

はじめてダウン症の赤ちゃんに出会ったあなたに

近畿大学大学院総合理工学研究科 遺伝カウンセラー養成課程教員

巽 純子

【はじめに】

待ちに待ったあなたの赤ちゃんは、「ダウン症です」と告げられる。一瞬のうちに将来のこと、兄弟のこと、これからの自分の人生のことについて、今まで考えたこともないような不安や疑問が頭の中をはしりぬけたと思います。そして、あとにくる絶望感や深い悲しみ。

でも、お父さん、お母さん、あなた方だけが経験したことではありません。私も経験しましたが、今は笑い話です。娘は29歳(2018年現在)です。やさしいけど頑固な面もある、笑顔の素敵な女性です。

そう、私も同じ経験をしましたが、私と同じようなたくさんの先輩親が手を差し伸べています。決して、自分たちだけが・・・ではないことを知ってほしいと思います。あなたを支えて下さる素晴らしい先生方やたくさんの仲間がいることを知ってほしいと思います。

赤ちゃんは、あなたの手を、愛を求めています。まず、赤ちゃんを思いつきり抱いてみて下さい。

まずは、ダウン症について解説しましょう。そして、少しずつ子育てについて、療育について、考えていきましょう。

【ダウン症とは】

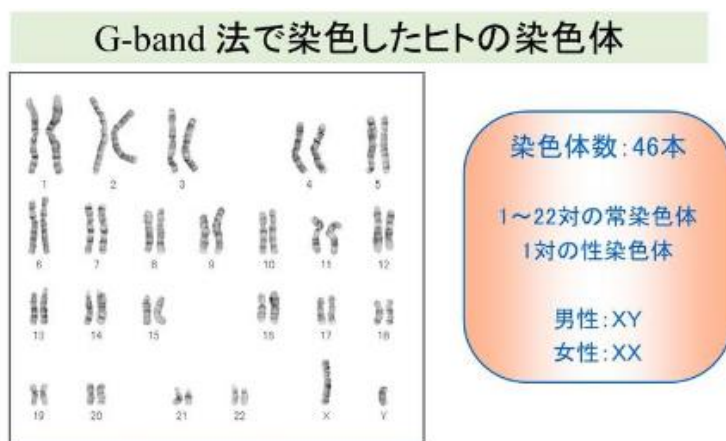
みなさんは「ダウン症」と言われて、どのように思われましたか？

知能がダウンするから、ダウン症？と思われたり・・・、あるいは、ダウン症と言ってもそのような人に会ったことがないので、分からないから不安・・・とか、妊娠中に何か悪いものを食べたり飲んだりしたのかと自責の念を抱いたり・・・、遺伝なのか？と思ったり・・・、さまざまな思いを持たれたのではないのでしょうか。「ダウン症」というのは、正式には「ダウン症候群」といいます。症候群というのは、いろいろな似通った症状が特徴的に見られるものを一括りにして言うものです。最近はやりの「メタボリックシンドローム」のシンドローム(syndrome)は日本語で言えば、症候群です。

ダウン症は、常染色体の数の変化があるものの中で最も多い疾患です。いろいろな似通った症状が特徴的に見られるので、1866年イギリスの眼科医 J. L. H. Down が独立した疾患として、ひとまとめにし、症候群として報告したのがこの症候群の名前のはじまりですが、もちろん、昔からこのような症状を持つ人がいることは文献にも現れてきていました。Down 博士が、この症状の特徴のひとつであるつりあがった眼尻を蒙古人に似ている顔つきとしたことから、しばらくは蒙古症とも呼ばれていましたが、人種差別的用語であるとされ、現在は発見者の名前をとって、ダウン症候群と呼ばれています。

1959年になってはじめてフランスの小児科医で遺伝学者の Jerome Lejeune(ジェローム・レジュヌ)らによってこの症候群の原因が明らかにされました。ダウン症候群の人は、体を構

