

令和7年2月8日

令和6年度
家族計画・日本医師会母体保護法指導者講習会伝達講習会
(福岡県医師会母体保護法指定医師研修会)

～出生前・着床前遺伝学的検査の最近の動向～

九州大学病院 臨床遺伝医療部/産科婦人科
田浦 裕三子

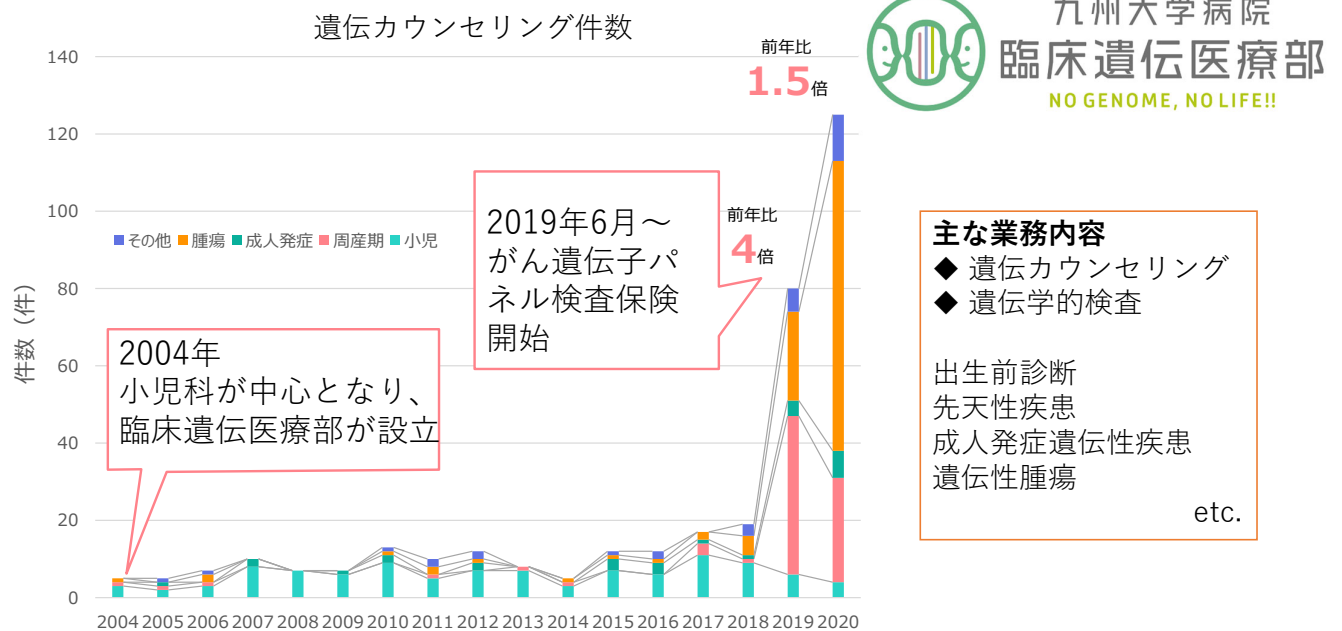
利益相反状態の開示

演者氏名： 田浦 裕三子

所 属： 九州大学病院臨床遺伝医療部

私の今回の演題に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

九州大学病院臨床遺伝医療部のご紹介



遺伝専門職 (臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラー)が働いています

遺伝医療と生殖医療技術

- ◆ 高年妊娠の増加、少子化により児の異常の有無の検査を望むカップルが増えた
非侵襲性出生前遺伝学的検査(NIPT)
- ◆ 胚の遺伝子を網羅的に調べる技術が急速に進歩
次世代シーケンサーの開発
- ◆ 遺伝性疾患をもつ児の出生を避けるための生殖医療技術の応用
着床前遺伝学的検査(着床前診断) PGT-A, PGT-SR, PGT-M, PGT-P
- ◆ 配偶子や受精卵の段階で遺伝性疾患を治療できる可能性
ゲノム編集技術

シーケンス技術の進歩



2005年～ 次世代シーケンサー(Next-Generation Sequencing: NGS)

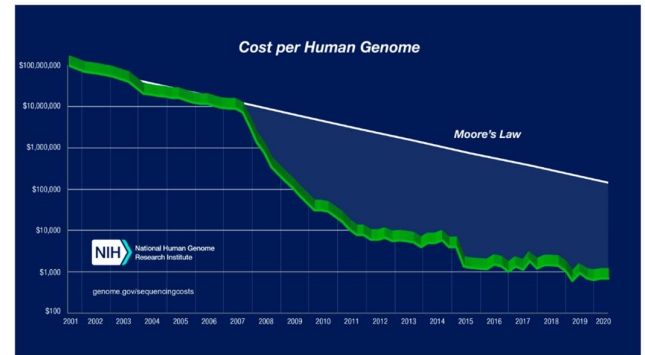


イルミナ社 NovaSeq 6000
©Illumina, Inc. All rights reserved.

サーモフィッシャーサイエンティフィック社
Ion S5

ムーアの法則

「18ヶ月で半導体集積回路の集積率が2倍」
→データ集積のコストが半分



(<https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Sequencing-Human-Genome-cost>)

令和5年度がんの全ゲノム解析に関する人材育成推進事業資料より

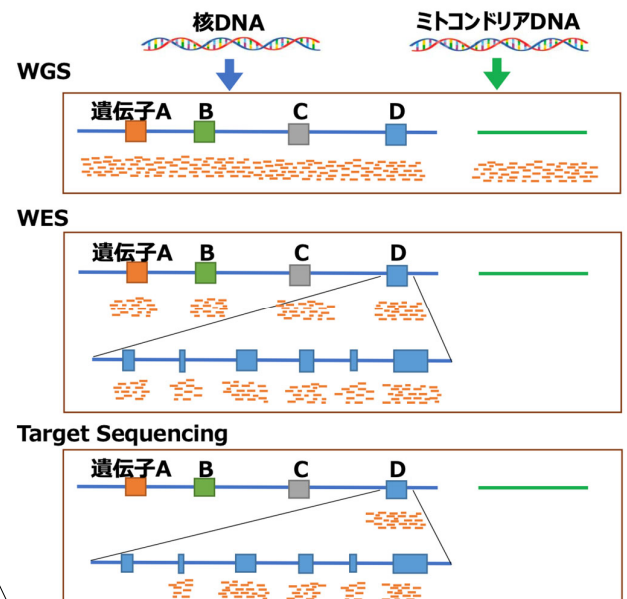
2015年Precision Medicine Initiative



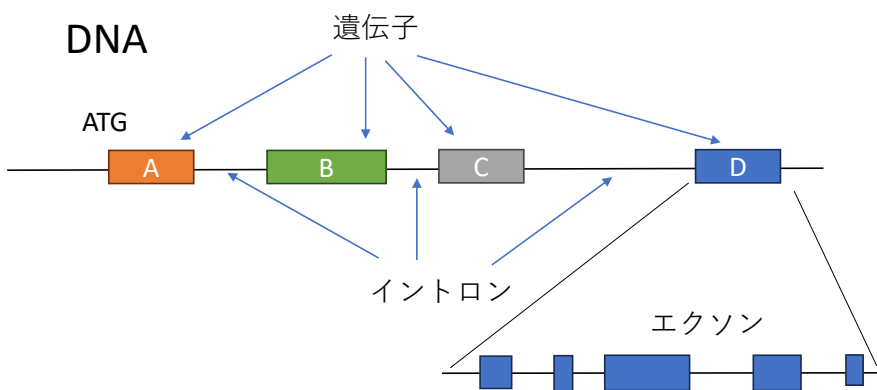
(<https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine/>)

全ゲノム・全エクソーム・単一遺伝子解析

- ◆全ゲノム解析: ゲノム全領域
- ◆全エクソーム: 全遺伝子の全エクソン領域
- ◆単一遺伝子解析(Target Sequencing): 特定遺伝子の特定領域



令和5年度がんの全ゲノム解析に関する人材育成推進事業資料より



医療倫理の四原則

- ◆ 自律尊重原則
自律的な患者の意思決定を尊重せよ
- ◆ 無危害原則
患者に危害を及ぼすのを避けよ
- ◆ 善行原則
患者に利益をもたらせ
- ◆ 正義原則
利益と負担を公平に配分せよ

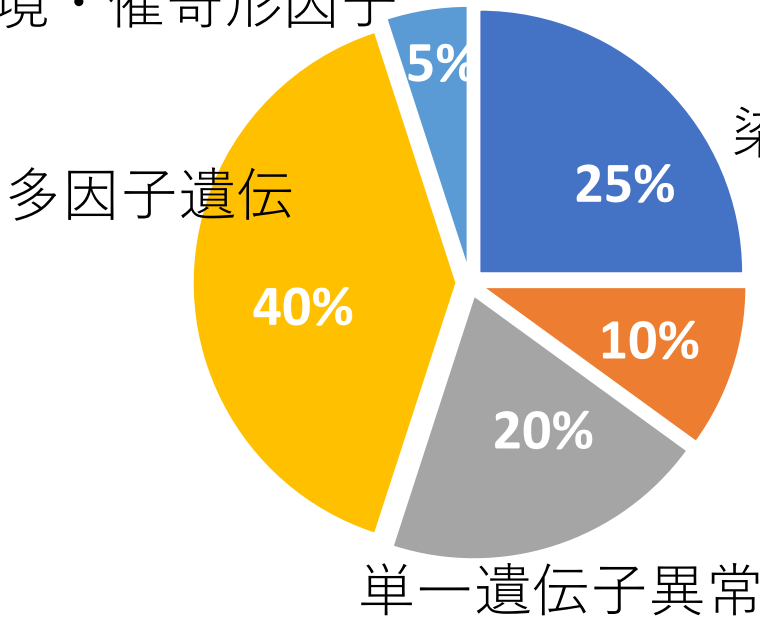
出生前遺伝学的検査とは

遺伝学的検査とは、ヒト生殖細胞系列における遺伝子の病的バリエーション(変異)や染色体異常等を同定または推定する検査であり、染色体検査・遺伝生化学的検査・遺伝子解析等が該当する。**出生前遺伝学的検査の基本的な概念は、妊娠中に胎児が何らかの疾患に罹患していると思われる場合に、その原因となる遺伝学的背景を知る目的で実施することである。**ただし、本来遺伝情報の特性として遺伝学的検査の結果にはあいまい性が内在しており、正確な表現型まで知ることはできないことに留意する必要がある。また、厚生科学審議会科学技術部会NIPT等の出生前検査に関する専門委員会報告書には、出生前遺伝学的検査は、**胎児の状況を把握し、将来の予測をたて、妊婦およびそのパートナーの家族形成の在り方等に係わる意思決定の支援を目的に行われる**と記載されている。

