

ミトコンドリア病に対する 出生前診断の現状

埼玉医科大学 小児科

大竹 明

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター

岡崎康司

千葉県こども病院 代謝科

村山 圭



出生前診断とは？

胎芽期や胎児期に遺伝性疾患の診断を行うこと

3つの原則

- i 疾患の重篤さ
- ii 診断方法の正確さ
- iii 再発危険率の高さ

日本人類遺伝学会の認可する 出生前診断が考慮されるべき事態

1. 夫婦のいずれかが染色体異常の保因者
2. 染色体異常児を分娩した既往
3. 高齢妊娠(一般的に35才以上)
4. 妊婦が重篤なX連鎖性遺伝病の保因者
5. 夫婦のいずれもが重篤な常染色体劣性遺伝病の保因者
6. 夫婦のいずれかが重篤な常染色体優性遺伝病のヘテロ接合体
7. その他重篤な胎児異常の恐れのある場合

日本人類遺伝学会の認可する 出生前診断が考慮されるべき事態

1. 夫婦のいずれかが染色体異常の保因者
2. 染色体異常児を分娩した既往
3. 高齢妊娠（一般に35歳以上）
3. **ミトコンドリア遺伝子異常によるミトコンドリア病は
4. 対象にはなりません**
5. 夫婦のいずれもが重篤な常染色体劣性遺伝病の保因者
6. 夫婦のいずれかが重篤な常染色体優性遺伝病のヘテロ接合体
7. その他重篤な胎児異常の恐れのある場合

■X連鎖遺伝病の診断の場合を除いて胎児の性別を告知してはならない

■十分な遺伝カウンセリング

出生前診断の方法と対象疾患

妊娠週数	出生前診断の手技	方法と対象疾患
9 11 週	胎盤絨毛診断	染色体分析 生化学的分析 DNA分析 染色体異常 遺伝子病 遺伝子病
15 16 週	羊水診断	染色体分析 生化学的分析 DNA分析 α-フェトプロテイン定量 染色体異常 遺伝子病 遺伝子病 中枢神経奇形（染色体異常）
	妊婦血液診断	α-フェトプロテイン定量 中枢神経奇形（染色体異常）
17 週 以降	胎児血液診断	染色体分析 生化学的分析 DNA分析 染色体異常 遺伝子病 遺伝子病
	超音波診断	
	胎児レントゲン診断	画像分析 各種奇形症候群
	胎児鏡診断	

絨毛採取

長所

早い

欠点

流産の危険がやや高い(1~4%)

母体組織混入の危険が高い

手技に熟練を要する

→採取不能の可能性も約2%

出生前診断の方法と対象疾患

妊娠週数	出生前診断の手技	方法と対象疾患
9 ・ 11 週	胎盤絨毛診断	染色体分析 生化学的分析 DNA分析 染色体異常 遺伝子病 遺伝子病
15 ・ 16 週	羊水診断	染色体分析 生化学的分析 DNA分析 α-フェトプロテイン定量 染色体異常 遺伝子病 遺伝子病 中枢神経奇形（染色体異常）
	妊婦血液診断	α-フェトプロテイン定量 中枢神経奇形（染色体異常）
17 週 以降	胎児血液診断	染色体分析 生化学的分析 DNA分析 染色体異常 遺伝子病 遺伝子病
	超音波診断	
	胎児レントゲン診断	画像分析 各種奇形症候群
	胎児鏡診断	

羊水穿刺

長所

流産の危険が低い($<0.5\%$)