成しているすべての細胞で、その中にある染色体の数が通常の人よりも1本多いことがわかりました。人の染色体は通常23対46本(2本1組)ですが、大きい方から順に番号をつけて21番目の染色体が3本あったのです(図1参照)。このことから、21トリソミー(トリというのは3のこと)とも呼ばれるようになりました。なお、発見された当時は、22番染色体が最も小さいと思われていたのですが、あとで21番染色体が最も小さいと確認されています。

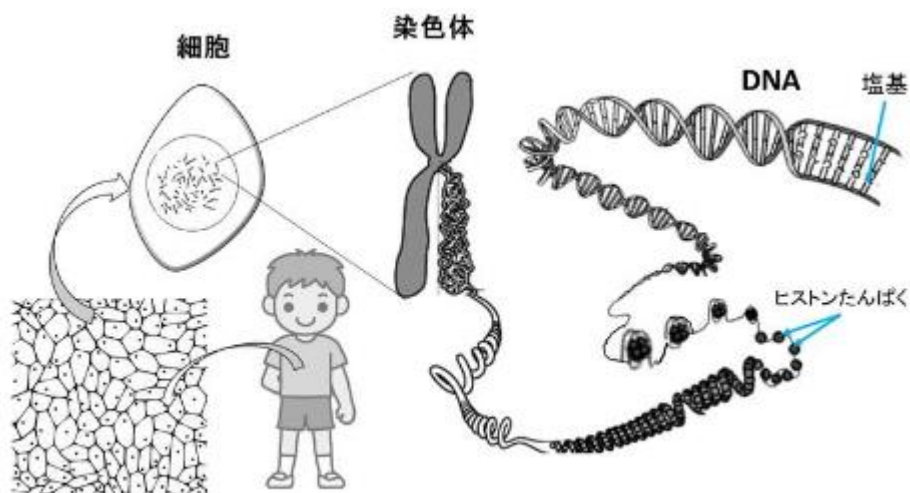


(図1) Gバンド法によって染色した男性の染色体

【DNA、遺伝子、染色体って】

それでは、染色体とは何でしょうか。

人の体は、およそ0.1mmのたった1個の受精卵(卵子に精子が受精した卵)から細胞分裂を繰り返してできてきます。成人1人の体には約60兆個の細胞があると言われてますが、もとをたどればたったひとつの細胞です。体中のどの細胞をとってみても、持っている染色体構成は全く同じです。染色体はその中に個人を形作るすべての遺伝学的情報を持っています。いわば身体それぞれの部品の設計図(遺伝学的情報)が集合したものが染色体です。部品の設計図にあたるのが遺伝子、設計図の文字に当たるのがDNA(デオキシリボ核酸)と言われる物質です(図2参照)。



(図2) DNA、遺伝子、染色体

図1からわかるように21番染色体は最も小さい常染色体(男女共通して持っている染色体のこと。性染色体の構成は男女で違い、男性はX染色体とY染色体を持つが女性はX染色体を2本持つ)です。したがって、その中に持っている遺伝学的情報(遺伝子の数)も少ないので、胎児が生育できなくなるような大きな障害を持つことは少ないのです。他の染色体もトリソミーを起こしますが、他の染色体には重要な遺伝学的情報を含むため、受精卵が着床しないと胎児がうまく育たないことがあり、なかなか生まれてくるまでには至りません。21トリソミーは流産にならずに生まれて来る割合が高いのです。流産胎児を調べてみるといろいろな染色体の変異をもったものが多く見つかります。21トリソミーでは、70~80%の胎児は生まれて来ることができません。ということは、ダウン症候群として生まれてきた赤ちゃんは、他の遺伝子がよい状態で働いて、ものすごく生命力が強かったか、お母さんの身体の状態が良く恵まれた赤ちゃんだったのだと思います。生まれてきたダウン症候群の赤ちゃんは素晴らしく運がよく、生命力のある赤ちゃんなのです!!21番染色体が3本もあってもものともせず、お母さんのおなかの中で生き抜いて生まれてきたガンバリ屋さんなのです。あなたは誇りに思っているのですよ!人は生まれる時には3兆個の細胞を作っています。それは大体41回細胞分裂をすることに匹敵します。その細胞分裂するたびに1本多い染色体を作り、動かしていくエネルギーも大変ですから。普通の人よりも頑張っている細胞を持っているんですよ。

