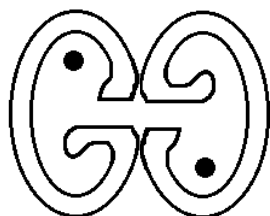


日本双生児研究学会ニュースレター



《第25号》

Newsletter of Japan Society for Twin Studies

1999年8月発行

目次

日本双生児研究学会第14回学術講演会のお知らせ	2
平成11年度日本双生児研究学会第1回幹事会議事録	6
平成11年度日本双生児研究学会総会議事録	
平成11年度日本双生児研究学会第2回幹事会議事録	7
第13回日本双生児研究学会 メディアでの取り扱い	8
A NEW ERA IN TWIN RESEARCH	Robert Derom 9
(1999年1月23日、日本双生児研究学会第13回学術講演会での講演記録)	
「双子の話・五つ子の秘密」出版うらばなし	武 弘道 18
編集後記	20

☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆ 会員募集のお知らせ ☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆

入会を希望される方は郵便振替用紙に口座番号(00190-7-185311)、加入者名(日本双生児研究学会)をご記入の上、年会費(3,000円)をご送金下さい。また、通信欄に所属・所属の住所・電話番号・FAX番号・E-mail等をお書き添え下さい。

〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174

三重大学医学部精神神経科学教室

電話 059-231-5018

FAX 059-231-5208

E-mail seishin3@clin.medic.mie-u.ac.jp

☆☆

日本双生児研究学会第 14 回学術講演会のご案内

ごあいさつ

日本双生児研究学会は、双生児という私達人類に与えられた貴重な機会を、心身の発達や疾患の研究、あるいは治療、保健、保育や教育に活かそうとする教育、心理、保健、医学の専門家よりなる学会です。

今回は、平成 12 年（2,000 年）1 月 22 日に、三重県津市にある三重大学で第 14 回学術講演会を開催することになりました。20 世紀最後の記念すべき年に当たりますので、わが国の双生児研究を推進してこられた井上英二先生（東京大学名誉教授、元学術会議会員）に特別講演「双生児研究-回顧と展望-」（仮題）をお願いしました。

人類は双生児を畏敬の念をもって見てきましたが、国により時代により双生児の誕生や存在に対してとった態度はポジティブ、ネガティブ様々でした。わが国でも偏見も含めて様々な見方があり、時代とともに変化してきました。21 世紀を目前にした今回のシンポジウムでは、わが国では双生児がどのように見られてきたか、いわばわが国の双生児観の変遷について、双生児ご本人（ジュニア世代とシニア世代）、双生児を育てられた親の方、それに双生児の医療・保健経験の豊富な小児科医と産婦人科医にシンポジストになっていただき、ご討論いただこうと考えました。21 世紀を展望するシンポジウムになればと思います。

双生児を含む多胎児の育児には大きな困難が伴うと聞いています。今回の学術講演会でも前回に引き続いて、午後の一般口演に平行して多胎児の親の育児・養育に関するセッションを設ける予定です。双生児をもつ親の方々も是非多数ご参加下さい。

一般演題では、遺伝、画像、心理発達、身体発達、産科的問題、小児科的問題、精神科的問題、その他多彩な分野の演題を期待しています。演題が多数のときには、ポスターでの発表や翌 23 日（日曜）午前中が使えるように会場は確保してあります。沢山のご応募を期待しております。

津の 1 月は鈴鹿おろしの風が少々肌寒うございますが、南に行きますと歴史的话题が豊富で温暖なお伊勢さんや志摩、熊野がございます。学会の前後に足をのばしていただけばと思います。

