

着床前診断(PGT-A・PGT-SR)、および MitoScoreに関する説明書

24本の染色体の異数性と不均衡型転座の検査

異数性検査の目的

着床前検査 (PGT-A) は、体外受精 (IVF) と併用することにより、移植前に、胚の染色体の数的異常の有無を調べることを目的とする検査です。PGT-A で得られた情報は、体外受精を担当する医師や患者様にとって、どの胚を移植すべきかの判断に役立てていただけます。

通常、人の各細胞内には 23 対の染色体、すなわち合計 46 本の染色体があります。これらの染色体の半分は卵子から、他の半分は精子から受け継がれたものになります。受精卵 (または胚) が健康に育ち成長するためには、染色体の数が適正であることが欠かせません。染色体の数が過剰だったり不足していたりすることを異数性と呼びます。異数性は、ほとんどの自然流産の原因であり、出生に至った場合にも赤ちゃんに先天性欠損症や精神障害をもたらす可能性があります。異数性で最も多くみられるのは、21 番染色体が 1 本多くコピーされるといいます (ダウン症候群または 21 番トリソミーと呼ばれます)。異数性胚の発現リスクは、母体の加齢に伴って上昇します。PGT-A 検査では、染色体の過剰や不足を持つ胚を見つけ出すことができます。

PGT-A 検査は 24 本の染色体：すなわち、22 組の常染色体 (1~22 番染色体) と 2 つの性染色体 (XX ペアおよび XY ペア) を評価します。移植前に、染色体が正常 (正倍数体) な胚を特定することにより、妊娠の成功率を上げることが可能になります。

上記に加え、ミトコンドリア DNA (mtDNA) の含有量を知ることができます。これを、「MitoScore テスト」と言います。MitoScore により得られたデータから、着床の可能性がより高い正倍数体胚を知ることができます。正倍数体胚における mtDNA の含有量の上昇は低い着床能と関連しており、卵子成熟に必要なエネルギー貯蓄量の低下を暗示しているとも考えられます。ミトコンドリアの定量化法である「MitoScore」により得られた値は、正倍数体胚における標準化した mtDNA 含有量を表し、サンプル中の mtDNA の総含有量を示します。(Diez Juan A, Rubio C et al. 2015)

手順

PGT-A の手順は、5 つの主要ステップで構成されています。体外受精、胚の生検、検体の適切な処理などの 3 ステップは、患者様を担当する不妊治療クリニック様にて実施します。次に、分析および解析結果の報告の 2 ステップでは採取された検体を当社アイジェノミクス社にて、分析し、検査結果を御担当医様へ報告までを実施いたします。

体外受精 (IVF) : PGT-A 検査では、分析のため胚の細胞 (単数または複数) を必要とします。このため、体外受精のプロセスを行う必要があります。患者様ご担当の不妊治療クリニック様より、このプロセスについてアドバイスをお受けください。また施設より個別に同意書を求められる場合があります。細胞混入によるテストエラーのリスクを低減するため、ICSI(卵細胞質内精子注入法)が行われる場合があります。採卵前は、妊娠検査まで 2 週間は性交を控えることをお勧めいたします。精子は女性の体内で数日間生き残ることができ、一方で卵はすべてを採取できるわけではありません。もし自然妊娠してしまった場合、誤診につながる可能性があります。

検体採取、検体の適切な処理、輸送

検体採取、検体の適切な処理、輸送の手順は、患者様ご担当の不妊治療クリニック様にて行われます。3 日目胚または胚盤胞期胚 (5 日目、6 日目または 7 日目) の胚を使用して生検を実施します。どのタイプの生検手順を用いるかは、患者様担当の医師が判断いたします。胚生検では、不妊治療クリニック様の胚培養士が、3 日目の胚生検の場合は細胞を 1 つ取り出し (割球採取生検と呼びます)、胚盤胞期胚の胚生検の場合は複数の細胞を取り出します (栄養芽細胞生検と呼ばれます)。胚は不妊治療クリニックにて適切に保存されます。胚の生検後、生検検体である細胞は洗浄され、専用のチューブへ移されます。その後、専門宅配業者により、検体を当社アイジェノミクスのラボへ輸送します。