母胎細胞の混入がない

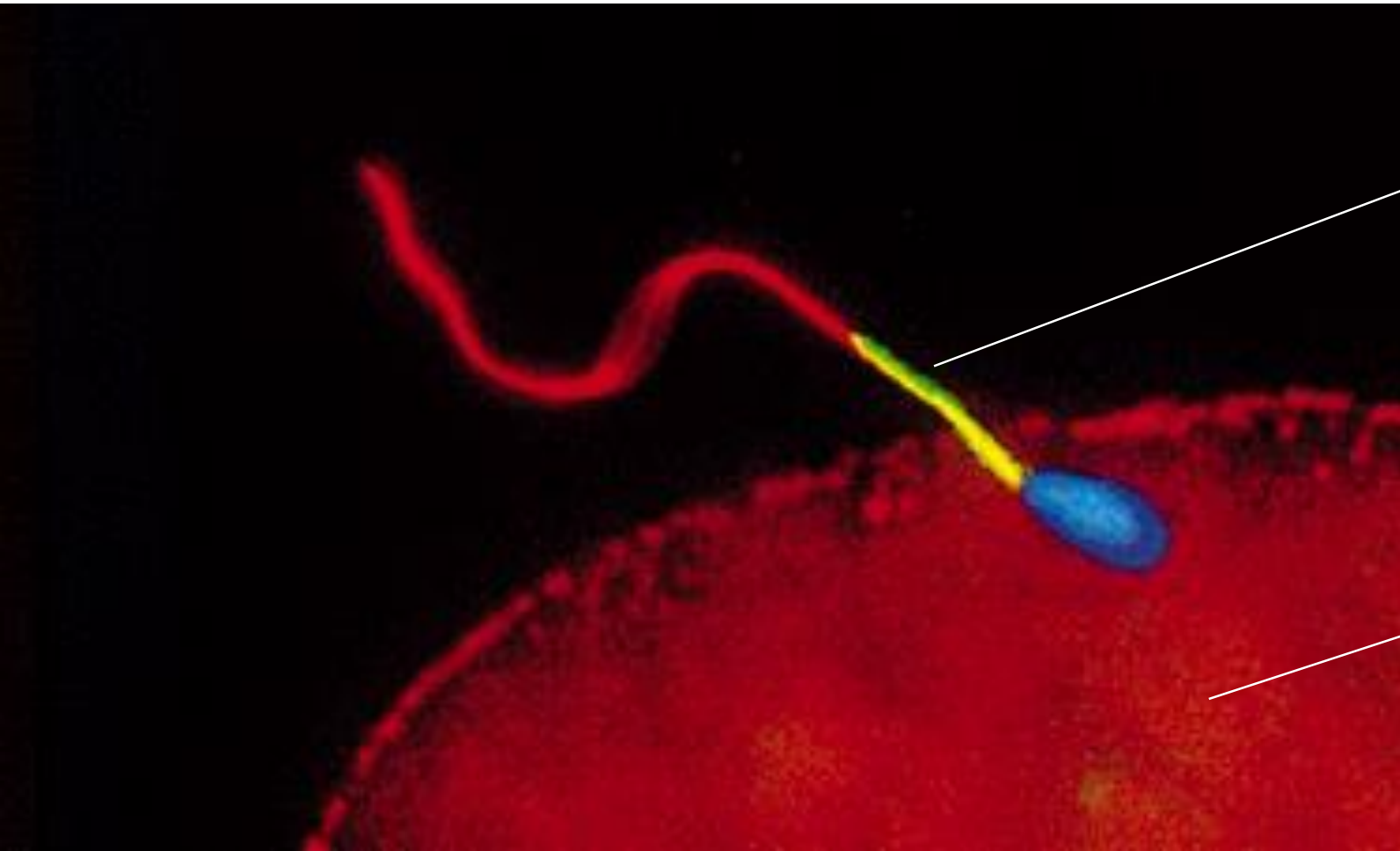
欠点

遅い: 胎動を感じる時期に選択的流産?

現在までの核遺伝子異常によるミトコンドリア病の出生前診断のまとめ

- 対象：新生児期・小児期に発病し重篤な経過をたどるミトコンドリア病
 - ① Leigh (リー) 脳症、② ミトコンドリア心筋症、③ 新生児・乳児ミトコンドリア病、④ ミトコンドリア肝症
- 合計6家系で7回の妊娠に対応
 - 2回 自然流産(診断に至らず)
 - 5回(3回絨毛、1回羊水、1回両者併用)
 - 出生前診断施行
 - 4人の健常児

ミトコンドリア遺伝子は母(卵子)から



精子
Mt 50 個
(受精と共に消滅)