先天性疾患の内訳

環境・催奇形因子

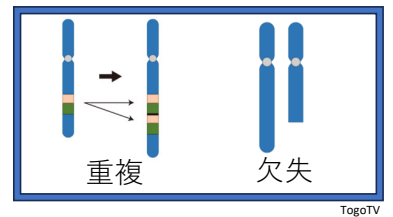
出生児の3-5%は何らかの先天性疾患をもって生まれる



染色体疾患

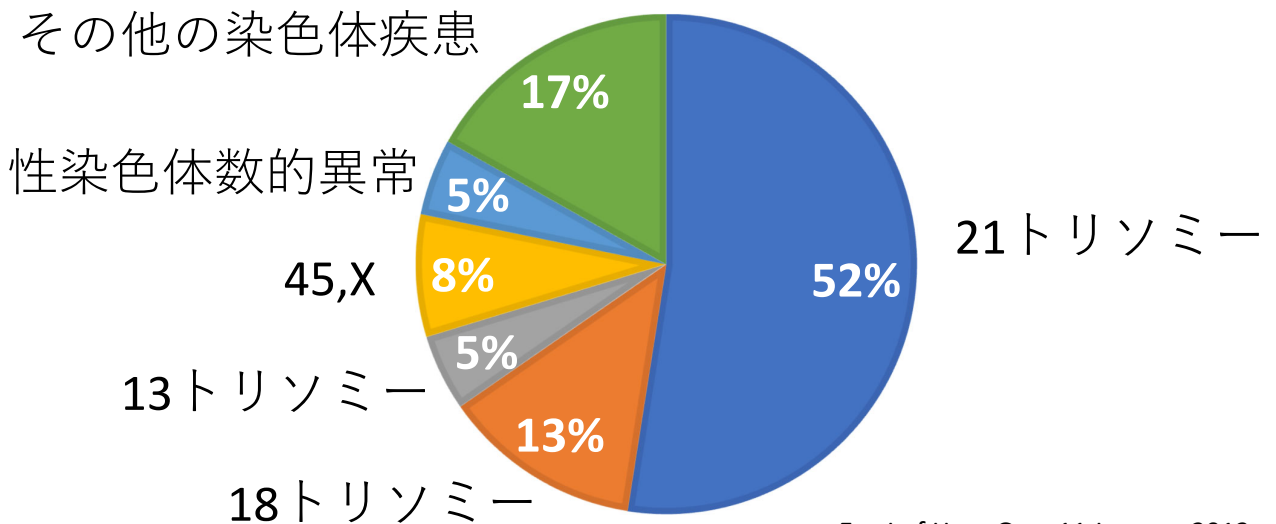
Copy number variant

重複・欠失



Thompson & Thompson Genetics in Medicine, 8th ed. より改変

染色体疾患の発症頻度

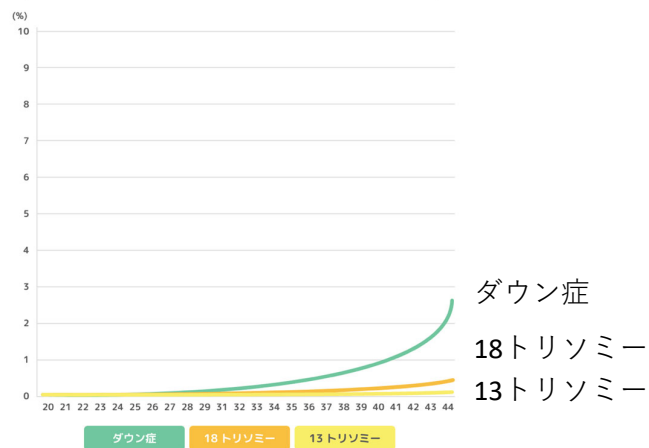


Eur J of Hum Gen, 11 January 2012

母体年齢と染色体疾患

出産時年齢	ダウン症	18トリソミー	13トリソミー
20	1/1441	1/10000	1/14300
25	1/1383	1/8500	1/12500
30	1/959	1/7200	1/11100
31	1/837	1/7200	1/11100
32	1/695	1/7200	1/11100
33	1/589	1/7200	1/11100
34	1/430	1/7200	1/11100
35	1/338	1/3600	1/5300
36	1/259	1/2700	1/4000
37	1/201	1/2000	1/3100
38	1/162	1/1500	1/2400
39	1/113	1/1000	1/1800
40	1/84	1/740	1/1400
41	1/69	1/530	1/1200

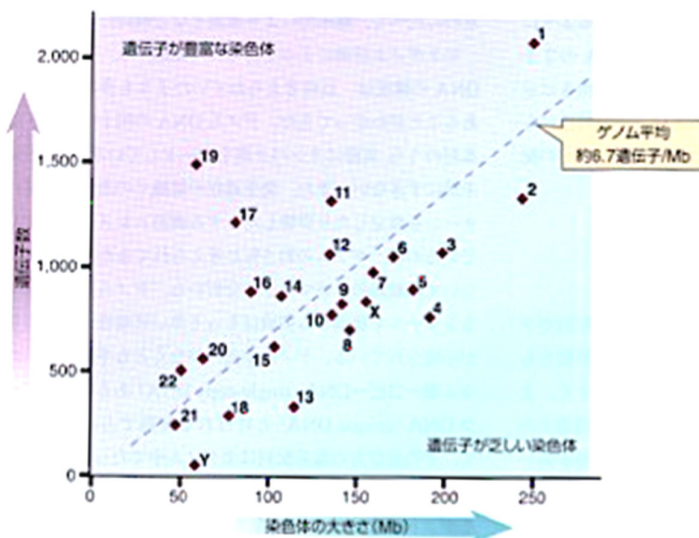
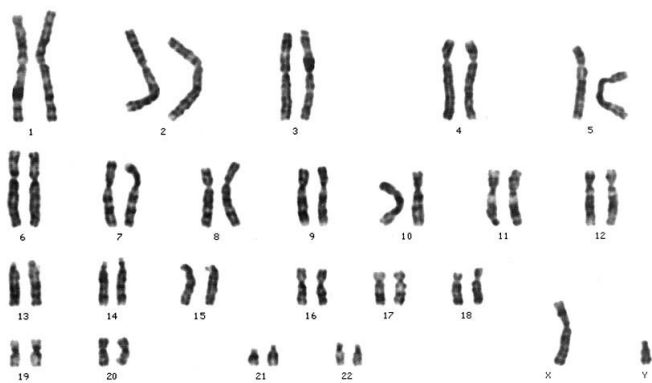
出産時の年齢とダウン症、18トリソミー、13トリソミーの発生率 / 縦軸最大値が10%のグラフ



出典: Morris JK et al; J Med Screen 9:2-6,2002; Morris JK et al; Prenat Diagn 25:275-278,2005; Appendix in Savva GM et al; Prenat Diagn 30:57-64,2010

出生前検査認証制度等運営委員会HPより

なぜ13, 18, 21トリソミーなのか？



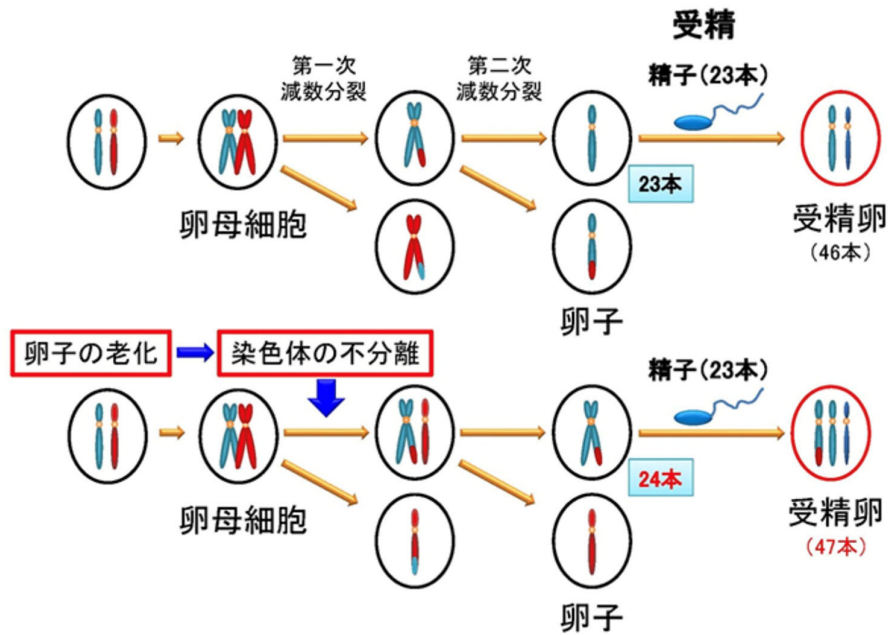
染色体の大きさと遺伝子密度は異なる

なぜ女性の年齢なのか？

卵子と精子では異なる配偶子形成

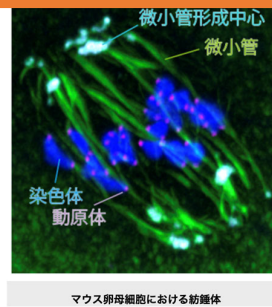
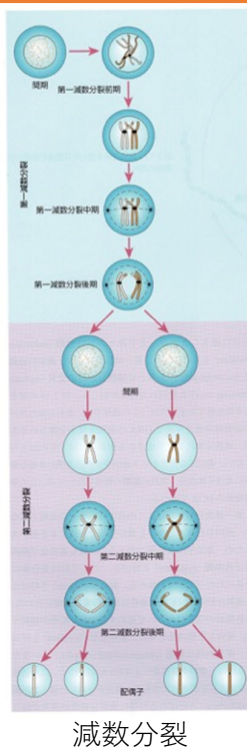
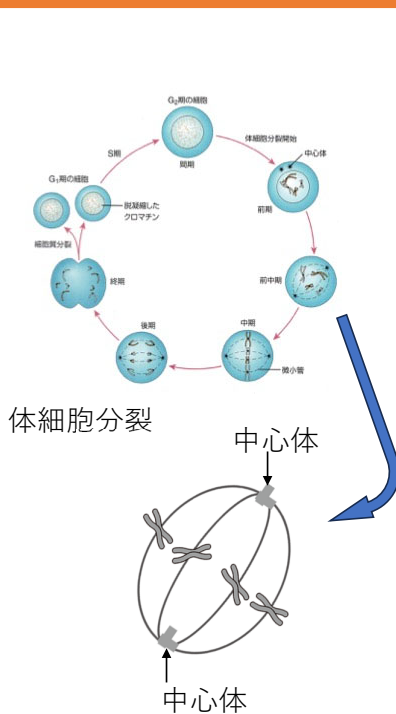
卵母細胞は第一減数分裂前期で止まっている。
→染色体不分離の原因となりやすい。

注)染色体構造異常、微細欠失重複のリスクは上昇しない

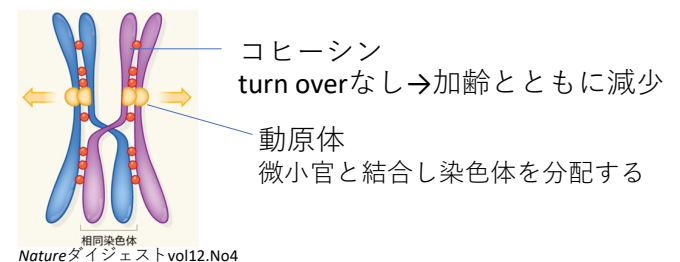


日本生殖医学会HP.

第一減数分裂での染色体分配エラーが多い



理化学研究所.
https://www.riken.jp/press/2021/20210304_1/index.html

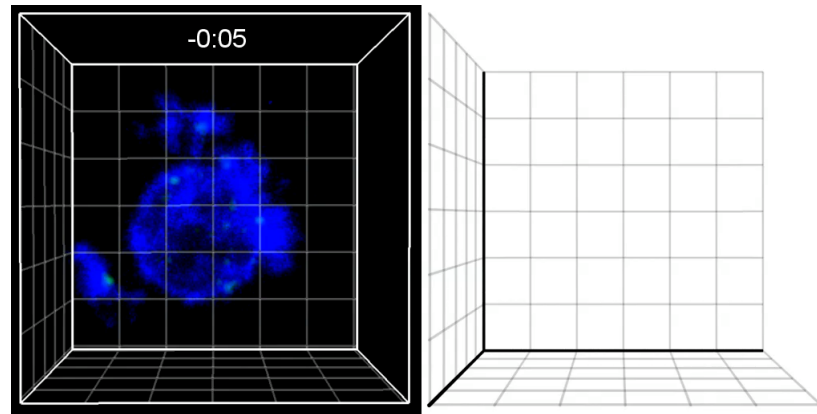


- 中心体がない
- 長期の細胞周期停止、老化
- 卵母細胞の大きさが関連?

Bivalent separation into univalents precedes age-related meiosis I errors in oocytes

Yogo Sakakibara¹, Shu Hashimoto², Yoshiharu Nakaoka², Anna Kouznetsova³, Christer Höög³
& Tomoya S. Kitajima¹

青 染色体
緑 動原体



出生前遺伝学的検査の種類

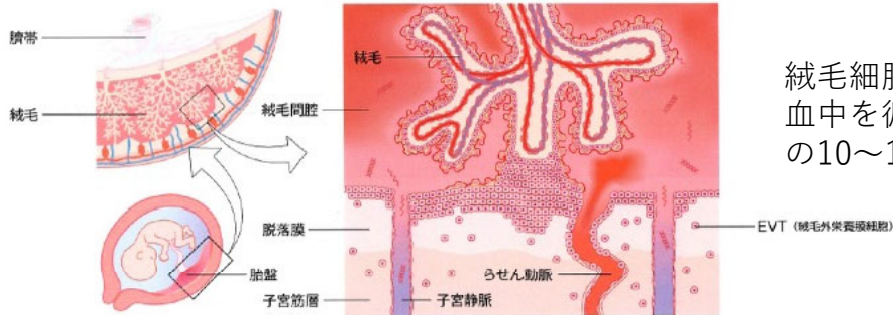
- 1 確定的検査
 - ① 絨毛検査
 - ② 羊水検査
- 2 非確定的検査
 - ① 母体血清マーカー検査
 - ② 超音波マーカー検査
 - ③ コンバインド検査
 - ④ 非侵襲性出生前遺伝学的検査 (NIPT)