【22トリソミーが存在しない理由】

染色体のサイズは当初22番が最も小さい常染色体と思われていたのです。22番は21番と同じくらい小さい染色体ですが、なぜ22トリソミーはないのでしょうか。その理由は染色体に存在する遺伝子の数に違いがあるからです。21番には352個の遺伝子がありますが、22番には約2倍の742個の遺伝子があります。たくさんの遺伝子があると、その影響は大きくなり、生きて生まれてくることができません。ほかに生きて生まれることがあるトリソミーとして13トリソミーと18トリソミーがありますが、それぞれ遺伝子の数は551個と432個になり、両者ともに22番より大きな染色体ですが遺伝子数が22番より少ないため生まれてこられるのです。

ちなみに最も少ない遺伝子数を持つ染色体はY染色体で307個です。ですので、Y染色体を持たない人も生まれます。Yがない影響はそれほど大きくはありません。普通に生活ができますし、知的障害もありません。ただ、妊娠ができません。

また、遺伝子が多い少ないは、染色体をGバンド法で染めたときに、白っぽく明るくなっているところは遺伝子がたくさんあるところ、暗くなっているところは遺伝子が少ないところ。図1で21番染色体は、全体に暗くなっているのがわかりますよね。だからあまり遺伝子がない染色体とわかります。いわば「サボリの染色体」で、だからこそ私たちの子どもは、救われたのです。あんまりがんばらない染色体ですよ(もともと、そういった21番なので、がんばらなくっていいんだよ、ってお子さんたちに言ってあげてください)。

【生命の多様性からダウン症を考える】

生命の誕生は約36億年前たった一度きり。現在ある地球上のすべての生物は共通の祖先細胞から進化し、驚くべき多様な生命体を生んで来ました。今ある地球上のすべての生命体

は、地球そのものからつくり出されて来たと言っても過言ではありません。たった一度つきり生み出された生命の素は、その生命維持のやりかたは頑固なまでに不変で、それを子孫に伝えて来ました。それが、遺伝です。その基になる物質、すなわち DNA は連綿と現在までつながっているのです。DNA は地球上のすべての生命体が共通に持っています。

一方、地球上には姿形、色、性質などの異なる多様な生命が進化してきました。親と全く同じものを受け継いできたならば、このような多様な生命は存在し得なかったでしょう。しかし、地球上では、単に子が親と同じものを維持してだけでなく、時に異なるものを作ってきました。これが突然変異で、地球上に多様な生命を生んで来た源です。生命体は生きる環境に即しながらその形や性質をダイナミックに作って来る過程で、変化を生んできたのです。親と異なることも、他の人と異なることもごくごく自然のことです。多様な生命が存在することが、それを示しています。

私達はそのような遺伝と突然変異との二つの流れの中にいます。ですから、親の形質を受け継ぐ遺伝も親とは異なる形質を自然に得てしまう突然変異もまさに自然の摂理なのです。

たまたま親と異なる染色体数をもってきたために、少し発達が遅れることがあるかもしれませんが。しかし、知的な発達や能力だけで人は評価されるものではありません。

さまざまな先天的な障がいを持つ子供が生まれてきますが、それも地球上の生命の自然の流れのひとつなのです。遺伝性疾患や障がいを持つ人をなくすることは不可能なことです。自然な中で生まれてくる新しい命は、地球の営みにとって必要な命なのです。

【ダウン症候群の種類】

標準型(不分離型)21トリソミー、転座型、モザイク型

標準型 21トリソミー:ダウン症全体の 90-95%

これは通常第 1 減数分裂期での不分離によります。(80%)が、第 2 減数分裂時におこることもあります。両親は一般に正常な染色体数を持っており、子供が偶発的にトリソミーになったのです。