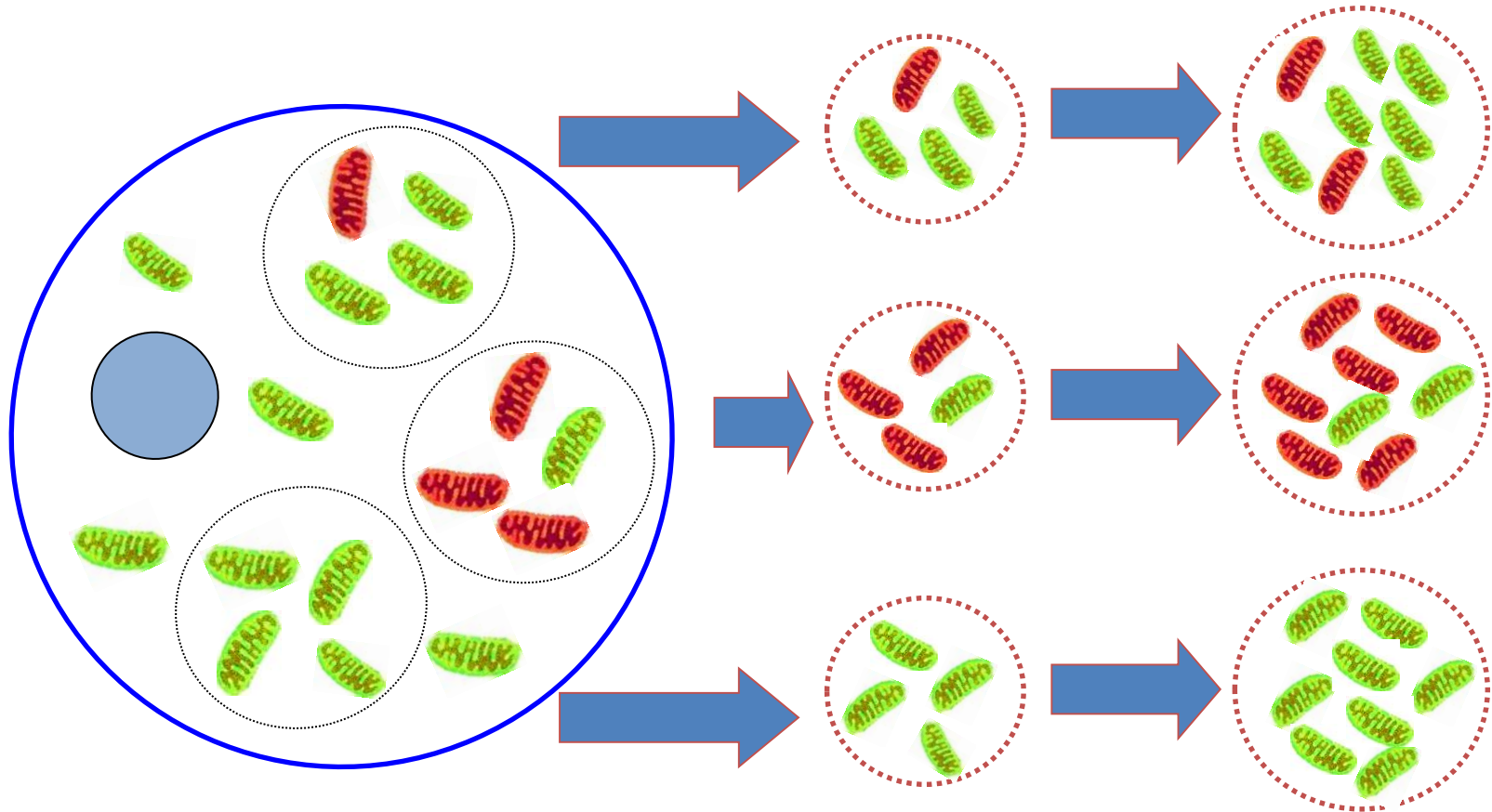
卵 Mt
200,000個

ボトルネック効果

Primordial Germ Cells

Primary Oocytes

Mature Oocytes



25% Mutant Load

ボトルネック効果

Primordial Germ Cells

Primary Oocytes

Mature Oocytes

ミトコンドリア遺伝子異常によるミトコンドリア病は、
妊娠中に正常と病気の遺伝子の割合が変動してし
まうので、出生前診断の適応にはなりません。

25% Mutant Load

**ミトコンドリア遺伝子異常による
ミトコンドリア病への最終手段**



核(ミトコンドリア)移植

対象

ミトコンドリア遺伝子異常による 重篤なミトコンドリア病