それでは記念すべき年 2,000 年 1 月 22 日、日本双生児研究学会第 14 回学術講演会にてお会いできるのを楽しみにしております。

平成 11 年 6 月

日本双生児研究学会第 14 回学術講演会

会長 岡崎 祐士

第14回

日本 **双生児研究学会** 学術講演会

会長 岡崎 祐士

わたしたちは、双生児を
どのようにみてきたのか
- 21世紀を展望して -
シンポジウム

双生児
双生児の親
産婦人科医
小児科医



特別講演

「双生児研究-回顧と展望- (仮題)」

東京大学名誉教授
元学術会議会員
井上英二

日時：平成12年(2000)年1月22日(土) 9-17時

会場：三重大学講堂(三翠ホール)1階小ホール

〒514-8507 三重県津市上浜町1515

電話 059-232-1111(代表) 内線 2702

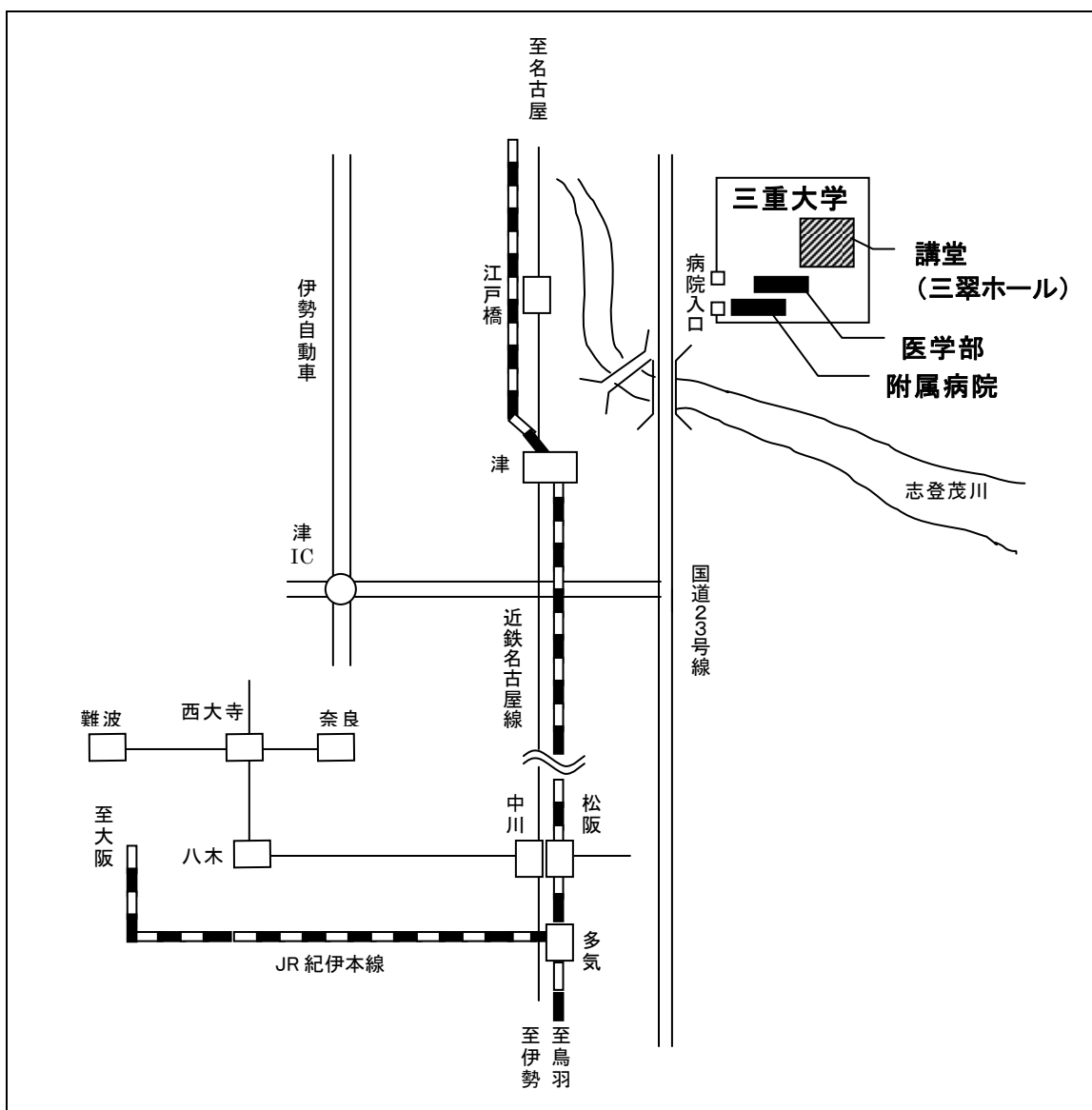
第14回日本双生児研究学会事務局
三重大学医学部精神神経科学教室内
TEL:059-232-1111(内線6450)
FAX:059-231-5208

交通および会場案内

【交通】

- 津駅（近鉄、JR）東口下車
タクシー10分
バス：津駅前三交バスセンター（④番のりば）
－「大学病院前」バス停下車 徒歩4分
- 江戸橋駅（近鉄）下車 徒歩8分

【会場略図】



平成 11 年度日本双生児研究学会第 1 回幹事会議事録

日時：平成 11 年 1 月 23 日（土）12:10～13:00

場所：東京医科大学

出席者(着席順)：早川、吉田、大木、安藤、岡崎、浅香、飯島、三橋、小野寺、
野中、詫摩、今泉、天羽、又吉

議題

1 学会事務局に関して

平成 11 年 4 月より、現在の山梨医科大学保健学Ⅱ講座から、三重大学医学部精神神経科学教室に移行することになった。

2 平成 10 年度の会計報告と監査報告が行われた。

3 次回の大会は平成 12 年 1 月 22 日（土）に三重大学医学部の三翠ホールにて開催されること
が、大会長の岡崎先生より報告された。なお 1 月 23（日）も予備日となることが検討中であ
る。

平成 11 年度日本双生児研究学会総会議事録

日時：平成 11 年 1 月 23 日（土）

場所：東京医科大学 臨床講堂

【Ⅰ】報告事項

1. 平成 10 年の事業報告

(1) ニュースレター第 23 号、第 24 号を発刊した。

又、内容量の増加に伴い、第 24 号より A4 版化として発行することにした。

(2) 第 12 回学術講演会が開催された。

(3) 第 7 回、第 8 回研究会が開催された。

2. 会員の移動について

現在会員数は 169 名、新入会員 15 名、退会会員 4 名である。

【Ⅱ】協議事項

1. 平成 11 年の事業計画

(1) ニュースレター第 25 号、第 26 号を発行予定。

(2) 研究会を年 2 回開催予定。

2. 次年度第 14 回日本双生児研究学会学術講演会は三重大学医学部精神神経科・岡崎祐士氏を大会
会長として、津市で開催されることが承認された。

3. 次々年度第 15 回日本双生児研究学会学術講演会は市立根室病院長・吉田啓治氏を大会会長と
して開催されることが承認された。

4. 平成 10 年会計報告と同監査報告が行われ承認された。

日本双生児研究学会 1998 年会計報告 (H9.12.26～H10.12.25)

収入の部		支出の部	
会費		通信費	70,960
普通会員	267,000	事務費	2,116
		印刷費	148,470
法人会員	10,000	御車代	30,000
		第 12 回大会補助	100,000
		会議費	11,700
		交通費	43,840
利息	3,451	編集謝金	100,000
収入合計	280,451	支出合計	507,086

$$\begin{aligned}
 & (\text{前年度繰越金 } 1,860,079) + (\text{収入合計 } 280,451) - (\text{支出合計 } 507,086) \\
 & = (\text{次年度繰越金 } 1,633,444)
 \end{aligned}$$