- モザイク型:ダウン症全体の 1-3%

21トリソミー接合体(80%)や正常細胞接合体での体細胞分裂における不分離で生じます。このような場合は完全型に比べて臨床像は軽くなります。通常、両親の染色体数は正常ですが、偶発的な染色体の不分離が受精卵の細胞分裂時に起こり、子供の細胞の一部がトリソミーとなっているものです。

- 転座型:ダウン症全体の 5-6%

ダウン症の転座は、21番染色体が付随体をもつ D 群(13、14、15番)、G 群(21、22番)の染色体のひとつと付随体同士の融合により生じます。転座型は、ダウン症全体の約 5%ですが、その半分は散発性転座、つまり両親の染色体は正常です。あとの半分は遺伝性転座で片親に転座染色体保因者が見られます。この家系には、保因者の先祖や兄弟、ダウン症の姉兄に同じタイプの保因者が見つかる可能性があります。

【ダウン症児の出生頻度】

ダウン症は、出生児のなかではもっとも多い染色体異常です。

一般にダウン症の出生頻度は、民族間や社会、経済クラス間には差がなく、最近のわが国の統計では、一般出生頻度は約 800 の 1 です。

ダウン症の発生頻度は母親の加齢とともに増加することは、よく知られています。これは、母親の加齢によって卵子形成過程に起こる染色体不分離の増加の結果と考えられています。しかしながら、約 80%のダウン症児は 35 歳以下の母親から出生しています。すなわち、これはもともと 35 歳以下の妊娠が多いということによっています。

また、過剰な染色体は父親由来のこともあります。

【ダウン症の身体的特徴など】

次に述べる特徴は、全てのダウン症児に現われるというものではなく、個人差があり、あまり目立たない場合もあります。

頭を上から見ると、縦の長さが標準に比べて短い。あまり起伏が無い顔だち、鼻、特に目と目の間の部分が低い。眼が切れ上がっている。まぶたが深い二重になっている。耳の上の方が内側に折れ曲がり、丸い形の耳に見える。首の周りの肉付きがよい。指が短い。親指と人さし指のあいだが普通より少し開いている。小指の間接が1つ足りない。手のひらに猿線が見られる。指の文様が弓状である。筋肉の緊張が低下している。知的発達が遅れる。

【合併症について】

これもすべての個体に現われるわけではなく、ほとんど合併症の無い場合もあります。

先天性心疾患(40%)特に心内膜欠損症、消化管の奇形(十二指腸狭窄、鎖こう)、白内障(2%)、急性白血病(1%)、一過性骨髄異常増殖症、環軸間接不安定性(2-3%)、甲状腺疾患(3%)、點頭てんかん(10%)、眼の屈折異常(近視、遠視、乱視)、浸出性中耳炎など

【ダウン症の症状を決める領域は】

ダウン症の合併症を含む特徴は、21 番染色体全体にあるのではなく、特定の範囲にある遺伝子であるとわかってきました。それを「ダウン症候群決定領域:Down Syndrome Critical Region (DSCR)」と言います。