新型出生前検査
無侵襲的出生前遺伝学的検査
母体血胎児染色体検査

いろいろ呼び名がありますが、、、

Non Invasive Prenatal Testing: NIPT

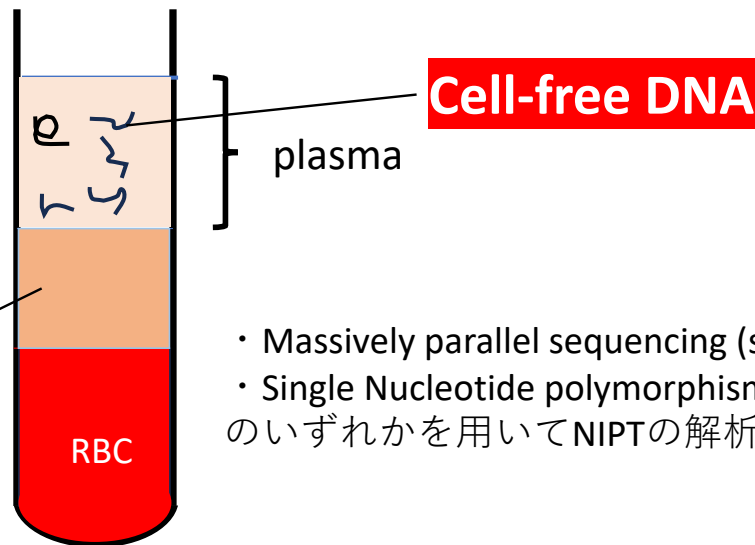
非侵襲性出生前遺伝学的検査



絨毛細胞由来のcfDNAが母体血中を循環する母体血cfDNAの10~15%を占める。

母体血漿中胎児cell-free DNA (cfDNA)の特徴

- 母体血胎児由来cfDNAの大部分は絨毛細胞に由来
- 出産後速やかに母体血中から消失(半減期16.3分、分娩後2時間で消失)
- 前回妊娠の影響を受けない
- 妊娠早期から検出可能
- 次世代シーケンサーで短いDNA断片についての解析が可能



Mononuclear cells

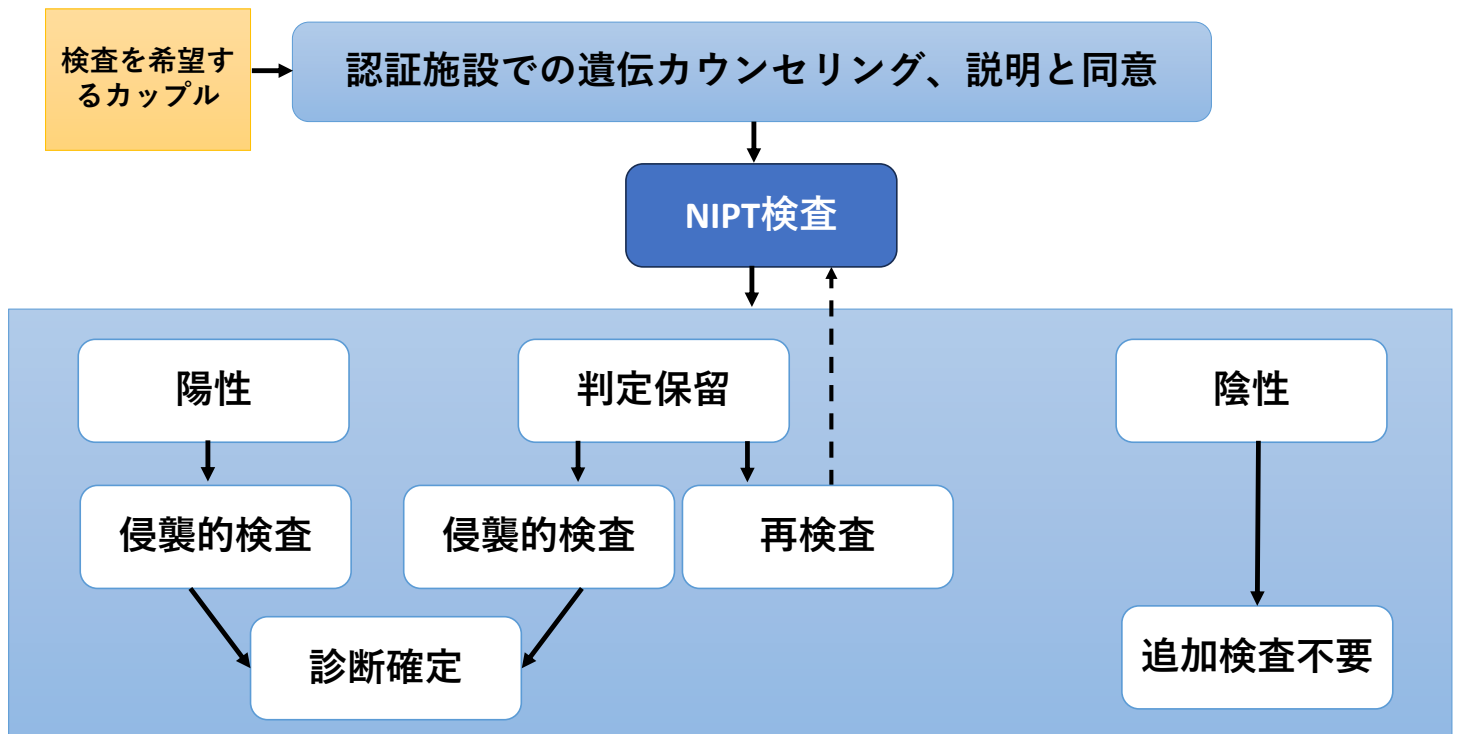
胎児細胞

1. 有核赤血球
2. 絨毛細胞
3. 白血球

- Massively parallel sequencing (s-MPS, t-MPS)
 - Single Nucleotide polymorphism (SNP)
- のいずれかを用いてNIPTの解析が行われている

比重遠沈後

NIPTの流れ

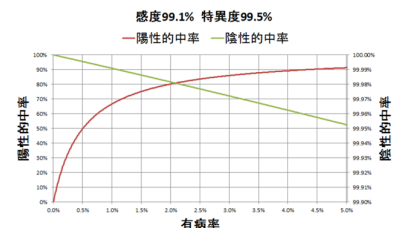


スクリーニング検査の精度

	検査陽性	検査陰性	合計
疾患あり	a	c	a+c 有病者
疾患なし	b	d	b+d 無病者
	a+b 陽性者	c+d 陰性者	N=a+b+c+d 総数

感 度：疾患のある者が検査で陽性とされる確率 = $a/(a+c)$
 特異度：疾患のない者が検査で陰性とされる確率 = $d/(b+d)$
 = 検査の精度によって一定の値となる。

陽性的中率：検査陽性者が疾患のある確率 = $a/(a+b)$
 陰性的中率：検査陰性者が疾患のない確率 = $d/(c+d) = 1 - \text{偽陽性率}$
 = 集団の有病率によって変動する。



有病率があがると陽性的中率は高くなる

陽性的中率は疾患の頻度、母親の年齢によって変わる

21トリソミー

18トリソミー

13トリソミー

事前確率	PPV	NPV	事前確率	PPV	NPV	事前確率	PPV	NPV
1/15 (44歳10週)	98.7	99.93	1/40	86.5	99.98	1/130	44.2	99.94
1/50 (40歳10週)	95.2	99.98	1/130	66.0	99.99	1/400	20.3	99.99
1/70 (40歳16週)	93.4	99.98	1/230	52.2	99.999	1/700	12.7	99.988
1/185 (35歳10週)	84.4	99.999	1/470	34.5	99.9999	1/1500	6.4	99.99
1/245 (35歳16週)	79.9	99.999	1/840	22.9	99.99999	1/2600	3.8	99.997

PPV: positive predict value 陽性的中率

NPV: negative predict value 陰性的中率

NIPTを行う際の注意点

判定保留 (0.3%)

- ・母体体重
- ・抗リン脂質抗体症候群
- ・ヘパリン
- ・肝移植・臓器移植
- ・子宮筋腫
- ・自己免疫性疾患
- ・vanishing twin
- ・母体の悪性腫瘍

偽陰性、偽陽性

胎盤性モザイク

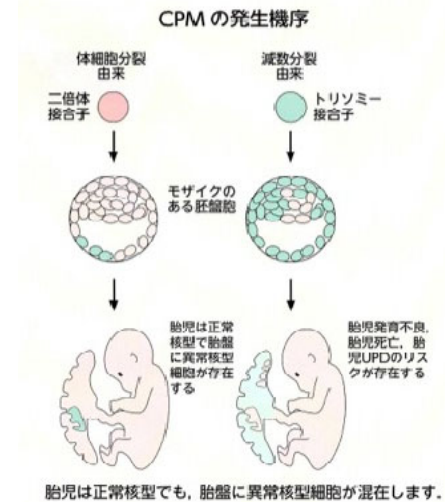
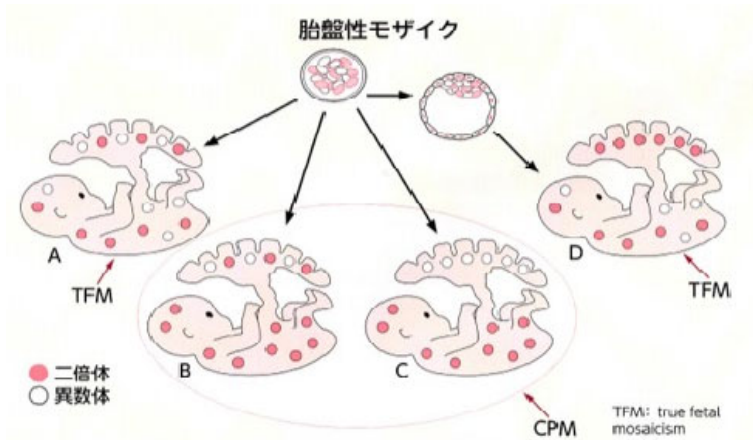
(confined placental mosaicism: CPM)

胎盤に局限したモザイク。胎児の染色体核型は正常で胎盤にのみ染色体変化が確認される病態。絨毛検査で1~2%にみられる。

双胎

- ・検査精度が低下、判定保留率が上昇の可能性
- ・どちらの見由来か判定できない
- ・選択的中絶は認められていない

胎盤性モザイク



胎盤性モザイクはFGR、妊娠高血圧症候群などのリスク因子の可能性がある

周産期遺伝カウンセリングマニュアル第3版資料

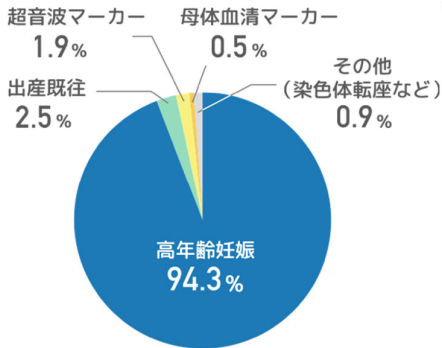
検査陽性者の確定検査実施状況

全検査会社検査データ結果101,218例中の陽性例の集計(2021年3月までの実施分)

	21トリソミー	18トリソミー	13トリソミー	総数
陽性者数	1,100	559	166	1,827
確定検査実施数	981	417	138	1,538
真陽性者数	955	367	75	1,397
陽性的中率	97.3%	88.0%	54.3%	90.8%
偽陽性率	26	50	63	141
確定検査非実施数	119	142	28	289
IUFD	75	119	24	218
核型判明	17	34	10	61
核型不明	58	85	14	157
妊娠継続	11	7	1	19
研究脱落	33	16	3	52

NIPT結果の内訳

検査を受けた理由



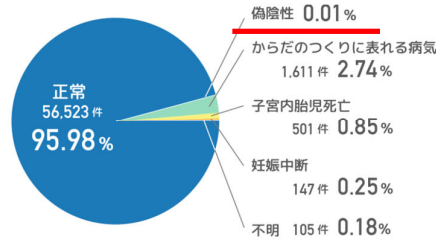
6年間72,526件での集計データ

出典 NIPTコンソーシアム

出生前検査認証制度等運営委員会HPより

NIPTが「陰性」だった人の追跡調査

72,525件の検査で陰性であった症例の一部 58,893例の追跡調査結果 (2013年4月～2019年3月 6年間の検査についての報告)



形に表示される病気があった赤ちゃん 1,611人 内訳

心臓のつくりや働き の病気	510
腎臓などの尿を作る器官や生殖器の病気	297
唇や顎が形作られる際の問題	82
手足のつくりに関する問題	95
耳のつくりに関する問題	98
からだのつくりに関わる問題が複数ある場合	52
その他 (鼻腔狭窄、二分脊椎など)	442
その他 (先天代謝異常症)	35

子宮内胎児死亡 501人 内訳

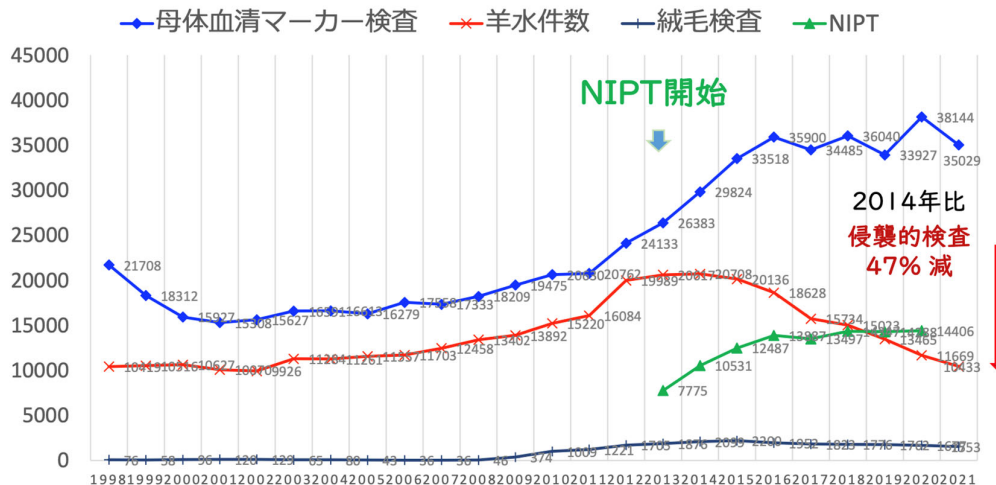
子宮内感染・前期破水	47
胎児発育不全	11
胎児の何らかの病気	51
その他 (胎盤早期剥離・臍帯異常ほか)	76
原因不明	316