平成 11 年度日本双生児研究学会第 2 回幹事会議事録

日時：平成 11 年 6 月 19 日（土）

場所：東京国際大学国際交流研究所

出席者(着席順)：浅香、安藤、詫摩、今泉、岡崎、山縣、大木、天羽、又吉、
野中、吉田、小野寺

議題

- 1 ニュースレター編集について
印刷、発送は三重大学医学部精神神経科学教室に移行することになった。
- 2 第 10 回双生児研究会は 10 月か 11 月に早川和生先生（大阪大学医学部保健学科教授）にお願いすることになった。
研究会のお知らせは従来の往復ハガキでの出欠確認をやめ、ハガキで日時等のお知らせだけをすることにした。
- 3 第 13 回学術講演会の報告が又吉先生からあった。
現在の会員総数は 169 名である。

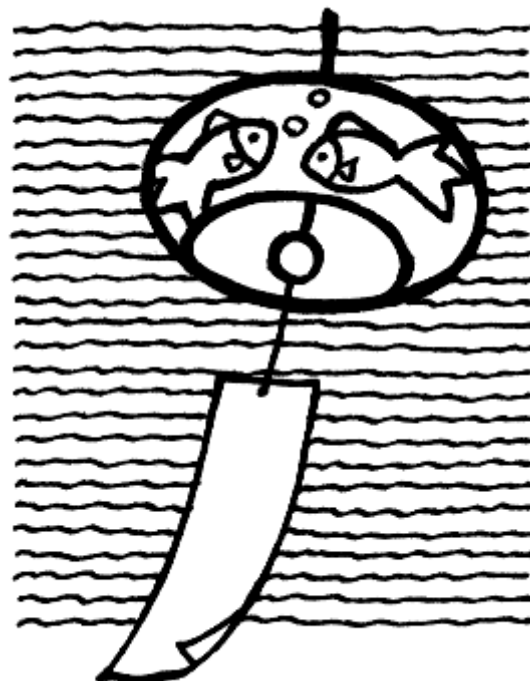
第 13 回日本双生児研究学会 メディアでの取り扱い
(学会誌などでの開催案内は除いてあります。)

1. 1月 22 日 朝日新聞朝刊
「双子のお母さん 悩み語り合おう」のタイトルで掲載
2. 2月 13 日 東奥日報朝刊
「双子、3つ子どう育てる？」のタイトルで掲載
3. 3月 7日 Asahi Evening News
「Double trouble for moms of twins」のタイトルで掲載
4. ナーシング・トゥデイ 5月号 (日本看護協会出版会 発行)
「歩き Med スのウォーキング」(Vol.14, No.5 P47-49)

他に取材として

- ・日本経済新聞
- ・へるす出版
- ・北辰社

がありました。



A NEW ERA IN TWIN RESEARCH

Robert Derom¹

1. INTRODUCTION

I am greatly honoured to speak before one of the most prestigious audiences in the world of twins and higher order multiple births. Professor Kunio MATAYOSHI, I thank you very much for your invitation that I consider the crowning of my career and, much more important, a golden opportunity to promote twin research. Indeed, I am convinced that twin research has a bright future, world-wide speaking, but especially in Japan. If the Japanese Society of Twin Research is as effective as the Japanese industry, there almost no limits in what can be achieved in your country.

My talk will be mainly on research in monozygotic (MZ) multiples. Two reasons for that: (1) monozygotic twins and triplets are not any more considered as a homogeneous group and this has to be taken into account because it influences the basic methodology of our research ; and (2), if I understand in correctly, MZ twins, and probably also MZ triplets, are the majority in Japan and in other Asian countries.

The results of my research are mainly based on the East Flanders Prospective Twin Survey. I will, therefore, in the first part of my talk, describe its methodology. The second part will be devoted to twins and the third part to triplets. In the fourth and last part, I will make a plea for the systematic determination of zygosity at birth and try to look in the future of twin research.

2. METHODOLOGY

Ideally, especially from the medical point of view, ascertainment should be done at birth and on a regional base. You all know of the biases inherent to hospital statistics or to the usual methods of ascertainment not based on populations. Besides the absence of biases, population-based ascertainment at birth allows to collect important, even essential data that I will briefly discuss one by one:

- the origin of the pregnancy, that is spontaneous or following infertility treatment
- the parity
- the gestation, that is the duration of the pregnancy
- the presentation of the foetuses
- the mode of delivery
- the birthweight
- **the placentation and its covariables** (cord insertion, vascular anastomoses, fusion, etc)
- the presence of congenital anomalies
- the perinatal outcome.

¹ Address to the Japanese Society for Twin Research

Let me emphasise that the most important items in this list are the origin of the pregnancy, the birthweight and, above all, the placentation (figure). Placentation will be the « Leitmotiv » of my talk.

It is much easier to determine zygosity at birth. Accuracy is maximal if one looks at the placenta. In the East Flanders Prospective Twin Survey we do it, step by step, as follows:

6. sex, that needs no further comments ;
7. in same-sex multiples : the determination of the structure of the foetal membranes (figure) is the next step ;
 - dizygotic twins are born in dichorionic placentas, trizygotic triplets in trichorionic placentas, tetrazygotic quadruplets in tetrachorionic placentas, etc.
 - monozygotic twins, triplets, quads, etc. can have different types of placentation : if the division occurs early, each member of the set implants separately, the placentation is the same as with polyzygotic multiples ; if, however, the division occurs later, the placentation is monochorionic, with, in the case of twins, two amniotic cavity with division at the blastocyst stage (days 4-7), or one amniotic cavity if the division occurs after implantation (days 8-10) ;
 - all monochorionic multiples are monozygotic, there is no need to perform other investigations ; all-important, monochorionicity is 100% accurate, in other words, means certainty ; it cannot be challenged by any other method
3. determination of genetic markers is the last step; blood groups come first because they are rather easy to determine, a difference in blood groups meaning dizygosity ; if they are the same, one should then calculate the probability of monozygosity that will vary from 50 to 90% if one uses the ABO, Rh and MNS system; to reach a probability approaching 100% DNA polymorphism is the obvious choice; placental tissue is the best tissue to sample, it is very rich in DNA that, another advantage, remains intact after the death of the foetus and allows zygosity determination in macerated stillbirths (table).

