研究の有力な手法である核移植等のマニピュレーションができ、経験の浅いエンブリオロジストでも熟練者同様に操作が可能であること (基本的手技・知識の習得は必須) が実証され、ヒト ART へ実用可能と推察された (基礎データ蓄積中)。

14. 電気化学顕微鏡によるマウス胚呼吸量測定

○阿部宏之 (東北大先進医工)
高橋俊文、五十嵐秀樹、倉智博久

(山形大産婦)

珠玖 仁、末永智一 (東北大院環境)

青柳重夫 (北斗電工)

星 宏良 (機能性ペプチド研)

【目的】走査型電気化学顕微鏡 (SECM) は無侵襲的に細胞の呼吸量を測定することができる。これまでに SECM を用いてウシ胚の呼吸量測定に成功している。本研究では、SECM を用いてマウス胚の呼吸量測定を試みた。【方法】過剰排卵処理後、雄と交尾させた雌マウス (B6C3F1) から各発生ステージ (1 細胞～孵化胚盤胞) の胚を採取した。胚の呼吸量は、SECM を改良した「受精卵呼吸測定装置: HV-403」を用いて測定した。【結果】1 細胞から 8 細胞のステージでは呼吸量は低く、顕著な呼吸量変化は測定されなかった。桑実胚から胚盤胞期において顕著な呼吸量の増加 ($0.58-0.75 \times 10^{14} / \text{mol s}^{-1}$) が起こり、孵化胚盤胞において呼吸量が最大 ($1.29 \times 10^{14} / \text{mol s}^{-1}$) になった。以上の結果から、マウス胚の呼吸活性は桑実胚期以降に高くなることが明らかになった。

第4回 RMB（生殖医学・生物学）研究会シンポジウムのご案内

第4回 RMB（生殖医学・生物学）研究会シンポジウムを下記の通り開催いたしますので、是非ご参加下さい。

日 時：平成 17 年 7 月 9 日（土）14 時開始予定

場 所：持田製薬株式会社「ルークホール」

東京都新宿区四ツ谷 1-7

会 費：1,000 円

*詳細はホームページにてご案内致します。

代表世話人 遠 藤 克

編集委員

	遠藤 克 (委員長)	
安部 裕司	石川 博通	岩崎 信爾
岡田 浩三	押尾 茂彦	柴原 浩章
田原 隆三	玉舎 輝彦	永尾 光一
新村 末雄	藤原 浩	星 和彦
三浦 一陽	横山 峯介	

Editorial Board

Tuyoshi ENDO (Editor-in-Chief)

Yuji ABE	Hiromichi ISHIKAWA	Shinji IWASAKI
Hiroshi OKADA	Shigeru OSHIO	Hiroaki SHIBAHARA
Ryuzo TAHARA	Teruhiko TAMAYA	Koichi NAGAO
Sueo NIIMURA	Hiroshi FUJIWARA	Kazuhiko HOSHI
Kazukiyo MIURA	Minesuke YOKOYAMA	

日本不妊学会雑誌 第50巻第1・2号 編集発行所 社団法人 日本不妊学会

〒102-0083
東京都千代田区麹町 4-2-6 第2泉商事ビル 5F
(株)MAコンベンションコンサルティング内
TEL : 03-3288-7266
FAX : 03-5275-1192
E-mail : info@jsfs.or.jp
郵便振替 00170-3-93207

印刷・製本

株式会社 杏林舎
〒114-0024
東京都北区西ヶ原 3-46-10
TEL : 03-3910-4311
FAX : 03-3949-0230
E-mail : info@kyorin.co.jp

2005年3月25日印刷
2005年4月1日発行