妊娠中断 147人 内訳

胎児水頭症・無頭蓋症	15
子宮内感染・前期破水	21
胎児水腫	16
羊水過多に関連する病気	8
そのほかの胎児の病気	42
その他	23
原因不明	22

出生前遺伝学的検査数の内訳と年次推移

国立成育医療研究センター 佐々木愛子先生調査 (厚労科研小西班)



NIPTの適応

21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーのみ検出する。

1. 高年齢の妊婦
2. 母体血清マーカー検査で、胎児に染色体数的異常を有する可能性が示唆された妊婦
3. 染色体数的異常を有する児を妊娠した既往のある妊婦
4. 両親のいずれかが均衡型転座やロバートソン型転座を有していて、胎児が13トリソミーまたは21トリソミーとなる可能性が示唆される妊婦
5. 胎児超音波検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された妊婦

「ただし、対象疾患の発生頻度によらず、適切な遺伝カウンセリングを実施しても胎児の染色体数的異常に対する不安が解消されない妊婦については、十分な情報提供や支援を行なった上で受検に関する本人の意思決定が尊重されるべきである。」が追加

令和4年 NIPT等の出生前検査に関する情報提供及び施設(医療機関・検査分析機関認証の指針)

NIPT 全妊婦に情報提供へ

日本経済新聞

朝刊・夕刊 LIVE Myニュース 日経会社情報 人事ウオッチ NIKKEI Prime

出生前診断の情報提供容認 厚労省、20年ぶり方針転換

社会・暮らし

2021年3月31日 22:14

1999年 「積極的に情報を知らせる必要はない」
2021年 → 「すべての妊婦への情報提供」

出生前診断、全妊婦可能に 日本医学会が新指針

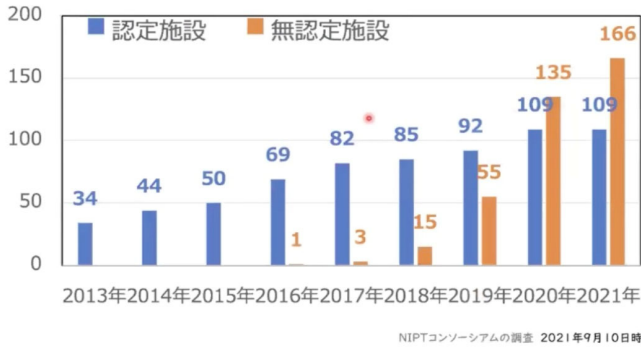
社会・調査

2022年2月18日 21:00 (2022年2月18日 22:15更新)

NIPT実施施設数の推移

日産婦 NIPT等の出生前検査に関する専門委員会によるアンケート調査結果（一部抜粋）

整形外科、美容外科、形成外科、精神科、小児科、産婦人科など



受検施設（無認定施設）を決めた要因（上位5項目を抜粋）

- 13, 18, 21トリソミー以外の検査ができる
- 受診当日に検査を受けることができる
- インターネット上の広告や口コミ
- ネットで予約ができる
- 検査費用が安い

受検施設（認定施設）を決めた要因（上位3項目を抜粋）

- 認定施設であること
- かかりつけ医からの紹介
- 検査前に遺伝カウンセリングがある

無認可施設の多くは事前説明・陽性判定後の対応が不十分と考えられる結果も

<https://www.mhlw.go.jp/content/11908000/000754902.pdf> NIPT受検者のアンケート調査の結果について

6週目*から検査可能◎

早期NIPTでよりじっくり検討できる

Early NIPT
Late NIPT

日本にはない
医療用検査機
器による
高精度
NIPT

最短2日
(料金加算)

偽陰性
判定保留
0

18, 21の
陽性的中率100%の

高精度NIPT

両親の保因者診断から胎児の
常染色体潜性遺伝性疾患関連遺伝子(228遺伝子)

料金 webサイトより抜粋

21,18,13番染色体検査	5,500円
21,18,13番染色体検査+性染色体検査+性別判断	180,000円
全染色体検査+性染色体検査+性別判断	210,000円
全染色体+微小欠失検査	110,000~230,000円
ダウン症のみ	25,000~49,500円

当院
NIPT 95,500円
(13, 18, 21トリソミーのみ)
+ 遺伝カウンセリング料
結果開示まで約10日

NIPTで臨床的に検出可能な疾患

(単一遺伝子疾患を除く)

Common autosomal aneuploidies

Trisomy 21, Trisomy 18, Trisomy 13

Sex chromosome aneuploidies

45,X 47,XXX 47,XXY 47,XYY

Rare autosomal aneuploidies

whole-chromosome aneuploidy of any autosome (trisomy 7,15, 16, and 22) are the most commonly detected)

Microdeletion and microduplication syndromes

1p36 deletion

Wolf-Hirschhorn syndrome (terminal 4p deletion)

Cri du chat syndrome (terminal 5p deletion)

Langer-Giedion syndrome (8q24 deletion)

Jacobsen's syndrome (terminal 11q deletion)

Prader-Willi and Angelman syndrome (15q11.2-q13 deletion)

DiGeorge syndrome (22q11.2 deletion)

Copy-number variants larger than 7 Mb

Triploidy

Bianchi DW et al, NEJM 2018

NIPTの対象となる疾患 海外の動向

対象	国または地域
13, 18, 21トリソミー	オーストリア, ポルトガル, イギリス (イングランド, ウェールズ, スコットランド), スロバキア, フランス, スウェーデン, オランダ, ノルウェー 西オーストラリア 中国
13, 18, 21トリソミー 性染色体	チェコ共和国, ポルトガル, デンマーク, エストニア, スペイン, フィンランド, スウェーデン, ドイツ, スイス, アイスランド, イスラエル, イタリア, ラトビア, モンテネグロ 米国 クイーンズランド, ビクトリア, 西オーストラリア, タスマニア タイ
13, 18, 21トリソミー 一部の微細欠失	西オーストラリア
13, 18, 21トリソミー 一部の微細欠失 性染色体	アルバニア, ロシア, ベラルーシ, セルビア, クロアチア, スペイン, キプロス, スイス, ギリシャ, リトアニア 米国 西オーストラリア 中国, シンガポール, 香港
13, 18, 21トリソミー 全ゲノム (性染色体を除く)	オランダ
13, 18, 21トリソミー 全ゲノム 性染色体	ベルギー, ハンガリー, スイス 米国 南オーストラリア, 西オーストラリア, ビクトリア, タスマニア

性染色体におけるNIPT

Positive predictive value of noninvasive prenatal testing for sex chromosome abnormalities

Nan Guo¹ · Meiyang Cai¹ · Min Lin¹ · Huili Xue¹ · Hailong Huang¹ · Liangpu Xu¹

Received: 23 March 2022 / Accepted: 29 June 2022 / Published online: 12 August 2022
© The Author(s) 2022

Table 1 PPV of various types of sex chromosome abnormalities

NIPT-based diagnosis	Number of positive NIPTs	Number of true positives	PPV (%)
45,X	100	21	21
47,XXX	45	19	42.2
47,XXY	81	38	46.9
47,XYY	34	18	52.9
Total	260	96	36.9

陽性的中率(PPV)は比較的高い

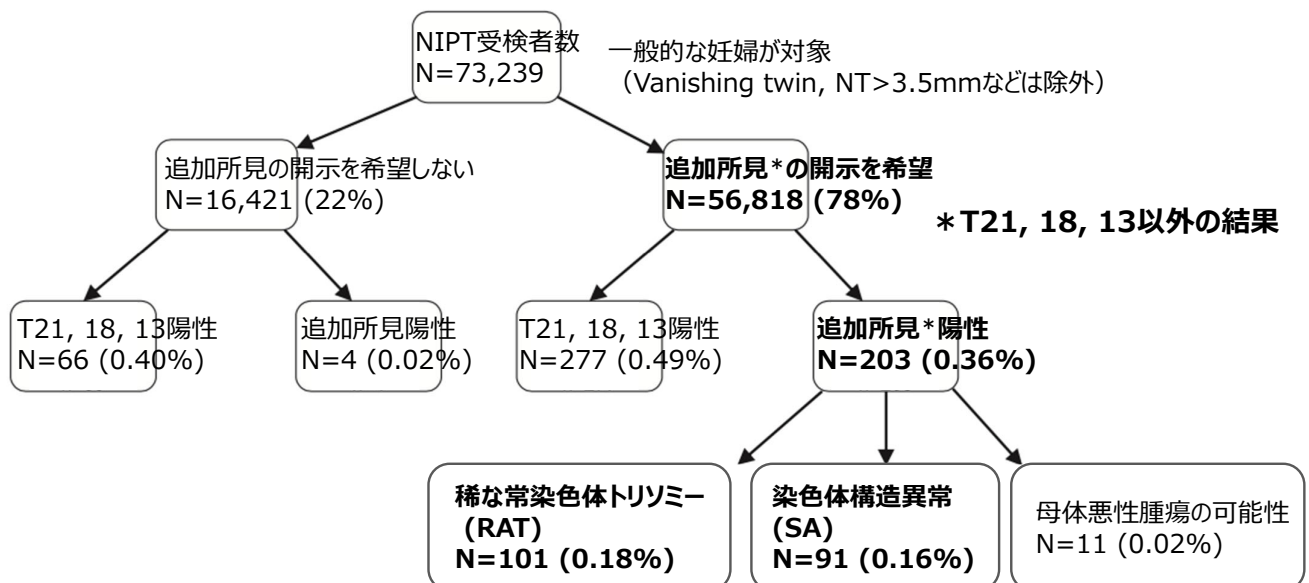
Table 3 Comparison of PPVs of sex chromosome abnormalities among different age groups

Age group	NIPT-positive	True positive	PPV (%)
<30	91	64	29.7
30–34	91	49	46.2
≥35	78	51	34.6
Total	260	164	36.9

PPV positive predictive value, NIPT noninvasive prenatal testing

年齢が上がるとPPVも上昇する

オランダNIPTコンソーシアムによるNIPTスクリーニング検査研究 (TRIDENT-2 study)



van der Meij, et al. (2019). TRIDENT-2: national implementation of genome-wide non-invasive pre-natal testing as a first-tier screening test in The Netherlands. *Am. J. Hum. Genet.* 105, 1091–1101. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.10.005>.

転帰と確定検査の結果の内訳

NIPT result	n	Cases without Confirmatory Testing			Cases with Confirmatory Diagnostic Testing		
		IUFD (n)	TOP (n)	Missing (n)	確定 (n)	不一致 (n)	陽性的中率 (%)
RATs (稀な常染色体トリソミー)	101	0	1	3	6 (fetus)	91 ^a	6
SAs (染色体構造異常)	95	1	0	3	29 (fetus)	62 ^a	32
Complex abnormal profiles	11	0	0	0	7 ^b (mother)	4	64 ^b

IUFD, intrauterine fetal demise; n, number; NIPT, non-invasive prenatal test; PPV, positive predictive value; RAT, rare autosomal trisomy; SA, structural aberration; TOP, termination of pregnancy
 Further clinical details are provided in Tables S3–S5.
^aAlso including cases in which the NIPT findings were confirmed in the placenta or chorion villi or in the mother but not in the fetus.
^bConfirmed is defined as cases in which a maternal malignancy was present.