8. EAST FLANDERS PROSPECTIVE TWIN SURVEY

The register was founded in 1964, based on the methodology just described. The province of East Flanders, one of the ten provinces of Belgium, numbers some 1.3 million people and has around 20,000 births a year. An overview of the multiples registered is shown here (Table). Its history is characteristic of the epidemiology of multiple births in the industrialised countries and illustrates the impact of the artificial reproduction techniques (ART) that have been introduced on a large scale in 1970s. I will come back on that topic later on.

9. TWINS

9.1 Monozygotic twins

- placentation : the dichorionics, the monochorionis-diamnionics and the monochorionics-monoamnionics. Each subgroup has some characteristics that will be discussed.

- birthweight : mean birthweight is higher in dichorionic pairs, but somewhat lower than in dizygotic pairs. The question is why? placentation is the same, hence intrauterine conditions and, therefore, intrauterine growth, should also be the same. The most attractive hypothesis: the long-time consequence of the reduction in volume of the preembryo following division. What about within-pair differences? They are the lowest as compared to comparable, this means same-sex, DZ pairs and monochorionic pairs. In the first instance, differences in the foetal genomes is the factor at work, in the second instances the hemodynamic imbalances resulting from the vascular anastomoses. Of special interest, I think, is the repercussion of the implantation sites of the two blastocysts. Are the two sites near to each other, the placentas will be fused, are they at some distance, the placentas are separate (slide). Mean birthweights per pair are higher when the placentas are separate indicating, as expected, that the maternal blood supply to the placentas is then optimal. A remarkable sexual difference can be discovered here: the optimal circumstances are mostly beneficial to the female foetuses, another demonstration of the biological superiority of women as compared to man! Nature's experiment is here almost perfect because the only difference between the two groups is the foetal sex, in other word we are solving an equation with only one unknown.
- the sex proportion, that is the percentage of boys as compared to the total number of births, is another variable to consider: overall the proportion in twins is 0.485 as compared to the proportion in singletons, 0.51. Definitely, more girls than boys. When comparing the MZ subgroups among themselves, another intriguing difference comes to light: the proportion is only 0.25 in monochorionic-monoamnionic twins whereas the proportions in the dichorionics and monchorionics-diamnionics are identical. Why this is so remains an enigma. Clearly, the female zygote is more prone to divide either early, or late.
- rather unexpectedly, congenital anomalies are mostly discordant, that is present in one member of the pair, absent in the other (3 slides). The next slides show the list of the anomalies diagnosed at birth in a consecutive series of twin maternities from the city of Birmingham and the province of East Flanders, Belgium. Look at the great number of congenital heart diseases : they are all discordant, and all but one in monochorionic pairs. Undoubtedly, the vascular anastomoses and the hemodynamic imbalances that can occur in such cases, have to be held responsible pathophysiology of these malformation.
- perinatal mortality is, as you know, much higher in multiples : 4-5 times in twins, 6-8 times in triplets. It is also higher in MZ as compared with DZ twins. What about placentation ? (slide) The slide shows that there are no differences between the dichorionic MZ's and DZ's. In contrast, the rate is definitely higher in monochorionic-diamnionic twins, and highest of all in monochorionic-monoamnionic twins. Zygosity by itself, therefore, is not the culprit ; it is the chorionicity and the related variables, vascular anastomoses, cord insertion, etc.
- timing of splitting : quite logically, from what we know about the early embryology in the human, it has been hypothesized that dichorionic MZ twins

originate by splitting of the zygote at a very early stages, say fewer than 8 blastomeres. This view has been challenged by quite a number of scientists on the ground that the zona pellucida is still intact up to the end of the morula stage and makes a division of the pre-embryo mechanically impossible ; the same scientists point out that, at the time the zona pellucida begins to desintegrate, the pre-embryo has already reached the blastocyst stage ; at that stage duplication of the blastocyst does occur, for example by herniation of part of the blastocyst through a breach in the zona pellucida, followed by a detachment of the herniated part from the part of the blastocyst still trapped in the zona pellucida. There would'nt be much difference, then, from the way mono chorionic twins originate, that is by duplication of the inner cell mass within the intact blastocyst. Together with an American team working under the direction of Peter Gregersen, at the New York University School of Medicine, we have thown new light on this disputed aspect of the origin of MZ twinning. The story is somewhat digressive (cumbersome). D'ont hesitate to ask question if you cannot follow the exposition. The division of the human zygote happens probably at the same time of « lyonisation », that is the inactivation of one of the X-chromosomes in the female mammalians. You know that the inactivation occurs at random. Our working hypothesis was quite straitforward : if there is a time interval between the origin of dichorionic and mono chorionic MZ twins and if the commitment to X-inactivation precedes the twinning event in mono chorionic female twins, then X-inactivation patterns would be similar in the two members of such a pair. In contrast, that same pattern could be different in dichorionic pairs, either because the inactivation process follows the division ad could differ in a twin as compared to his co-twin, or – that loks to us as the most probable explanatin – the number of blastomeres being small there would be unequal partition of paternal- and maternal-inactivated cells between twin-1 and twin-2. It turned out that, indeed, the lyonisation was equal in mono chorionics but unequal in dichorionics. Previous experimental data suggest that commitment to X-inactivation occurs when there are 10-20 cells in the pre-embryo. Simulation of embryo splitting after commitment to X-inactivation suggests that MC-MZ twinning occurs three or four rounds of replacation after X-inactivation , whereas a DC-MZ twinning event occurs earlier, before or around the the time of X-inactivation. We may conclude, as stated by Puck, an expert in X-chromosome inactivation, that « the timing of twinning must be considered as an additional important variable in twin studies. »

- Genetics : there are few studies àf MZ twinning. Most authors mention that the rates being independent of maternal age, parity and ethnicity, genetical factors are not involved. However, according to recent Scandinavian studies the rate of MZ twinning is significantly increased in the offspring of MZ mothers, but not in the offspring of MZ fathers. This interesting observation needs to be confirmed before one can come to a conclusion. Let us turn now to DZ twins.