Title: PGT-A+PGT-SR+MitoScore+Mosaicism; Test IC Form (Japanese version)		Code/Version: JAR_L_F_PGS_001_IP_V1.1		Page 1/9
Author (Name): Toshiki Matsuoka	Authorized by (Name): Toshiki Matsuoka	Date of issue: 7/February/2020	Date of next review: 7/February/2022	

分析と結果の報告

細胞の分析は、次世代シーケンシング（NGS）の先進技術を用いてアイジェノミクス社で実施いたします。当社ラボでの分析が終了した後、患者様担当医師に検査の結果が報告されます。患者様の担当医師は、この結果を参考に、どの胚を移植するかを決定します。

MitoScore

MitoScore は、生存能と妊娠能がより高い胚を特定するため、同一の胚検体に対し実施されます。MitoScore の値は、核 DNA とミトコンドリア DNA の情報から NGS を用いて分析されます。

メリット

顕微鏡による分析では、異常な胚と正常の胚は見分けることができません。このため、外観により胚の染色体異常の評価を行うことはできません。女性の場合、若い女性に比べ、30 代後半から染色体異常のリスクが有意に高くなります。これまでに反復流産、反復着床不全、以前の妊娠で染色体異常があった女性、あるいは、精子の分析結果が正常ではなかった男性では、異常な胚の検出率がより高くなる可能性があります。染色体異常に対する PGT-A 検査の主なメリットには、着床率の向上、流産率の低下、健康な赤ちゃんを出産する可能性の向上などが挙げられます。

着床率の向上：染色体に異常がある胚の中には、着床できないものがあります。このため PGT-A 検査では、染色体的に正常な胚を移植することによって着床率を向上させます。染色体的に正常な胚で形態的にも問題なく甲乙つけがたいときに、MitoScore によって選択し移植すれば、さらに着床の可能性を高めることができるでしょう。

流産率の低減：一般集団において、臨床的妊娠全体の流産率は 20% であり、その約半数は染色体に異常があるものです。PGT-A 検査では、すべての染色体のコピーが過剰または不足、またはサイズの大きな染色体の不均衡を評価するため、染色体異常がある胚は移植されません。このため、特にハイリスク群において、PGT-A 検査により流産リスクを低減することができます。

健康な赤ちゃんを出産する可能性の向上：染色体異常を有する妊娠の中には、生まれてくる赤ちゃんに複数の深刻な障害をもつ場合がございます。この点から、PGT-A 検査を実施することにより、医師は染色体数的に移植に適した胚を特定することができ、健康な赤ちゃんを出産する可能性を拡大することが可能になります。なお、この検査では絨毛膜標本採取(CVS)や羊水穿刺で確認する内容が含まれております。

リスクと制限

1. 胚生検のリスク

PGT-A は、子孫が障害を発症するリスクを排除するものではなく、健康な妊娠の保証、流産、胎児死亡、異常のある子供の出生のリスクを排除することはできません。

現時点では、胚生検を含む PGT-A 検査その他の検査を経て生まれた赤ちゃんにおける、先天性欠損症の発現率は一般集団と同程度です。胚生検については、生検手順それ自体による胚の生存能低下のリスクが考えられます。胚生検は成長や医学的転帰に対し悪影響を及ぼさないというデータはあるものの、本技術は比較的新しく、生まれてくる赤ちゃんに対して未知の影響が出る可能性は排除できません。しかしながら、患者様の体外受精担当医師により PGT-A 検査の実施が推奨された場合には、PGT-A のメリットが胚生検に関連するリスクを上回ると医師が判断したと考えられます。

アイジェノミクス社では、胚への潜在的な損傷の責任を負いません。

2. 検体の送付準備

生検手順の後、細胞(単数または複数)を専用のチューブに移します。チューブに移す際に、検体の紛失は可能性として起こりえることであり、その場合、遺伝分析は実施できません。また、チューブに移す際に遺伝物質が劣化する可能性もあります。その場合、適切な増幅を行うことができません。いずれの場合についても PGT-A 検査の結果を得ることは不可能であり、当社アイジェノミクス社では、遺伝物質が入っていないこと、あるいはその質が悪いことについては責任を負いかねます。

Title: PGT-A+PGT-SR+MitoScore+Mosaicism; Test IC Form (Japanese version)		Code/Version: JAP_L_F_PGS_001_JP_V1.1		Page 2/9
Author (Name): Toshiki Matsuoka	Authorized by (Name): Toshiki Matsuoka	Date of issue: 7/February/2020	Date of next review: 7/February/2022	