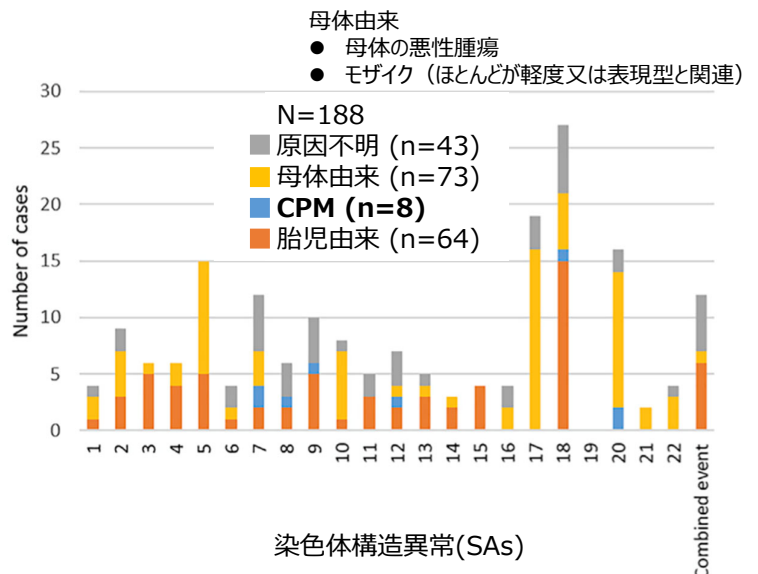
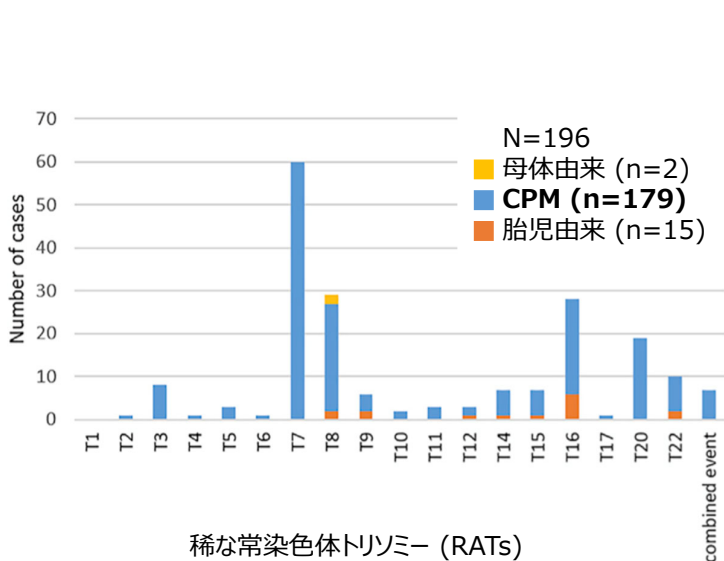
UPD
モザイク

CPMの確認/可能性
母体の上に認める変化 * 染色体によって異なる

欠失・重複、不均衡型転座など
(胎児に所見あり)

van der Meij, et al. (2019). TRIDENT-2: national implementation of genome-wide non-invasive pre-natal testing as a first-tier screening test in The Netherlands. *Am. J. Hum. Genet.* 105, 1091–1101. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.10.005>.

オランダNIPTコンソーシアムによるNIPTスクリーニング検査研究 (TRIDENT-2 study)追加の報告



van Prooyen Schuurman L, et al. (2022). Clinical impact of additional findings detected by genome-wide non-invasive prenatal testing: Follow-up results of the TRIDENT-2 study. *Am. J. Hum. Genet.* 109, 1140–1152. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.04.018>

3つのトリソミー以外を対象とするNIPT



www.nature.com/ejhg

REVIEW ARTICLE

Check for updates

Rare autosomal trisomies detected by non-invasive prenatal testing: an overview of current knowledge

Lore Lannoo¹, Khaila van Straaten², Jeroen Breckpot³, Nathalie Brison³, Luc De Catta¹, Eftychia Dimitriadou³, Eric Legius³, Hilde Peeters³, Ilse Parijs³, Olga Tsuiko³, Leen Vancoillie³, Joris Robert Vermeesch³, Griet Van Buggenhout³, Kris Van Den Bogaert³, Kristel Van Calsteren¹ and Koenraad Devriendt³

© The Author(s), under exclusive licence to European Society of Human Genetics 2022

NIPTで検出される3つ以外の稀なトリソミー陽性の結果の対応にはまだ十分な情報がない

第31回臨床細胞遺伝学セミナー 佐村修先生講義資料より

出生前検査認証制度等運営委員会の発足

出生前検査認証制度等
運営委員会

医療関係者・自治体関係者の皆さま > お問い合わせ >

お腹の赤ちゃんの病気とは >

お腹の赤ちゃんが病気になる理由 >

お腹の赤ちゃんの検査の種類 +

検査を受けた人の声 受けなかった人の声 >

出生前検査について相談できる場所 >

子ども・本人・家族のくらしと福祉サポート >

一緒に考えよう、
お腹の赤ちゃんの検査

出生前検査認証制度等広報啓発事業のサイト



妊娠中の検査に関する情報サイト

妊娠中の検査や、受けられる支援について、あなたの“知りたい！”にこたえる

このサイトでは、NIPT（非侵襲性出生前遺伝学的検査）などの出生前検査や医療機関情報に加え、妊娠中や出産後に役立つさまざまな情報をお知らせしています。

サイトの制作・運営は、こども家庭庁委託事業として行われています。

<https://prenatal.cfa.go.jp>

「出生前コンサルト小児科医」 日本小児科学会認証制度

- 連携施設の求めに応じて出生前診断の対象疾患に関する情報提供を直接あるいは間接的に行う
- 連携施設において、妊婦がNIPTを受けるかどうかの妊婦の意思決定過程で希望があれば、小児医療の専門家として意思決定における支援を行う
- 説明の際には、日本産科婦人科学会、日本小児科学会、日本人類遺伝学会が合同して承認された説明資料を渡して十分に説明する
- 連携施設において、妊婦が産婦人科医師を介さず直接に、連携する小児科専門医と面接することができる機会を保障するために、連携する小児科専門医の氏名と連絡先が必ず妊婦に伝えられるようにする
- 施設外でも小児科医による相談対応窓口があることについて、妊婦に対して情報提供を行う

Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: A graphical presentation

Kasper Gadsbøl, Olav B. Petersen, Vincent Gatinos, Heather Strange, Bo Jacobsson, Ronald Wapner, Joris R. Vermeesch, The NIPT-map Study Group, Ida Vogel

First published: 16 March 2020 | <https://doi.org/10.1111/aogs.13841> | Citations: 155



ベルギーではNIPTは全額保険償還されている

Genetics in Medicine

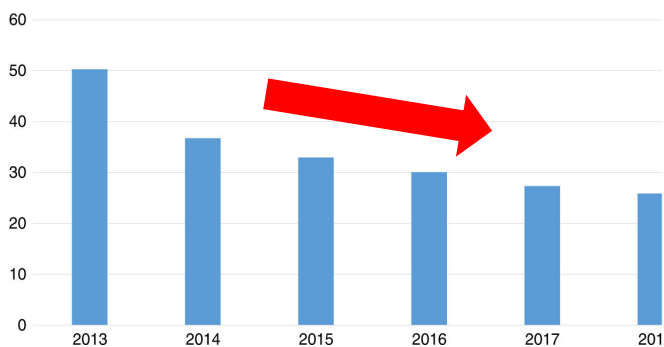
www.nature.com/gim

Check for updates

ARTICLE

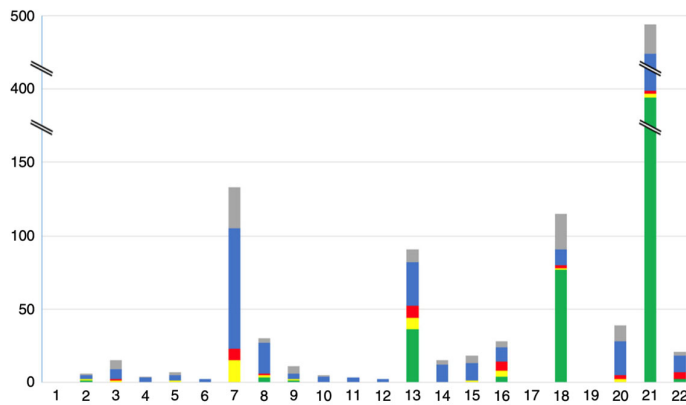
Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening

Genetics in Medicine (2021) 23:1137-1142



侵襲的検査が52%減少した

緑 真の陽性



21トリソミーの出生率0.06% → 0.04%へ減少

CBSN: ON ASSIGNMENT

"What kind of society do you want to live in?": Inside the country where Down syndrome is disappearing

By Julian Quiñones, Anijeta Lajka
Updated on: August 15, 2017 / 2:17 AM EDT / CBS News



☰ CBS NEWS 🔍



2023年5月

アイスランド 妊娠時スクリーニング率80%
ほぼ100%が墮胎

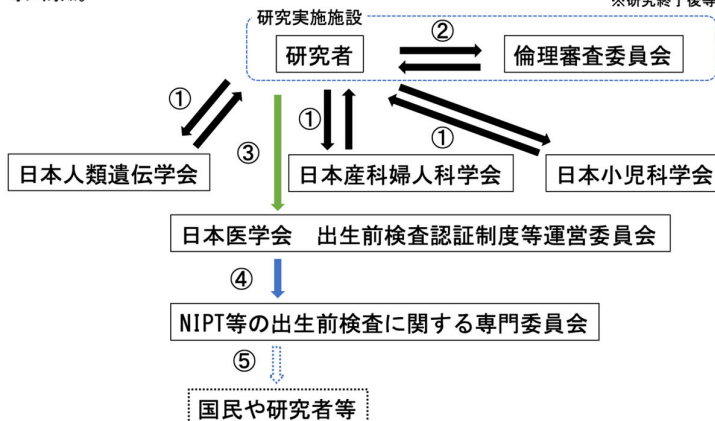
NIPT臨床研究の実施体制

NIPTの臨床研究の実施に係る透明性の確保等に関するスキーム（イメージ）

別添

- ① 研究実施施設の倫理審査に先んじて、研究者は、研究計画等に対する意見を各学会に求め、各学会は、研究内容や倫理審査委員会の構成等について確認し、意見書を返す。
- ② 研究者は意見書を踏まえた必要な対応を行い、その後、研究実施施設の倫理審査委員会において審査。
- ③ 研究者は、研究実施施設の長の許可を得た臨床研究を日本医学会出生前検査認証制度等運営委員会へ報告※。
- ④ 日本医学会出生前検査認証制度等運営委員会は、NIPT等の出生前検査に関する専門委員会へ報告※。
- ⑤ 得られた知見・課題等について、必要に応じて検討を行い、臨床研究の意義やその結果について、国民や研究者等に周知。

※研究終了後等、適切な段階においても報告



全染色体NIPTを契機に児の不均衡型転座を診断した症例

妊娠分娩歴：G5P1

IVF-ETにて妊娠成立。

NIPT実施施設を調べ、無認可クリニックにたどり着いた。

妊娠10週：全染色体NIPTを受検し、結果は14トリソミー陽性

結果はWeb上で報告

妊娠11週：精密超音波検査で13, 18, 21トリソミーは否定的

妊娠13週：GC目的で当院GC外来を紹介受診

妊娠16週：羊水染色体検査

14番染色体を含む不均衡型相互転座 [46,XX,der(10)t(10;14)(q25;q24)] を認めた

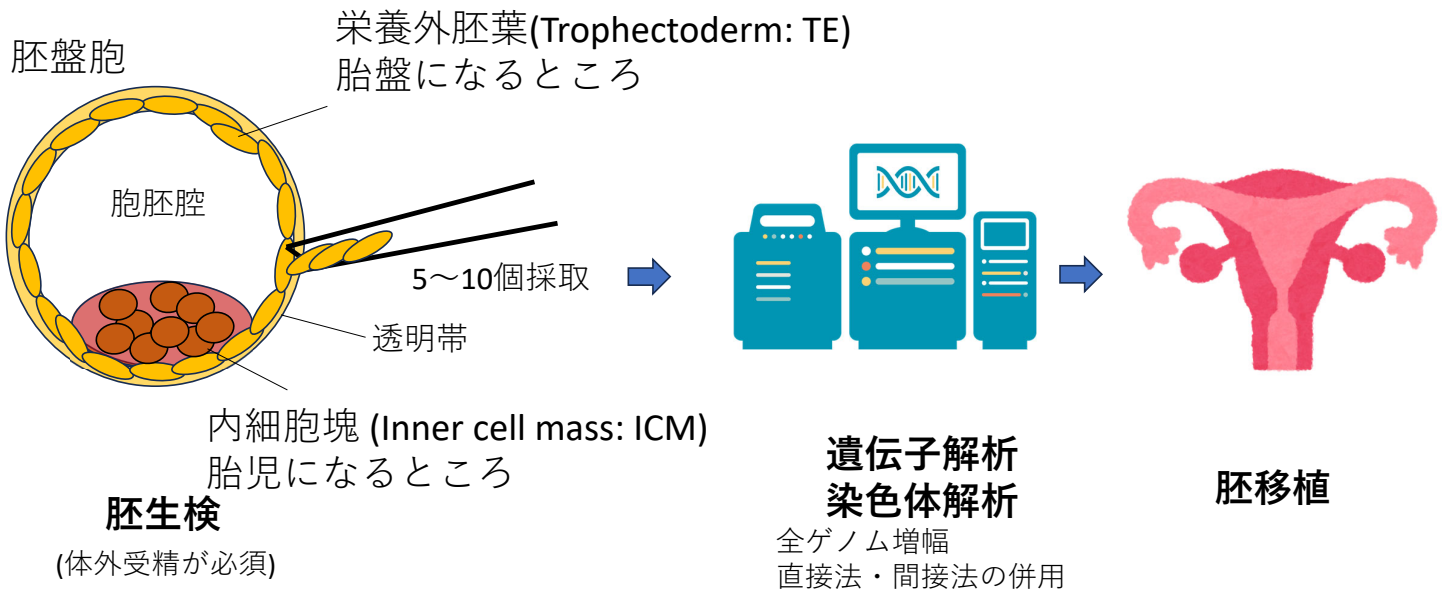
妊娠19週：胎児エコーにて形態異常（脳梁欠損、脳室拡大、小脳形成不全）

詳細は、福岡産科婦人科学会紙に掲載予定

小括 出生前遺伝学的検査

- 出生前遺伝学的検査の目的は、ハイリスク妊婦、不安のある妊婦に対する心理的・医学的支援であり、先天異常児のスクリーニングを目的としていない。
- 現在のNIPTの対象疾患は13, 18, 21トリソミーであるが、技術的には全染色体、全ゲノム上の疾患等の分析も可能となりつつある。
- 網羅的なNIPTの分析的妥当性や臨床的妥当性は確立されていない。新たな検査法や検査対象疾患の拡大については臨床研究などの形で評価し、臨床応用には慎重な対応が必要である。