9.2 Dizygotic twins

- birthweight : their mean birthweight is higher than in DC-MZ twins, the difference being some 75 g
- placentation : as in DC-MZ twins, the birthweight is higher when the placentas are separated, again the difference is greater in female than in male pairs
- the sex proportion is the same as in singletons, that is 0.51
- the most interesting research development has to do with the genetics. We have done a large study on several thousand 3-generations pedigrees of DZ families with the Dutch research unit of Orlebeke and Boomsma. Those families in which there were at least two DZ maternities were submitted to segregation analysis. It would take too much time to go into the details of this methodology. Let me only point out that the material is submitted to different models of inheritance to find out which one fits the data. According to best-fitting model, DZ twinning is a monogenic condition. The gene is located on an autosome, is dominant, has a frequency of 0.035 and has a low penetration of 0.10. This means that the carrier frequency is 0.07 (double the gene frequency) and that the female carrier has in each pregnancy a one in ten risk to have DZ twins. The male carrier, regrettably, cannot express the gene, in other words, the condition is sex-specific. The male carrier, needless to say, can transmit the gene to his offspring. The next step, that is the search of the gene, has hitherto been unsuccessful. *Interestingly, our findings are in accord with the studies performed in Australian and New Zealand Booroola sheep. In these mammals, twin pregnancy is also determined by an autosomal dominant gene located in a genomic region analogous to chromosome 4 in the human. In the Booroola sheep heterozygotes produce twins, homozygotes produce triplets. We have also found that women carrying the fragile-X anomaly, have a greatly increased twinning rate. Also in this instance, there is similarity with the sheep. Australian geneticists have demonstrated the presence of a twinning gene on chromosome-X, also dominant, but only expressing itself in the heterozygotes. Homozygous carriers are sterile.*

9.3 Iatrogenic twins

The artificial reproduction techniques have, as you know full well, revolutionized the world of multiples in the economically-strong countries. It happens that Belgium, followed on a short distance by The Netherlands, are the runners up in the field. The table shows the yearly numbers of spontaneous and iatrogenic twins born in East Flanders between 1975 and 1997. In the last years almost 50% of the twins and more than 90% of the triplets were of iatrogenic origin. I, and others as well, consider this trend as a serious problem of public health. Seven per cent of the twins and 30% of the triplets have a very low (500-1500 g), even an extremely low (< 500 g) birthweight. Many of these babies survive with a permanent handicap.

Two aspects of iatrogenic multiple pregnancies are worth discussing at some length the zygosity and the genetic factors.

There is no need to tell you that after artificial ovulation induction the numbers of multiples are greatly increased and that these multiples are polyzygotic. Rather less known, is that the MZ rates are also increased. From the analysis of one thousand iatrogenic twin maternities and more than one hundred iatrogenic triplet maternities, we were able to estimate that the MZ twinning rate was increased to 0.007, almost twice the rate in natural circumstances, that is 0.004. Looking at the distribution of zygosity and placentation in iatrogenic twin maternities (slide), see that the total frequency of MZ twinning is around 5%. See also that the proportion of dichorionic MZ twinning is lower than in spontaneous twinning, being 21% instead of 33%. We hesitate to consider this difference as significant because the number of cases is low and, more important, there is a substantial group (2.8%) in which the zygosity is unknown. By the way, it is intriguing to notice that in all studies related to the placentation of MZ twins, the proportion of MC and DC has always been 2/3 to 1/3. It would be very interesting to determine that proportion in a large population-based study of Japanese MZ twins because it is unknown if ethnic differences are influencing a so far unexplained biological phenomenon.

Not exceptionally, patients react to a small dose of Clomid© (clomiphene citrate) with multiple ovulations. Could there be a genetic predisposition to this hypersensitivity ? We did a segregation analysis, similar as the one in spontaneous twins, in families where the index twin pair was born after ART (artificial reproduction technologies). Remarkably, the results were the same as in natural DZ twinning. It is suggested, then, that hyperstimulation syndromes have a genetic background. If this is confirmed, pharmacogenetic studies of ovulation-inducing drug should be worthwhile to undertake. Also, once the DZ-twinning gene has been identified, ovulation-induction treatments should be preceded by an appropriate screening procedure.

Let us now look at triplets.

5. TRIPLETS

5.1 Origins

Triplets can be monozygotic, dizygotic or trizygotic. With the last variety, there are no problems, the triplets arise from three oocytes, fertilized by three spermatozoa. Dizygotic triplets are the result of the simultaneous occurrence of MZ and DZ twinning. Because there are three subgroups of MZ twins, there also 3 subgroups of DZ triplets according to the three types of placentation of the MZ pairs. MZ triplets can result from early triple division of the zygote, then the placentation is trichorionic ; or from early double division of the zygote, followed by intermediate or late division of one of the daughter zygote, the placenta being then dichorionic-triamnionic or –diamnionic ; or from intermediate triple division, placenta monochorionic-triamnionic ; or from one intermediate and one late division, or, finally, from a triple late division. Too many types to consider, not enough time to discuss.