21番染色体にある主要な遺伝子

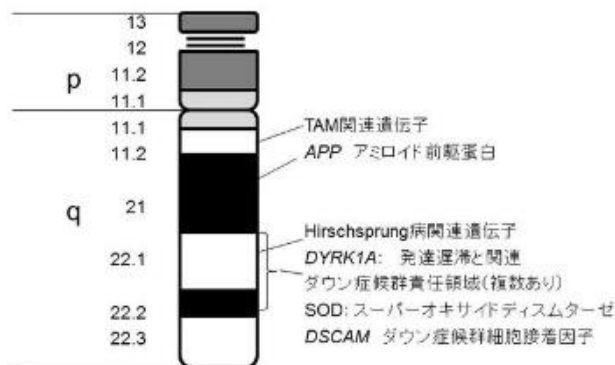


図 3 に示す。

。DSCR にある遺伝

(図3) ダウン症候群決定領域

子数はおよそ 30 で 21 番染色体全体の約 1/7 です。ダウン症の知的障害発症に関わっていると考えられている領域です。

この中に *DYRK1A* と *DSCR1* という遺伝子があります。両方の遺伝子で作るタンパク質は、胎児期にさかんに細胞増殖を促しているタンパク質をターゲットにして、そのタンパク質を抑える働きがあります。この二つの遺伝子について、通常の人には 2 個ずつ持っていますが、ダウン症の人には 3 個ずつ持っています。そのため、ダウン症の人には *DYRK1A* と *DSCR1* も通常の人より 1 個多いので、これらの遺伝子で作るタンパク質の量も通常よりも多くなります。そのため、細胞増殖を促すタンパク質を抑え、働きを悪くしています。脳組織が作られる胎児期で細胞増殖に関わるタンパク質の働きが少ないと、神経細胞で作られている大脳皮質の厚みが薄くなったり、頭部のサイズが小さくなったりすると思われます。知的障害までに至る道筋はあきらかにはなっていませんが、胎児期には脳の神経細胞が活発に増殖している時期であるため、現在のところ、これらの 2 つの遺伝子がダウン症の知的発達と関係しているだろうと考えられています。

【ダウン症は治療できるか】

2017 年 9 月 5 日に、「ダウン症の症状改善物質を発見」(朝日新聞)、「ダウン症脳発達を促す物質」(京都新聞)、「ダウン症:原因、抑制化合物」(毎日新聞)、「ダウン症改善する化合物」(読売新聞)と各社がこぞってダウン症を治療する化合物ができたかのような記事を掲載しました。この報道に皆さんの中にはうちの子のダウン症が治るかもしれないと期待を抱かれた方もあるでしょう。

京大の萩原先生たちのグループが何をやったのかを解説していきたいと思います。今回の研究では神経幹細胞(神経細胞のもととなる細胞)の増殖を指標として、いろいろな薬剤(化合物)をスクリーニングしたら、ある一つの化合物が、*DYRK1A* が作るたんぱく質の強力な阻害剤だとわかったそうです。それを、ダウン症モデルマウス細胞とダウン症の人から作った iPS 細胞に作用させると、うまく細胞増殖を回復させたのです。この薬剤を ALGERNON (アルジャーノン)と名付けました。ALGERNON が個体レベルでも効果を示すかどうかを見るため、成体のダウン症モデルマウスに 10 日間投与したところ、海馬(脳の記憶や空間学習能力に関わる脳の器官)の歯状回の神経再生が回復したとのことでした。

さらに妊娠 10~15 日目(マウス胎児では中枢神経系形成期にあたる)の妊娠マウスに経口投与すると、胎児の大脳皮質(新皮質)の層が厚くなって、正常マウスに近くなっていた、さらに胎児期に投与したマウスを出生させて、行動実験を行うと記憶行動(空間記憶)が回復したということです。もともと DS と正常マウスには無条件の恐怖反応(本能的恐怖)には差がないのですが、一度経験した恐怖(条件付き恐怖)については、ダウン症マウスでは恐怖記憶の定着が少なく、すぐ忘れてしまうようです。今回の研究ではこの条件付き恐怖反応が改善できたということらしいです。迷路学習においても改善が見られたとのこと。つまり、記憶が改善したということでしょう。ダウン症モデルマウスへの投与は、妊娠 10 日目から妊娠 15 日目だけで、出生したマウスには与えていません。

そこで、彼らは、この薬剤はダウン症胎児の治療に使うことができるかもしれないと言っています。現在、出生前にダウン症とわかると中絶が選択される例が多いが、治療の道が開かれると考えられるとのこと。