着床前遺伝学的検査とは Preimplantation Genetic Testing: PGT



PGTの種類

- **PGT-A (aneuploidy)**

染色体の数的変化の有無を見る

対象 反復する体外受精移植不成功、反復する流死産の既往(不育症)

- **PGT-SR (structural rearrangements)**

染色体の構造的変化(不均衡型転座など)の有無をみる

対象 夫婦いずれかの染色体構造異常が確認されている夫婦

「不妊症および不育症を対象とした着床前遺伝学的検査に関する見解」

生殖医療の側面

- **PGT-M (Monogenic)**

疾患原因となる遺伝子の変化の存在の有無をみる

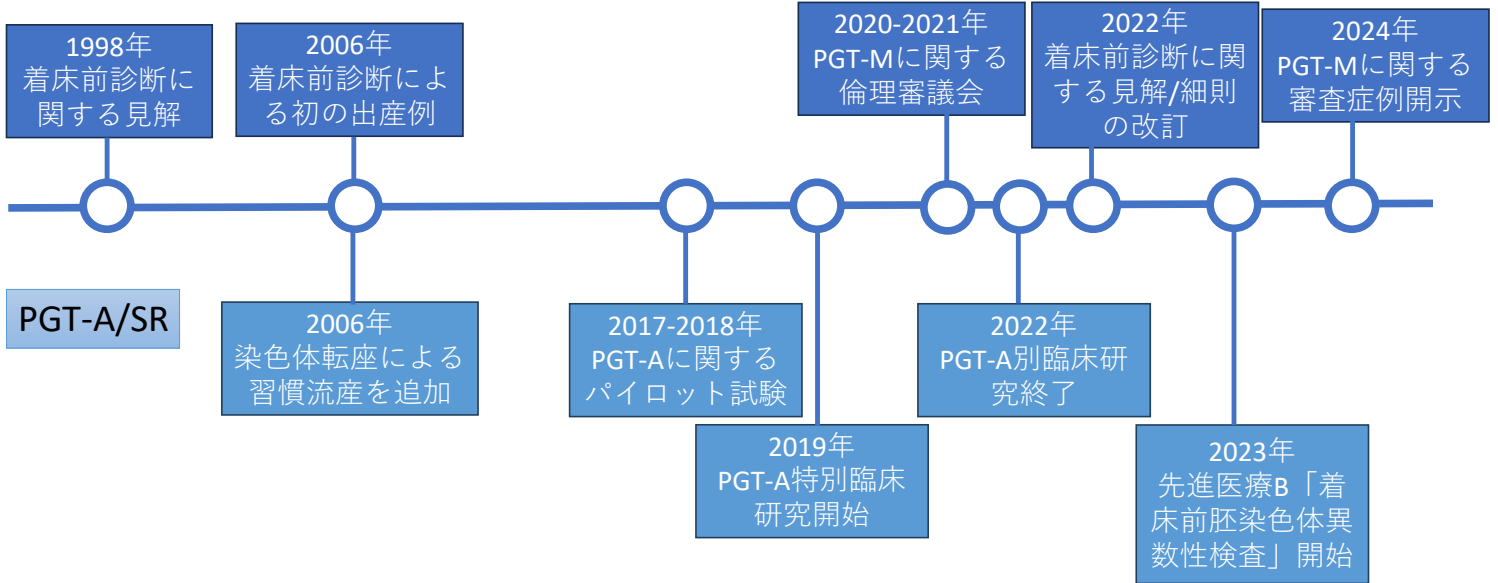
対象 重篤な単一遺伝子疾患を有する児が出生する可能性がある夫婦

「重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査に関する見解」

遺伝医療の側面

日本におけるPGTの歴史

PGT-M



PGT-A/SR

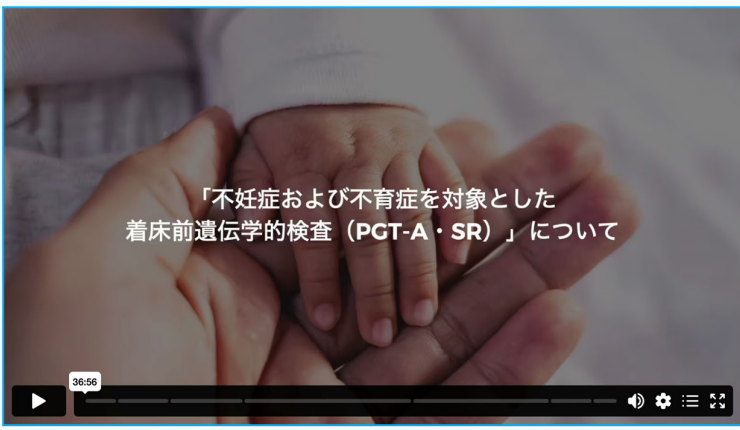
2006年
染色体転座による
習慣流産を追加

2017-2018年
PGT-Aに関する
パイロット試験

2019年
PGT-A特別臨床
研究開始

2022年
PGT-A別臨床研
究終了

2023年
先進医療B「着
床前胚染色体異
数性検査」開始



母体年齢と異数性胚

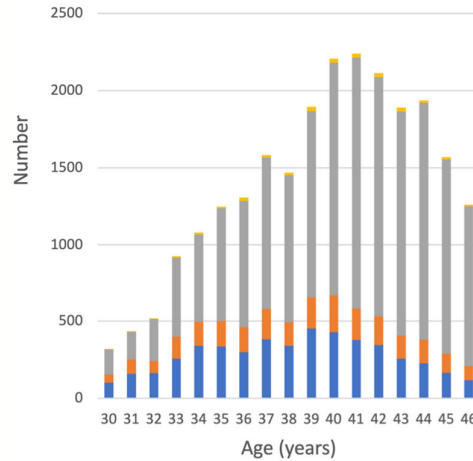
> *Reprod Med Biol.* 2023 May 31;22(1):e12518. doi: 10.1002/rmb2.12518.
eCollection 2023 Jan-Dec.

Preimplantation genetic testing for aneuploidy and chromosomal structural rearrangement: A summary of a nationwide study by the Japan Society of Obstetrics and Gynecology

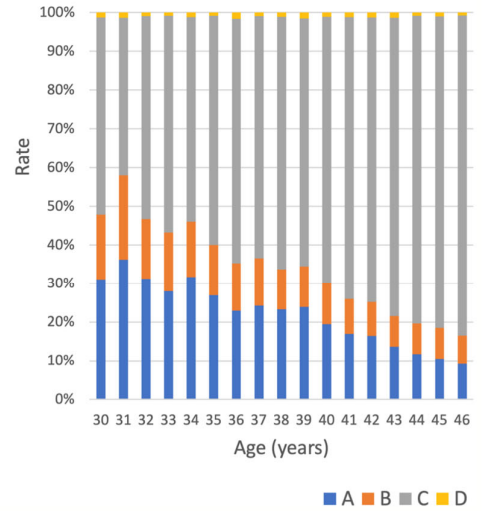
Takeshi Iwasa¹, Akira Kuwahara^{1,2}, Toshiyuki Takeshita^{3,4}, Yuka Taniguchi¹, Mikio Mikami⁵, Minoru Irahara¹

- A: 正倍数性胚
- B: モザイク胚
- C: 異数性胚
- D: 判定不能

Number of embryos in each category



Rate of embryos in each category



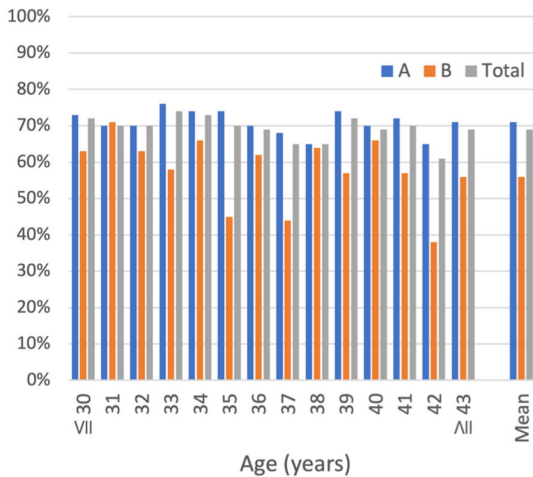
母体年齢と異数性胚

> *Reprod Med Biol.* 2023 May 31;22(1):e12518. doi: 10.1002/rmb2.12518.
eCollection 2023 Jan-Dec.

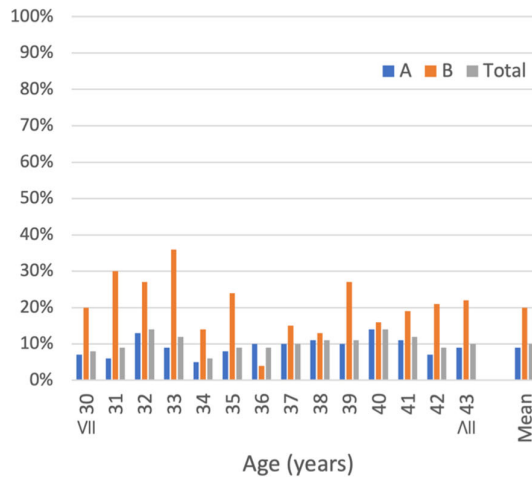
Preimplantation genetic testing for aneuploidy and chromosomal structural rearrangement: A summary of a nationwide study by the Japan Society of Obstetrics and Gynecology

Takeshi Iwasa¹, Akira Kuwahara^{1,2}, Toshiyuki Takeshita^{3,4}, Yuka Taniguchi¹, Mikio Mikami⁵, Minoru Irahara¹

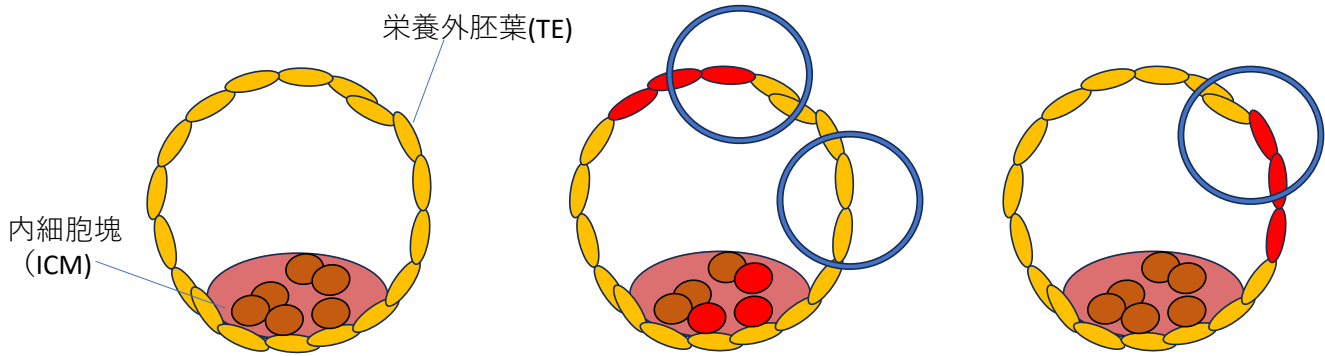
Clinical pregnancy rate per ET



Miscarriage rate per pregnancy



モザイク胚



- ◆ モザイク胚は受精後早期の体細胞分裂の分配エラーに起因する。
- ◆ 人為的な要因(培養条件、生検技術、NGS解析等)でも生じる。
- ◆ 検査を行うのは栄養外胚葉(胎盤)のため、内細胞塊(ICM, 胎児)の結果は一致しないことがある