5.2 Placentation

There are 6 possible types, all of which have been described. The rules are the same as in twins, that is : trizygotes are always trichorionic, dizygotes are tri- or dichorionic, monozygotes can be tri-, di- or monochorionic.

5.3 Zygosity distribution

Several models have been developed to calculate the distribution of the zygosity of triplets from what we know about the prevalence rates of MZ and DZ twinning. The straightforward hypothesis, developed by Jenkins (1927), is that MZ and DZ twinning are two completely different processes and that the association of the two is a stochastic phenomenon, in other words, happening by chance. The frequency of dizygotic triplets, that is the fusion as it were of a DZ pair and an MZ pair, is the prevalence rate of DZ's multiplied by the prevalence rate of MZ's. According to the rule of Sleny (1921), the prevalences of monozygotic and trizygotic sets would be square value of the prevalences of MZ and DZ twinning, respectively. The table shows that this model fits precisely with the data of the East Flemish population. The formula is given at the bottom of the slide, « s » being the frequency of splitting, « e » the frequency of extra ovulation, the symbols used by the scientists interested in the topic.

5.4 sex proportion

Knowing that there is a shift to the female side in MZ twins, and knowing also that, generally speaking, in higher order multiple pregnancies the sex proportion is diminishing with the number of fetuses, it is worth while to look at the distribution of sexes in spontaneous triplets according to zygosity.

See that 5 of 6 sets of MZ triplets are female, a sex proportion of 0.17, a difference as compared to DZ AND TZ triples, as well as to MZ twins, which is highly significant! I am fully aware that we are dealing with very small numbers. Just consider that there are no population-based studies on the zygosity of natural triplets. Our data, therefore, need to be confirmed. If they do, there is clearly a new phenomenon to study that could throw new light on the genesis of MZ multiples.

I do hope that the Japan Society of Twin Research will encourage some of its members to conduct studies on representative samples of the Japanese population to answer the questions I have raised about the zygosity distribution and the sex proportions of triplets.

5.5 iatrogenic versus spontaneous triplets

The slide shows the zygosity distribution of the two groups. As expected, the zygosity of the iatrogenic sets is, in its great majority, trizygotic (TZ). However, what I have shown in twins, is also to be found in triplets: 12% are dizygotic, and one set is monozygotic. The frequency of zygotic division is comparable with the one in iatrogenic twins, but definitely higher than in spontaneous pregnancies.

In sum, (1) MZ triplets can arise from subsequent divisions of the zygote ; (2) the sex proportion in MZ triplets is lower than in di- or trizygotic triplets ; and (3) the frequency of zygotic splitting is two times higher in induced triplets as compared with spontaneous ovulation.

ZYGOSITY DETERMINATION AT BIRTH

There are many reasons to perform the zygosity determination at birth. I will discuss the three reasons that are of paramount importance.

- 6.1 It is a legitimate demand of the multiples themselves. The Japanese Society for Twin Studies has joined other national and regional groups of the International Society for Twin Studies to vote the “Declaration of Rights and Statement of Needs of Twin and Higher Order Multiples” that includes a paragraph of special importance:

III.A/ Parents have a right to expect accurate recording of placentation and the diagnosis of the zygosity of same sex multiples at birth.

As well as singletons, multiples want to situate themselves against others and, especially, against their co-multiples.

- 6.2 Medical reasons are obvious. Genetic counselling is one, organ transplantation is another. Do not forget that the perinatal and infant mortality of multiples is high and that a member of a set may die at a young age before zygosity determination has been performed.
- 6.3 Education of multiples will be greatly facilitated by accurate zygosity diagnosis. Just think of schooling problems – whether or not separate the members of twin or triplet set – and of competition between the members of a set. A good example are dizygotic triplets in which the MZ pair could become alienated from the third member of the set.
- 6.4 Finally, genetic research will benefit a great deal. Think of malformations, whether concordant or discordant; and if the twins are monozygotic, whether the zygotic division was early, intermediate or late.

The International Society for Twin Studies will soon start with a campaign in favour of the systematic determination and I hope you will support the Society’s efforts. Dr Elizabeth Bryan, the new president, and the Board of directors, of which Dr Yoko Imaizumi is a member, are backing this campaign.

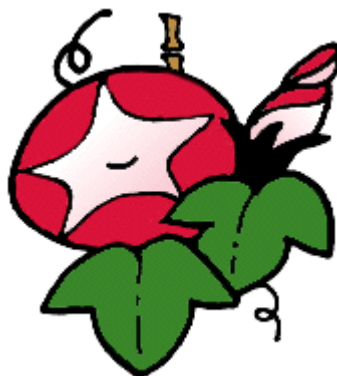
7. FUTURE OF TWIN RESEARCH

- 7.1 There is a great need to set population-based registers, started at birth and in which the placenta is investigated in order to distinguish the three subgroups of MZ twins. As I said, chorionicity is a must from the point of view of methodology. This is an investment that will only pay off on the long term, but of paramount importance.
- 7.2 The sequence of events during the pre-implantation is a domain that can be explored by comparing the three subgroups of MZ twins as shown by the unequal lyonisation patterns

- 7.3 The screening for diseases with important heritability is optimally done by research in twins; the same holds through for environmental disease factors by comparing within pair differences of morbidity and mortality in MZ pairs.
- 7.4 The greatest benefits are probably to be expected in the study of multifactorial traits or, to use better wording, the oligogenic conditions. Large twin studies are the best way to detect such conditions that, in a second stage, can be followed by a search of Quantitative Trait Loci (QTL).