1. リー脳症
2. LIMD(乳児致死型ミトコンドリア病)
3. ミトコンドリア心筋症
4. ミトコンドリア肝症
5. ミトコンドリア脳筋症？

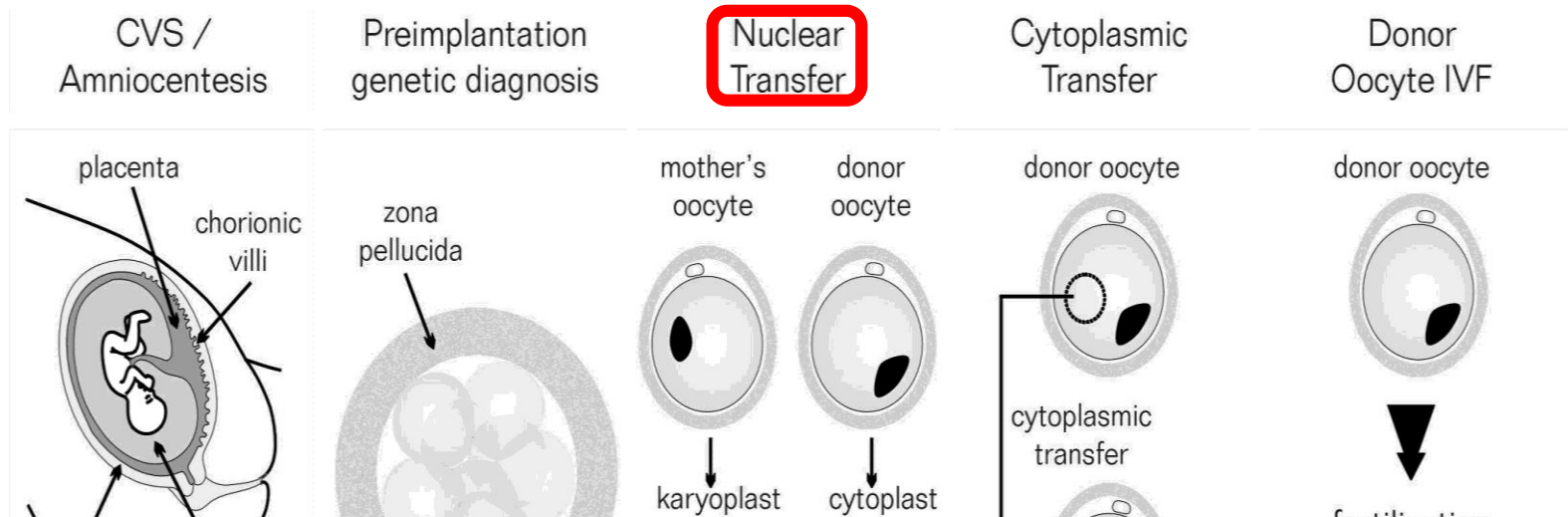
方法

- PNT (Pronuclear Transfer: 受精後)と
MTS (Maternal Spindle Transfer: 受精前)
- 選択基準の厳格化(専門家のアドバイスとHFEA
による認可)とフォローアップ体制の確立

メリット

デメリット

- 卵同士のプロタイプマッチング



Maternal Spindle-Chromosomal Complex Transfer
 (Tachibana M, et al. doi:10.1038/nature08368)
受精前