なお、ALGERNON の副作用は小さいように書いてありますが、私の考えでは何とも言いえないと思っています。以前、ダウン症モデルマウスでは、がんの発生が少なくなるという報告がありましたが、これは細胞増殖が不活発ということによるのではないかと考えられています。したがって、細胞増殖を盛んにするとがんの罹患率もアップするのではないかと思います。果たして妊婦さんが経口摂取して安全でしょうか？人に適用するにはさらなる安全性の検証が必要でしょう。

また、マウスの妊娠 10 日は、ヒトでは大体 24 週くらいになると思います。15 日は 36 週くらいだと思います。ただし、マウスとヒトでは組織によって発生のスピードが異なるので、これが必ずしも中枢神経系の発生にピッタリではありません。

この論文で使っているダウン症モデルマウスは Ts1Cje DS モデルマウスです。人間の 21 番に当たる染色体はマウスでは 16 番染色体であり、この一部を重複して持っているマウスです。人間の 21 番にある遺伝子のうち 70%ほどを重複して持っていますが、人間の 21 番染色体に含まれるすべての遺伝子をトリソミー状態で持っているわけではありません。たった1つの遺伝子から作られるタンパク質だけを抑えてもダウン症のすべての症状が治るものではありません。顔貌や心臓疾患、筋肉低緊張といったものは別の遺伝子も絡んでいると思われます。

ただし、神経細胞だけに作用するなら、ほかの疾患に応用が可能ではないでしょうか。アルツハイマーとか脊髄小脳変性症など神経細胞が減っていく疾患に応用可能かもしれません。そういう意味では画期的な薬剤です。

【子育てと親育ち】

私は、子育てを通じて親になっていったように思います。3 人の子がありますが、ダウン症の子についてはそれなりに手がかかります。また、健常の子育てでは経験しえない社会的な問題にもぶつかります。例えば、保育園入園、小学校・中学校入学時の選択、中学校卒業後のこと、高等部就職はどうするかなど、など。母親の就業についても、理解を得るにはそれなりに頑張りました。しかし、そのような経験があつてこそ、新しい世界が見えてきます。それまで経験してこなかった社会の問題や、付き合うことがないと思われる遠方の人たちとの交流(ニュージーランドやスウェーデンなど、もちろん日本国内もいろいろ)、上の健常児では気づかなかったヒトの発達の様子をゆっくりと観察できる面白味もありました。そのような意味では、健常児だけ育てていては親になれなかったかもと、思います。本当にダウン症の子によって育てられたと思います。

ところで、娘に ALGERNON を使って彼女が賢くなったら、どうかと考えますと……

彼女が、世間のことが分かるようになりますよね。分かるゆえに顔貌への自己否定、周りからの差別を敏感に感じ取り、辛くなるのではないかと、思います。私は彼女の素晴らしい無垢な笑顔が失われるのは嫌です。親のエゴかな～？

せっかく一度きりの人生です。ダウン症の子の親になって人生を別の面で楽しみましょう。

※図1 Gバンド法によって染色した男性の染色体 <これは男性の染色体の写真である。大きい方から順に番号で呼ばれ、最後にある性染色体のみ男女で異なる。女性は X 染色体が 2 本、男性は X 染色体ともっと小さい Y 染色体をもつ。1 から 22 番までは性とは無関係なので常染色体と呼ばれる。白く見えるところに働いている遺伝子が多い。21 番染色体は全体に黒いのであまり重要な遺伝子がないと考えられる。>

※図2 DNA、遺伝子、染色体 <染色体は 1 本のひとつながりの DNA がヒストンに巻き取られ、それがさらに高次にまきついたものである。DNA は 2 重らせん構造をしており、4 種類の塩基と呼ばれる物質と糖とリン酸基からなっている。塩基の 4 種類(アデニン;A、シトシン;C、チミン;T、グアニン;G)が文字のような機能をもち、からだの部品を作る情報をコードしている。>

※図3 ダウン症候群決定領域 <ダウン症候群決定領域(DSCR)は、21 番染色体の長腕部分にあり、ごく一部である。この領域には組織を形成するために必要な遺伝子の作用を抑える働きのある遺伝子が存在する。>