8. CONCLUSIONS

- Accurate recording of placentation is a must
- Placentation, not zygosity, is the all important obstetric variable to consider
- The female fetus is clearly more sensitive to the influence of the intrauterine environment than the male fetus
- Genetics of DZ twinning is probably heterogeneous
 - a dominant autosomal gene (chromosome 4?)
 - an X-linked gene (fragile-X?)
- Patients overreacting to ovarian stimulation are probably those carrying the DZ-twinning gene
- Induction of ovulation increases slightly the MZ-twinning rate
- The great number of iatrogenic multiple pregnancies threatens the public health. ART should be sharply limited
- The model of Jenkins (1927), based on the rule of Sleny (1921), perfectly fits the distribution of spontaneous triplets
- The sex proportion of late splitting MZ twins and MZ triplets is heavily shifted to the female side
- Parents of multiples have a right to expect accurate recording of placentation
- **ZYGOSITY DETERMINATION AT BIRTH IS A MUST AND IS THE RESPONSIBILITY OF THE OBSTETRICIAN.**



「双子の話・五つ子の秘密」出版うらばなし

武 弘道（鹿児島市立病院）

私が双生児に興味を持ちはじめたのは、小児科医になって10年以上経った1975年頃からである。それ迄は甲南高校—九州大学医学部—九州大学小児科教室を通して約20年間一級下にいた黒木良和君（現神奈川県こども医療センター・院長）が、染色体・遺伝学をやっていたので、彼から耳学問する程度であった。また、発生学の方から双子の研究を行った故 田中修 島根医大教授は高校の同級生であり、時々話を聞いたりしていた。

1975年12月に3歳5カ月の男の一卵性双生児達が二人同時に急性リンパ性白血病を発症した例を受け持った。この症例は国内第2例目として、Leukemia in identical Twins の題で、Acta Haem Jap. に発表した。この頃から双生児に興味を持ち何でも読みあさる様になった。

その頃、読んだもので、最も感銘をうけたのが、谷口虎年先生の「双胎の研究」である。この本は九大医学部の図書館にはなくて、文学部図書館の隅の方で見つけたが、その内容の多岐にわたること、昭和10年という時代によくもこれだけ集めたものと、その資料の豊富さにびっくりした。谷口教授の解剖学における沢山の業績については私の伯父が慈恵医大の解剖の教授をしていたので、いろいろ聞き及んでいたが、ドイツ留学を目前にしての双生児の研究にこれほど打ち込まれたのは、双子のお嬢様方を持たれたからに違いないと思った。のちに双子の一人、永野貞子先生（現東京女子医大教授）にお逢いしたとき、あの本の医学的な所でない部分は、お母様の三従（みす）様が書かれたと聞いて、またびっくりした。

昭和52年から郷里の鹿児島市立病院で働くことになった。この病院では、昭和50年代のはじめ山下五つ子と上木五つ子と二組の五つ子が無事に育ったため、その後は双子をはじめとする多胎児の出産がにわかに多くなってきた。昭和53年には周産期医療センターを造ったので、県外からの多胎妊婦の里帰りお産も増えた。その頃の当院の年間出産数は1800で全国の施設で第2位であった。

小児科医の私もまた多胎児の勉強をせねばならなくなった。何しろ1年に40～50組の多胎児が生まれるのであるから、ありとあらゆる質問がくる。少しずつ資料も溜まっていった。

平成3年の秋に、前に私が小学館から出版した育児書の序を書いてもらった小林登先生から連絡があり、来年国際双生児学会があるので、演題を出したらとの電話があった。あわててプログラム委員の一人九大歯学部の中田稔先生に連絡したら、ぎりぎり間に合うとのことで「五つ子の発達」の演題を採用して頂いた。

第7回国際双生児研究会議のプログラムをみたとき、その内容の豊富さに驚き、これは何とかして多数の人に注目してもらいたいと考えた。私は前に随筆を書き、日本経済新聞最終面の文化欄に投稿して採用されたことがあったので、今回も「世界の双子研究者大集合」という原稿用紙8枚の文を書き投稿したら、幸運にもまた採用されて平成4年6月13日号に掲載された。

6月21日から25日の国際会議は井上英二会長の指揮のもと成功裏に終わった。他の学会からすると少ない会員のなかで、よくあれだけのことが出来たものだと感心すると共に、遅れて入会したためにお手伝いが出来なかったことを心苦しく思っている。

ただ私の投稿文が日経に掲載されたために、この会議が広く国民の間に知られた点はあるようである。双子の方々からいろいろお便りを頂いたし、NHKをはじめとするいくつかの放送機関からのアプローチがあり、2つの出版社から双子についての本を書かないかとの提案が来た。

双生児研究会に入会したばかりの、素人に近い者がおこがましいと辞退したが「医学の専門家が書くよりジャーナリストが書く方が良いものがある」とくどかれた。そういえば、「ふたご」について書くならば、産婦人科学、小児科学、遺伝学、公衆衛生学、統計学、教育学、

精神科学、心理学、文学、文化人類学など幅広く書かねばならない。その点では、600組以上の多胎児に接しているような質問に答えてきた小児科医が書くことは適当なのかもしれないと思いはじめた。

もちろん専門の先生方のお力を借りねば出来ない。天羽幸子先生には「双生児の相互関係」という文章を書いて頂いたし、吉田啓治、浅香昭雄、今泉洋子先生からは貴重な研究成果である図表の転載を許可して頂いた。そのほか巻末に掲げた40人の「日本の主なふたご研究者」のお仕事をあちこち引用している。40人の内33人の方には小児科医生活36年の間にお会いしたことがある。