モザイク胚を移植した場合は、モザイク率、胎児超音波検査所見等を含め出生前遺伝学的検査の必要性を遺伝カウンセリングのなかで検討していく

PGT-M審査結果の公表が行われた

朝日新聞
DIGITAL



2024年8月28日

重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査 (PGT-M)
2023年 症例審査結果報告書

審査症例：72例

疾患名	MIM	症例数	疾患名	MIM	症例数
筋強直性ジストロフィー1型	#160900	13	Sengers 症候群	#212350	1
Duchenne 型筋ジストロフィー	#310200	7	先天性赤血球形異常性貧血 I 型	#224120	1
X 連鎖性ミオチューブラーミオパチー	#310400	5	Tay-Sachs 病	#272800	1
福山型先天性筋ジストロフィー	#253800	3	糖尿病 1b 型	#232220	1
Gaucher 病 2 型	#230900	2	ネイルパテラ症候群	#161200	1
短肋骨多指症候群 (SRTD3)	#613091	2	PNKP 異常症	#613402	1
ADAM17 欠損症	#614328	1	PLDI 異常症	#212093	1
α サラセミア	#604131	1	Vici 症候群	#242840	1
ENPP1 異常症	#208000 #613312	1	Fanconi 貧血 (Wilms 腫瘍)	#605724	1
ABCA3 欠乏症	#610921	1	Hoyeraal-Hreidarsson 症候群	#305000	1
X 連鎖性 Alport 症候群	#301050	1	Holt-Oram 症候群	#142900	1
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	#311250	1	Marfan 症候群	#154700	1



PGT-M

2023年 審査計72件、承認58件、不承認 3 件、取り下げ2件、審査継続9件

PGT-Mの新見解における重篤性の定義

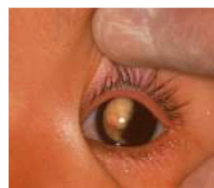
1998年 日本産科婦人科学会

「成人に達する以前に日常生活を著しく損なう状態あるいは生命が危ぶまれる状態」

2022年1月見解改訂

「**原則**、成人に達する以前に日常生活を著しく損なう状態が出現したり、生命の生存が危ぶまれる状況になる疾患で、**現時点でそれを回避するために有効な治療法がないか、あるいは高度かつ侵襲度の高い治療を行う必要のある状態**」

網膜芽細胞腫 Retinoblastoma (Rb)



- 網膜に発生する悪性腫瘍
- 乳幼児に多く、出生児17,000人に1人
- 片側性は1割、両側性のほぼすべてが遺伝性
- 原因遺伝子 **RB1** (常染色体顕性遺伝)
- 将来二次がん(肉腫等)を発症することがある

PGT-M承認までの経緯

2018年3月 遺伝性Rbについて初めてPGT-M申請→非承認

2020年1月 PGT-Mに関する倫理審議会開催

2022年1月 PGTに関する見解/細則の改訂

2022年12月 遺伝性RbのPGT-M再申請

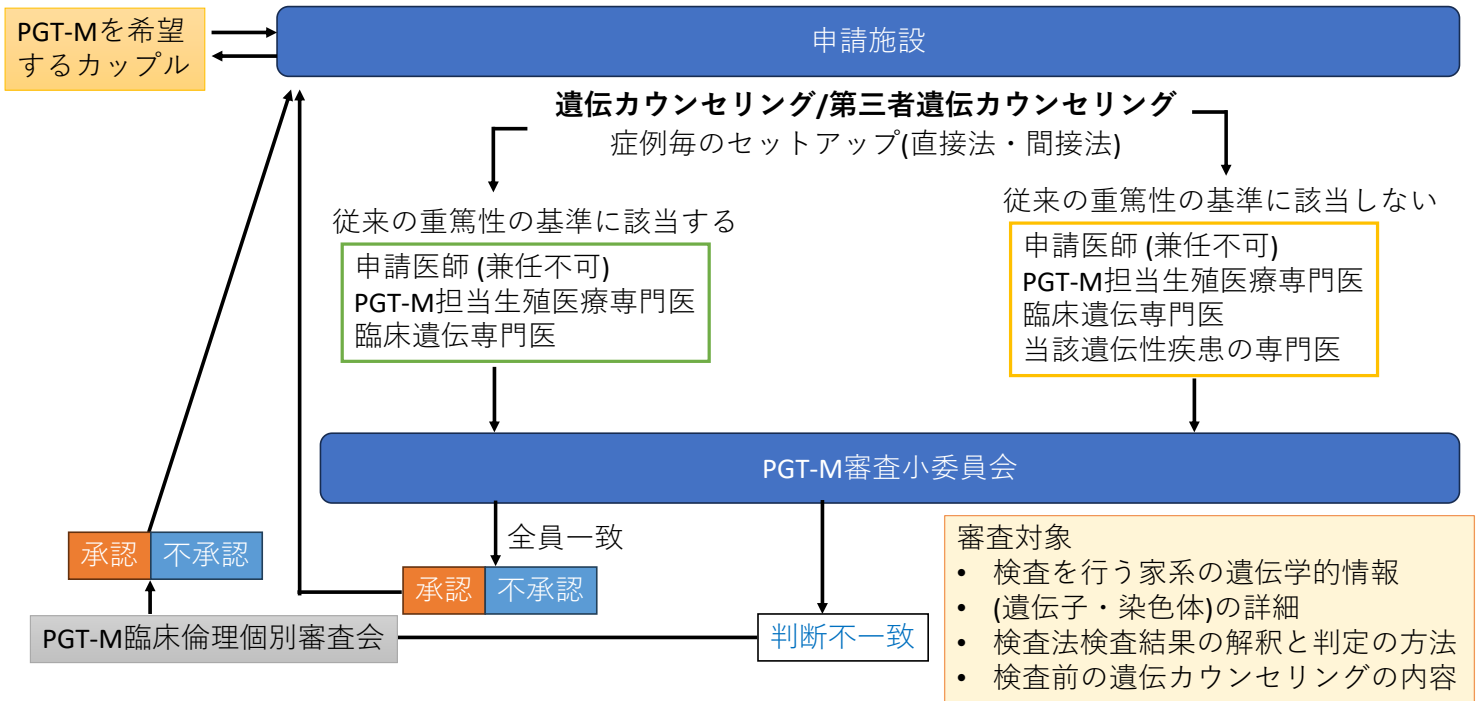
2023年10月 PGT-M承認 遺伝性腫瘍として初の承認

「着床前」対象目のがん検討
日産婦審査へ命の病気が拡大
遺伝性がんの検査は、着床前の胚に遺伝子検査を行うことで、将来の発症リスクを事前に把握できる。しかし、検査の結果によっては、胚の選択や凍結が必要となる。倫理的な課題も残る。

選別「拍車懸念も」
遺伝性がんの検査は、着床前の胚に遺伝子検査を行うことで、将来の発症リスクを事前に把握できる。しかし、検査の結果によっては、胚の選択や凍結が必要となる。倫理的な課題も残る。

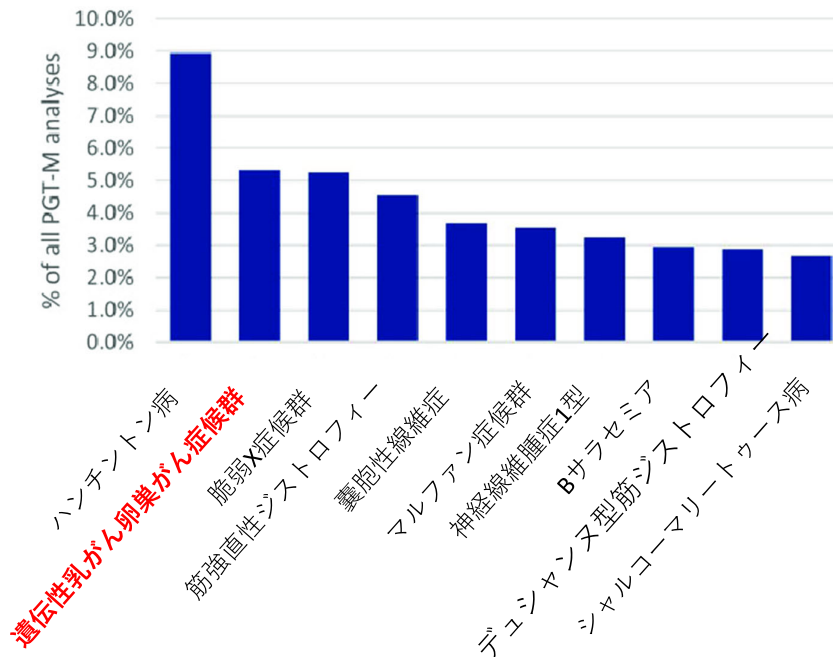
着床前診断の流れ
①体外受精
②精子と卵子を融合させ、受精卵を形成
③受精卵の一部の細胞を採取
④採取した細胞を遺伝子検査
⑤検査結果に基づいて、胚の選択や凍結を行う

PGT-Mの申請・審査の流れ



海外におけるPGT-Mの状況

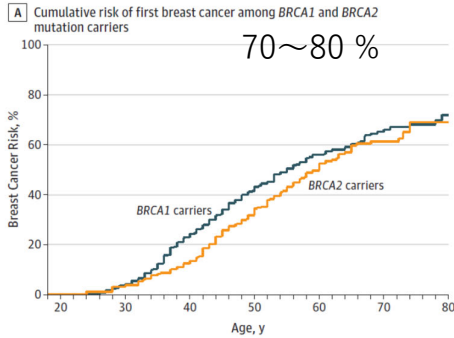
ESHRE PGT Consortium data collection XXI: PGT analyses in 2018



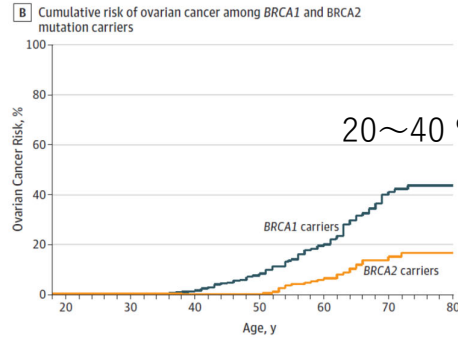
遺伝性乳癌卵巣癌症候群 Hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC)

遺伝子：*BRCA1*, *BRCA2*

遺伝形式：常染色体顕性遺伝形式、不完全浸透(100%発症するわけではない)



乳癌
一般の生涯罹患率：9%

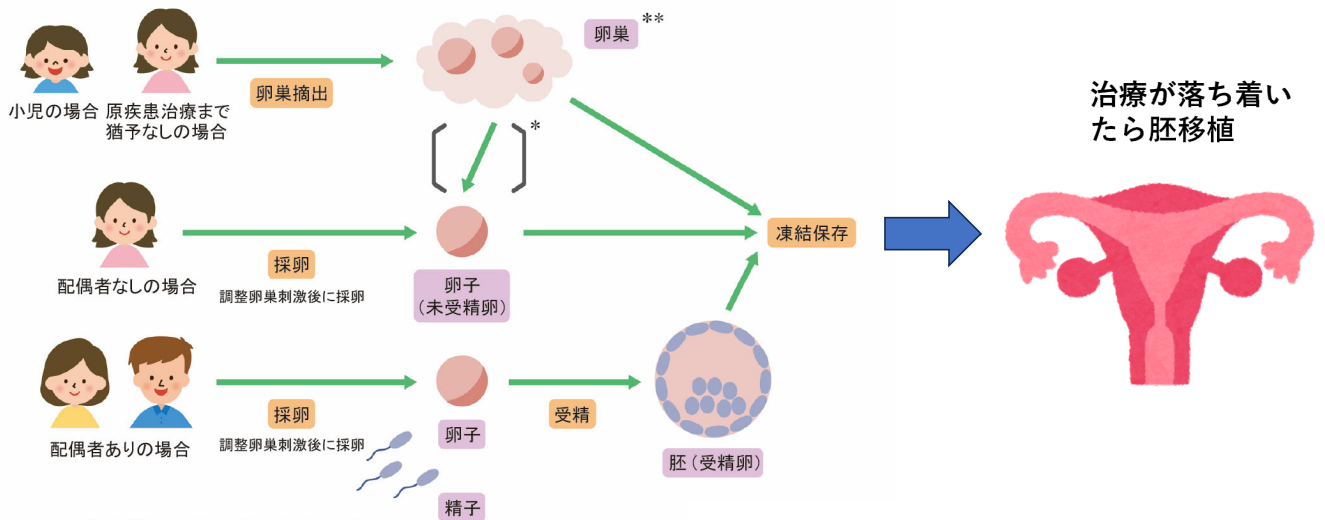


卵巣癌
一般の生涯罹患率：1%

Kuchenbaecker KB et al. JAMA 317: 2402-2416, 2017

がんゲノム医療コーディネーター研修会20190323「遺伝医学・遺伝性腫瘍」より引用・編集

女性の妊孕性温存療法の概要



*：卵巣と卵子を同時に採取することもある。
**：卵巣凍結は試験的方法として行われている。
出典 日本がん・生殖医療学会HP一部改変

一般社団法人
日本がん・生殖医療学会
Japan Society for Fertility Preservation (JSFP)

2025.2.22-23 於大阪

9:45 ~ 10:30
遺伝性腫瘍セッション
10:00 「遺伝性腫瘍患者は着床前遺伝学的検査 (PGT-M) を必要としているか?」
[座長] 中岡 義晴、片桐 由起子 [演者] 小西 晴久、鹿嶋 見奈、土井 悟