Genetic Contribution of "Social" Parents

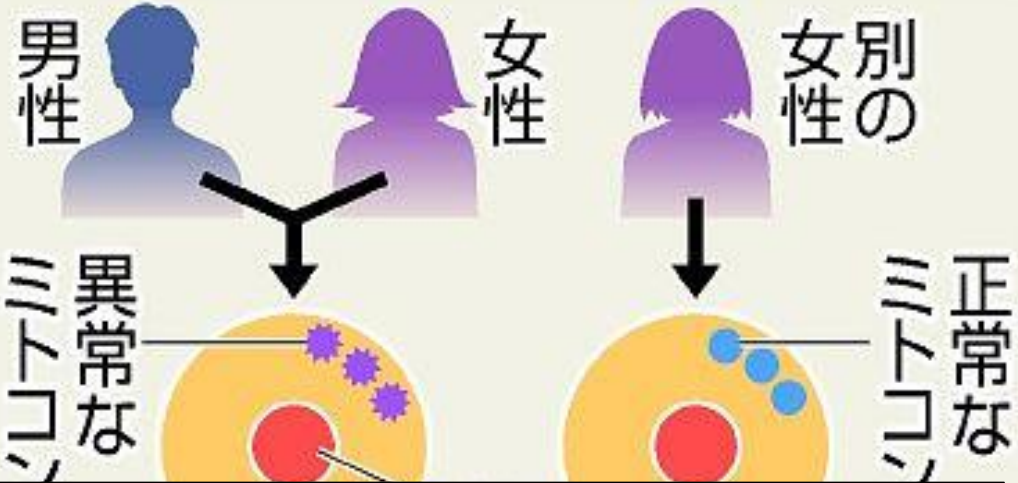
Nuclear genes:	M & F	M & F	M & F	M & F	Donor & F
mtDNA genes:	M	M	Donor (+ M?)	M (+ up to $\frac{1}{3}$ Donor)	Donor

Mito and Tracher

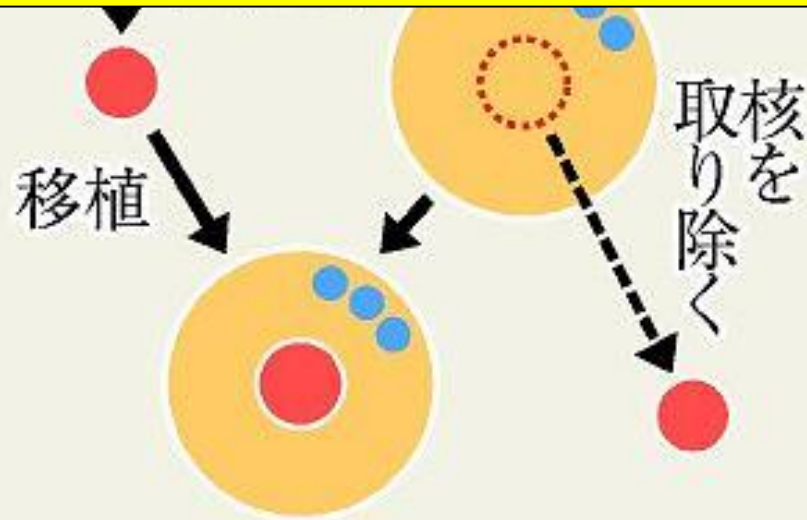


(Tachibana M, et al. doi:10.1038/nature08368)

3人の遺伝的
特徴を持つ胚を作る方法



Pronuclear Transfer 受精後



「3人の親」を持つ胚

賛成・反対派の意見

賛成

- ミト病女性への福音
- 他の病気(不妊症etc.)へもプラス

反対

- 3人の親
- 100%安全との保証がない
- PNTは受精卵を破壊
- ヒト受精卵の遺伝子改変へのslippery slope
- ドナーが将来ミト病発症の危険

イギリスの自負 “体外受精は世界最初”

親の切なる希望 “自身と遺伝的繋がりのある健康な子ども”

出生前診断

胎芽期や胎児期に遺伝性疾患の診断を行うこと

3つの原則

- i 疾患の重篤さ
- ii 診断方法の正確さ
- iii 再発危険率の高さ

出生前診断

胎芽期や胎児期に遺伝性疾患の診断を行うこと

ミトコンドリア遺伝子異常によるミトコンドリア病は
対象にはなりません



将来、核(ミトコンドリア)移植？

ii 診断方法の正確さ

iii 再発危険率の高さ