心残りは、井上英二先生のお仕事についてである。この本を書き始める時に先生の過去のお仕事の別刷を頂きたいと申しあげたら、生涯の全論文のリストとかなりの別刷を頂いた。これを読むうちに井上先生のお仕事だけで一冊の本になるものであり、お仕事全部の紹介を私の本に入れ込むことは無理と諦めた。終章の「日本のふたご研究の歩み」の所でお仕事の概略を簡単に紹介するに留まらざるを得なかった。また、詫摩武俊先生と安藤寿康先生の心理学上のお仕事も紹介出来なかった。心理学の分野に突っ込むと、枚数が出版社の予定したものを随分とオーバーすることになったからである。双子の心理についてはそれだけで一冊の本が書かれるべきであろう。

双子と文学の所では金沢大学の志村恵先生のコメントを頂いた。私も文学好きでかなりの双子文学を読んできたつもりであったが、専門家には、かなわない。ただ、私自身の見解では、本当の文学者(神経が繊細で、人の心の奥底を書きたいと思う作家)は、必ず一度は双子に関心を持つようである。吉行淳之介、理恵、川畑康成、梅崎春生、倉橋由美子などなど。本書の性格から精神病の研究にはあえてふれないようにしたが、私がこの本を書き上げようとする頃に上梓された、岡崎祐士先生の「双子が語る精神病のルーツ」は紹介させて頂いた。精神病の原因についての新しい見解が沢山盛り込まれていたからである。

苦労したのは双子達の経験談を集める所である。あとに続く双子たちに自信を持たせるために、社会的に成功した方々を登場させたかった。キース双生児については、東京での国際学会の折りに、ドナルドに出版することを話して、許可を得てテープを沢山取ってあったので助かったが、その他の有名な双子さん方にはまだ面識が無かった。いろいろなつてを探してお願いした。

元石川県立病院長の能登佐先生には、私と毎月自治体病院常務理事会で逢っている現院長の大家先生を通じて、医科歯科大学の宮坂教授には同大学で生理学の教授をしているとこの亭主を通じて、長崎大の中根教授には私の近所に住むお姉さんを通じて頼んだが、皆さん心よく引き受けて頂き感激であった。小島潤子さんの夢の話は一般の人にはどうかなと思ったが編集者はとても面白いといった。本人たちのありのままを科学的に書いていただいた文章は、双子の若い人達を大いに勇気づけたと私は考える。詩人の佐々木幹郎さんは手紙でお願いしたのであったが、二つの上質なエッセイの転載を許して頂いた。私の本の出版後に鹿児島に講演で来られることがあり、天文館のバーで飲む機会があったが、巾の広い、磊落な、いつまでも話していたい魅力的な方であった。

匿名で登場して頂いた方々は、私の書いた日経新聞の記事に手紙をくださった方であったり、私自身の親戚であったりである。私の母方の従兄弟に双子がおり、その姉妹の孫に双子がいる。父方の従兄弟の孫には三つ子がいて、私の本の表紙に登場してもらった。

吉田啓治、天羽幸子両先生には全作業を通じて何度もご助言を頂いた。このようにして振り返ってみると、沢山の方々のお力添えがあつてこの本は出来上がった。ここに改めて御礼を申し上げるとともに、「双子の研究者の方々は、みな謙虚で人柄のよい方ばかりだったなあ」という私の率直な感想をしめくくりとして本稿を終わりたい。

◆ このところ双生児研究と行動遺伝をめぐる本が相次いで刊行されている。私もまだちゃんと読んでいないし、あるいはご存じの方も多いかもかもしれないが、ご紹介しておきたい。1997年刊 Larwrence Wright 著 "Twins : genes,environment and the mystery of identity." (Weidenfeld & Nicolson:ISBN 0297 81976 3)と1998年刊 William Wright 著 "Born that way: genes, behavior,personality." (Alfred A. Knopf :ISBN 0 679 43028 8)は、どちらもWrightという著者なので、はじめ聞いたときは同一著者の同一本、あるいは双子が別々に書いたのかと思ったが、共にノンフィクション作家である以外は関係なさそうである(ちなみに行動遺伝学に関心を持っているサイエンス・ライターでCaren Wrightという人もいる)。イギリス人のLawrence本は双生児研究の歴史をドイツの研究から最近の行動遺伝研究まで幅広く見渡しているいっぽう、William本はミネソタのBouchardたちの分離双生児研究を中心に据えているが、いずれも「われわれはなぜわれわれのようになったのか」という人間存在の意味に迫ろうとしているようだ。今年1999年刊のNancy Segal 著 "Entwined lives: twins and whattell us about human behavior" (Dutton : ISBN 0 525 94465 6)は著名な行動遺伝学者による学術的にもしっかりしてそうな本で、先日のバンクーバーでの行動遺伝学会で会ったときの本人曰く、前の2著より「私の方が断然いいわよ」、だそうである。われわれもがんばらなくては。

ところで福岡の孤児院から別々にアメリカに養子にいった一卵性が40年ぶりに再会したという記事がありましたね。いつか学会でよんで話をうかがいたいものです。

(安藤寿康 juko@media.ne.jp)



◆ 今回も8月に入ってから原稿完成で会員の皆様には大変ご迷惑をおかけしました。前にも書きましたようにお願いして原稿を集めているという事情もありますものでご容赦ください。会員の方々がこのニューズレターをどのように利用しているのか調べてみようと言う事が話題になった事がありました。それも実現せず、定期的に似たような構成でルーチンワーク的に作成していると言った感じになっています。

ところで一月の学会の報告(p 8)でも述べたように、メディアの双生児(あるいは多胎)に対する関心が最近高まっている事は事実です。これをどう捕らえるかは個人の判断によると思いますが、一過性の興味で終わらなければと思っています。

(大木秀一 sooki@res.yamanashi-med.ac.jp)



☆☆

----- ニューズレター発行所 -----

〒108-0073 東京都港区三田2-15-45
慶應義塾大学文学部
電話 03-3453-4511
FAX 03-3798-7480