メディカルツーリズム

医療や健康サービスを受けるために海外へ渡航すること



PGT-M、PGT-Pの可能な国で検査を実施

治療薬の開発も進んでいる

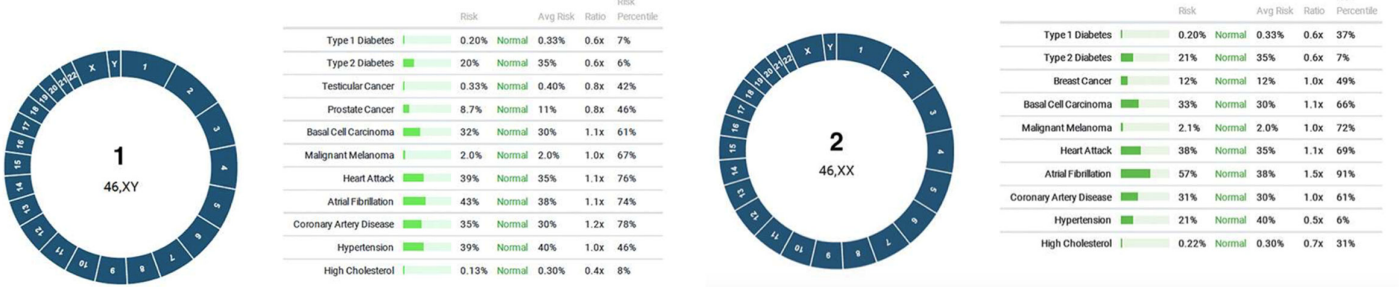
- Duchenne型筋ジストロフィー
エクソンスキップ療法(ビルテプソ)、遺伝子治療(エレビディス)
- 脊髄性筋萎縮症 (SMA) アンチセンス核酸(スピラザ)、遺伝子治療(ゾルゲンスマ)
- ムコ多糖症II型 酵素補充療法(イズカーゴ)、造血幹細胞移植
- 福山型筋ジストロフィー
(成人発症) アンチセンス核酸 (研究段階)
- 筋萎縮性側索硬化症(ALS) アンチセンス核酸(ウレフネルセン、トフェルセン)
- トランスサイレチン型アミロイドーシス アンチセンス核酸(パチシラン、ブトリシラン)

日本未承認薬も含む

PGT-Mの規制について単一学会が行うのではなく、
公的プラットフォームの構築が求められている
日本学術会議 (2023)

PGT-P (polygenic)

多遺伝子リスクスコア Polygenic Risk Score (PRS)により胚に優先順位を決める



- ◆ 多因子遺伝性疾患を対象
 - 生活習慣病 (1型糖尿病、2型糖尿病、高血圧症)
 - 悪性腫瘍 (精巣腫瘍、前立腺がん、乳がん等)
- ◆ 技術的には可能
- ◆ 精度はまだ不十分 (環境因子もある)
- ◆ 倫理的問題
 - よりよい能力や体質の選択：エンハンスメント、デザイナーズベビー

PGT-M

メリット



デメリット

- 遺伝性疾患を子孫に受け継がせない
- 親の心理的負担軽減
- 人工妊娠中絶を避けられる
- 医療経済的メリット
- Sexual and Reproductive Health and Rights (SRHR)の尊重

- PGT-Mの精度、安全性が不確実 (誤診がありうる)
- 自然妊娠可能な女性にも体外受精の侵襲を負わせる
- 浸透率や表現度が異なる疾患の発症予測は困難
- 治療法が開発される疾患も対象となる
- 際限なく広がっていく可能性 「すべり坂」理論
- 差別の助長、人間の尊厳を脅かす可能性
- 胎児の生存権、命の選択(胚の選択)
- 商業主義、格差の助長
- エンハンスメント(例：丈夫な体、頭脳明晰、容姿端麗 etc.)

小括

- PGTは生殖補助医療を必要とする。
- PGT-A/SRは妊娠率の向上を目的とし、PGT-Mは重篤な遺伝性疾患(単一遺伝子異常)の有無の診断を目的としている。
- 重篤性の定義が変更され、今後対象疾患が拡大する可能性がある。
- PGT-Mの審査は症例毎であり、同じ疾患でも判断が異なる場合がある。
- PGT-Mの適切な運用を行うために公的プラットフォームの設置が求められている。

拡大保因者検査 Expanded Carrier Screening : ECD

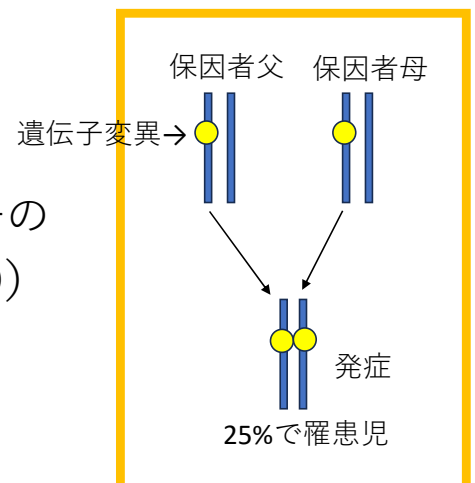
出生前診断も着床前診断も罹患児が生まれてからの対応

- 罹患児の遺伝子診断→両親の保因者診断

カップルの保因者診断をしておけば、胎児が罹患リスクがあるかどうか事前にわかる

- 特定のコミュニティで実際に行われている
- Tay-Sachs病、サラセミアなど

- エクソームやパネル検査で複数の疾患遺伝子の保因者状態を知る → 拡大保因者検査 (ECD)
 - 出生前診断、着床前診断に用いる
 - パートナー選びに利用



常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式

ゲノム編集 Genome Editing

2019年4月17日 毎日新聞

ゲノム編集の双子誕生か 中国、受精卵改変と報道

2018.11.26 18:44 | 国際 | 中国・台湾



「世界初のゲノム編集赤ちゃん」の正当性主張 中国科学者

2018年11月29日



者が、遺伝子を自在に改変できる技術を用いて、その月、双子の女の子が誕生したと主張し、通信が26日、報じた。事実であれば、計画したとされる遺伝子を人為的に改変した人が生まれた初の報告例となる。

技術を用いて、その月、双子の女の子が誕生したと主張し、通信が26日、報じた。事実であれば、計画したとされる遺伝子を人為的に改変した人が生まれた初の報告例となる。

受精卵改変 研究容認へ

「核置換」解禁も視野

ヒト受精卵ゲノム編集の海外の基礎研究動向

国の研究機関	研究内容
中国	遺伝子編集技術を用いた受精卵の改変
米国	受精卵の改変による遺伝子疾患の治療
英国	受精卵の改変による遺伝子疾患の治療
スペイン	受精卵の改変による遺伝子疾患の治療

ヒト受精卵ゲノム編集で遺伝子疾患の仕組み解明に役立つ可能性がある

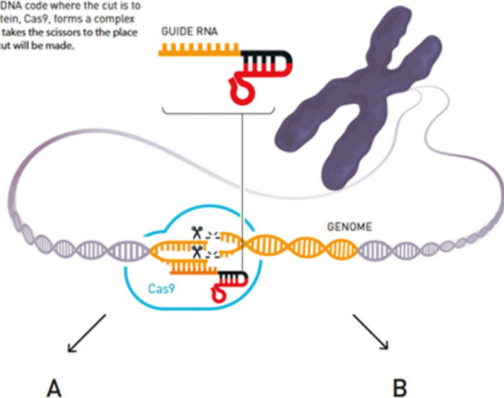
ヒト受精卵ゲノム編集の海外の基礎研究動向

ヒト受精卵ゲノム編集の海外の基礎研究動向

ゲノム編集 Genome Editing

The CRISPR/Cas9 genetic scissors

When researchers are going to edit a genome using the genetic scissors, they artificially construct a guide RNA, which matches the DNA code where the cut is to be made. The scissor protein, Cas9, forms a complex with the guide RNA, which takes the scissors to the place in the genome where the cut will be made.



Researchers can allow the cell itself to repair the cut in the DNA. In most cases, this leads to the gene's function being turned off.

If the researchers want to insert, repair or edit a gene, they can specially design a small DNA template for this. The cell will use the template when it repairs the cut in the genome, so the code in the genome is changed.

NOBELPRISET I KEMI 2020
THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY 2020

KUNGL. VETENSKAPS-AKADEMIEN
THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

Emmanuelle Charpentier
Born in France, 1968
Max Planck Unit for the Science of Pathogens, Germany

Jennifer A. Doudna
Born in the USA, 1964
University of California, Berkeley, USA
Howard Hughes Medical Institute

#nobelprize

CRISPR-Cas9 の登場によって、任意の位置へ正確にDNA断片を送り込むことが可能となった（安価、簡便）

病気の原因となる遺伝子の破壊
病気の原因となる遺伝子変異の修正

「クリスパー・キャス9」の仕組みの模式図の一部（ノーベル財団／スウェーデン王立科学アカデミー提供）

遺伝医療と生命倫理

優生学(Eugenics)

1883年『人間の能力とその発達の研究』
一般の生物と同様に人間の優良な血統をすみやかに増やす
諸要因を研究する学問的立場

アメリカ合衆国 「断種法」
ドイツ 「ナチス大量虐殺」

<https://www.darwinproject.ac.uk/francis-galton>

遺伝カウンセリングの歴史

1869	Francis Galtonが優生学を提唱	1960年代	本邦に <u>遺伝カウンセリング</u> の概念が伝わる
1907	アメリカ合衆国 断種法 制定	1970-80年代	「 <u>遺伝相談</u> 」という名称で主に家系分析や遺伝情報の提供が中心
1933	ナチス・ドイツによる遺伝病子孫予防法 制定 第一次世界大戦から第二次世界大戦中にかけて、特定の民族、障害を持つ人、遺伝性疾患の患者などが遺伝的に劣っているとみなされ、国家主導で強制断種や大量殺戮された。	1998	遺伝相談や遺伝医療システムの構築と運用に関する研究」(古山班)
1947年	Sheldon C. Reedが初めて " <u>Genetic Counseling</u> " を提唱	2002	医師を対象 <u>臨床遺伝専門医</u>
		2005	非医師を対象 <u>認定遺伝カウンセラー</u>
		2011	「 <u>遺伝カウンセリング</u> 」の定義
		2017	<u>遺伝看護専門看護師</u>

遺伝カウンセリングとは

「疾患の遺伝的関与について、その医学的影響、心理的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである」

米国遺伝カウンセラー学会



遺伝情報の特徴

- ◆ 不変性：遺伝情報は生涯変わらない
- ◆ 予測性：将来の発症等を予測できる可能性がある
- ◆ 共有性：血縁者間で共有される部分がある
- ◆ 曖昧性：遺伝情報はあいまいで不確実な部分がある

知る権利 vs. 知らないでいる権利

ゲノム情報に基づく差別禁止に関する制度(日本)

良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律(令和5年6月)

ゲノム医療法が成立 ゲノム情報の保護や差別防止など図る

政治 | 速報

毎日新聞 | 2023/6/9 14:36 (最終更新 6/12 05:10) | 有料記事 | 903文字

ゲノム医療法の主な内容

目的	ゲノム医療を安心して受けられるための施策を推進
基本的施策	■ 研究開発の推進・助成
	■ 患者相談支援体制の整備
	■ 生命倫理の指針策定
	■ ゲノム情報取り扱いの指針策定
	■ 不当な差別への対応
	■ 専門的知識や技術を持つ人材の確保

ゲノム医療法の主な内容

遺伝情報に基づくゲノム医療の推進や差別防止を掲げる議員立法のゲノム医療法が9日、参院本会議で与野党の賛成多数で可決、成立した。医療現場で個人のゲノム情報を活用した診断や治療が進む中、患者団体や研究者らから差別や社会的不利益を防ぐ法整備を求める声が強まっていた。今後、ゲノム情報の保護や差別を防ぐ実効性ある施策が求められる。

法整備は進められているが、技術革新には追いついていない

医療倫理の四原則

◆自律尊重原則

自律的な患者の意思決定を尊重せよ

「できるから調べる」は希望？

◆無危害原則

患者に危害を及ぼすのを避けよ

胎児、胚に対する危害は？

◆善行原則

患者に利益をもたらせ

調べていない病気はわからない
遺伝情報の曖昧性
偽陰性、偽陽性

◆正義原則

利益と負担を公平に配分せよ

身体的負担(女性)、経済的負担
社会全体の影響、子孫への影響

最後に

- 診断技術の向上、社会情勢の変化より、出生前遺伝学的検査、着床前遺伝学的検査の適応は拡大する可能性がある。
- 一方で、このような革新的科学技術の応用は、常に倫理的問題を孕んでいる。治療法の開発、社会福祉の充実、差別の禁止、**Sexual Reproductive health / Rights**などといった多くの側面からの議論が必要である。
- 遺伝的課題の解決には、遺伝教育、啓発や遺伝的課題を取り扱う人材育成(臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー)が重要である。

ご清聴ありがとうございました。
今回の資料のご希望はtaura.yumiko.312@m.kyushu-u.ac.jpまで