

P2-44-7 母体血胎児染色体検査 (NIPT) は羊水検査などの侵襲的検査にとって代わるのか?—NIPT 実施施設における検査開始前後の羊水検査件数についての検討—

大阪市立総合医療センター

中村博昭, 札幌 恵, 工藤貴子, 西沢美奈子, 三田育子, 西本幸代, 梶谷耕二, 田中和東, 中本 収

【目的】2013年4月より開始された母体血胎児出生前検査 (NIPT) は, 陽性的中率が高く, 陰性的中率が99.9%以上であることから, 侵襲的検査の減少の可能性が示唆されている. しかしNIPTについては十分な遺伝カウンセリングに加えて, 陽性であっても羊水検査などの侵襲的検査による確認を要する. また3種類の常染色体トリソミー以外の染色体異常についても不明である. そこで, 当院で従来より行ってきた羊水検査が, NIPTを開始したことによる影響について検討を行った. 【方法】2012年1月から2013年9月までに当院で羊水検査を受けた547例について, NIPT開始(2013年4月)前後に分けて, 羊水検査件数の推移, 羊水検査を希望した理由, 及び染色体異常結果の内訳について, 後方視的に検討した. 【成績】1. 月別平均の羊水検査件数は, NIPT開始前の27.0件に対し, NIPT開始後は26.2件とほとんど変化を認めなかった. 2. NIPT開始後に羊水検査を受けた154例の理由について, 最も多いものは「高齢妊娠」で57.3%であるが, 次に「NIPTを希望して受診したが, 遺伝カウンセリングを受けて羊水検査に変更」が10.2%であった. 3. 調査期間内の羊水検査で, 23例の染色体異常の結果を得たが, うちNIPTの対象となる13, 18, 21トリソミーは16例(69.6%)にとどまり, 他の異常はNIPTでは判明せず, かつ慎重な遺伝カウンセリングを要するものであった. 【結論】NIPTはマスコミなどで「新型出生前診断」として, クローズアップされている. しかし非確定検査であることや, 一部の染色体異常しかわからないこと, 費用の高さなどの理由で, 侵襲的だが確定検査である羊水検査を受ける妊婦が依然多いことが示唆された.

P2-44-8 NIPT 陽性例に対する遺伝カウンセリングの検討

昭和太

四元淳子, 宮上景子, 白土なほ子, 濱田尚子, 松岡 隆, 市塚清健, 関沢明彦

【目的】母体血を用いたNIPTの臨床研究が2013年4月に開始された. 我々はMPS法を用いた検査を行っているが, 当院の陽性例は3.8%と従来の報告に比し高率で確認されている. 我々はその要因を分析し, 陽性例に対する遺伝カウンセリングの在り方を検討した. 【方法】2013年4-9月に当院でNIPTを受検し結果が判明した妊婦335例の対し解析した. 全ての陽性例に対し絨毛・羊水検査が施行され, 確定診断を行った. また, 陽性例となった妊婦の遺伝カウンセリング内容を分析した. 当研究は本学倫理委員会の承認を得て行われた. 【成績】陽性13件, 陰性315件, 判定保留3件で, 判定保留は再採血後全てが陰性例と確認された. 陽性例の内訳は, ダウン症5例, 18トリソミー7例, 13トリソミー1例で, 全てが高年妊娠を理由としたものであったが, 平均年齢は38.5歳であった. また, 陽性例に顕微授精例が多かった. NIPT陽性例の確定診断結果は, ダウン症陽性例全てがダウン症, 18トリソミーは1/7で偽陽性, 13トリソミー1例はモザイクという結果であった. 遺伝カウンセリング内容を分析した結果, 陽性者は大きな心理的影響を受けていることが示された. 【結論】米国Sequenom社が2012年に検査実施した約60,000人の解析によると, 陽性の割合は2.9%, 国内4-6月では1.9%であった. 当院では, よりハイリスク群に対しNIPTが施行されていることが示唆されたが, 国内の平均年齢(38.3)との差は認めず, 年齢因子以外の顕微授精など他の要因による影響が示唆された. また, 偽陽性となった症例には, 稀なモザイク例も含まれ, 慎重な遺伝カウンセリングの必要性が確認された. さらに, NIPTでいったん陽性となった場合の妊婦の心理的インパクトは強く, 事前の十分な理解が重要と考えられた.

P2-44-9 全ゲノム増幅に基づくハプロタイプ解析がもたらす高精度着床前遺伝子診断の普遍化

慶應大¹, 医療法人社団中林病院²

佐藤 卓¹, 末岡 浩¹, 佐藤健二¹, 中林 章², 水口雄貴¹, 高橋香織¹, 泉 陽子¹, 磯部まり子¹, 大澤淑子¹, 青木大輔¹, 吉村泰典¹

【目的】脊髄性筋萎縮症(SMA)では, 患者の多くにSMN1遺伝子のホモ欠失を認めるが, 欠失のない点変異例も数%存在する. 1細胞由来の稀少DNAを条件とする着床前遺伝子診断(PGD)において, この点変異は, SMN1と相同性の高いコピー遺伝子(SMN2)の存在のため, アリル特異的PCRによる従来法での解析は困難である. 全ゲノム増幅法(WGA)の導入による, 汎用性の高い新たなPGD構築を目的とした. 【方法】説明と同意後に得られたSMA患者と両親由来末梢血DNAを用いて, CAリピートで構成されるSMN近傍の複数の遺伝子多型(short tandem repeat: STR)を解析し, 患者が片親から引き継ぐ遺伝子型の組み合わせ(ハプロタイプ)を決定した. 患者・両親由来株化リンパ球をWGA増幅した後に, 末梢血DNAの検討と同様にハプロタイプ解析を実施した. WGAにはmultiple displacement amplification法を採用し, 2つの試薬(GenomiPhi: GE Healthcare と Repli-G: Qiagen)について比較した. CAリピート数解析にはPCR-GeneScan法を用いた. 【成績】当該家系のハプロタイプ解析に有用な3つのSTRを同定した. WGAにより, 1細胞からも複数のSTR解析が可能なDNA収量を得た. GenomiPhiを用いたWGAでは, 対立アリルの一方が増幅されないallele drop-out現象を45%(23/51)に認めたが, Repli-Gを用いた条件で改善を認めた(39%: 16/41). 各STRの2つのCAリピートの少なくとも一方が解析され, ほほ全ての罹患細胞でハプロタイプピングが可能であった. 【結論】PGDにおけるWGAの導入は, 遺伝子ハプロタイプピングの効果をもたらす. 直接診断の困難なSMA家系のPGDを可能とするのみならず, あらゆる疾患・遺伝子型に対する高精度な診断系の基盤となることを示した.