3. 輸送

検体の輸送には必ずリスクが伴います。検体は、特殊な方法で慎重に包装されていても損傷を受けたり、破壊されたりする可能性があります。また検体の到着についても当社アイジェノミクス社の管理の及ぶ範囲を超えた天候、航空輸送に関連する問題、その他の予期せぬ技術的な理由により遅延することがあります。稀にですが、検体が不着であったり、輸送時に損傷を受けたりすることもあります。さらに、当社のラボで受領した検体が分析に不適であり、結果が得られないという可能性もあります。検体がアイジェノミクス社ラボに到着するまでは、いかなる検体に対してもアイジェノミクス社は責任を負いません。

4. 検出限界

PGT-A 検査は、異数性(全染色体の過不足)を調べる検査として開発された技術です。

また PGT-A 検査では、関与する染色体部分の長さによりますが、遺伝子欠失、重複、不均型転座などの部分異数性の検出も可能です。通常の PGT-A 検査では、15MB 以上の染色体の過剰または不足について検出します。

転座の可能性のある検体における検出限界は 6MB であり、6MB 未満の染色体の過剰または不足は検出できません。

5. PGT-A 検査の過程で検査対象とならない、その他の先天性欠損症または遺伝子的/発達上の異常

a 先天性欠損症

PGT-A 検査では、すべての潜在的先天性欠損症を検出できるわけではありません。一般集団における先天性欠損症のリスクは 3~5%とされています。これらの先天性欠損症は、遺伝的および/または非遺伝的原因によるものである可能性があります。

b 不均型構造異常

遺伝物質に不均衡がない限り、PGT-A 検査では構造異常を検出することができません。不均型構造異常の染色体異常には複数あり、その中には、平衡転座や逆位といったアイジェノミクス社が検査対象としないものが含まれますが、これらに限定されません。

c 単一遺伝子突然変異

異数性の検出を目的とした PGT-A 検査では、特定の遺伝子の分析を行わないため、鎌状赤血球貧血、嚢胞性線維症、テイサックス病など単一遺伝子突然変異を原因とする遺伝子疾患を検出することができません。ご家族の中に既知の遺伝子変異を持つ方がいらっしゃる場合は、必ず患者様の不妊治療担当医師にご相談ください。

d 片親性ダイソミー症候群(UPD)

UPD は、特定の染色体のコピー2本が、両親のうち一方の親に由来し、他方の親には由来しないという障害です。特定の染色体に関与する UPD は、特有の遺伝症候群または医学的障害、認知障害、身体障害と関係しています。アイジェノミクス社では、PGT-A 検査により UPD を検出することはできません。

e 倍数性

PGT-A 検査では、染色体全体に数的変化がみられる倍数性を検出することはできません。倍数性の原因としては、複数の精子による卵の受精(多精子受精)、二倍体卵の受精、二倍性精子による受精などが考えられます。

f その他

一部の病気は、遺伝と環境による影響を原因とする多因子性の病気である可能性があり、自閉症、総合失調症、糖尿病などのは、移植前の胚または出産前に診断する事が不可能な疾患があります。このため、妊娠期間全体を通して、超音波検査による標準的な妊娠健康診査をお勧めします。

6. モザイク

Title: PGT-A+PGT-SR+MitoScore+Mosaicism; Test IC Form (Japanese version)		Code/Version: JAP_L_F_PGS_001_JP_V1.1		Page 3/9
Author (Name): Toshiki Matsuoka	Authorized by (Name): Toshiki Matsuoka	Date of issue: 7/February/2020	Date of next review: 7/February/2022	

モザイクとは、胚の中に染色体数が異なる細胞が2種類以上存在することと定義されています。モザイク胚は染色体が正常な細胞と異数性を持つ細胞との組み合わせを含みます。モザイクは、胚発生中にランダムかつ自然に発生します。細胞分裂の過程で、染色体は均等に分配されないことがあり、異数性の染色体を有する細胞が生じます。

検出された異数性のレベルが、NGSを使用した分析の結果、30%以上70%未満の場合、胚はモザイクと見なされます。生検における異数性のレベルが30%から50%の間である場合は「low mosaic」、異数性のレベルが50%から70%の間である場合は「high mosaic」とみなされます。染色体の異数性が13、18、21、XまたはYである場合、モザイクとは報告されません。また、別の異数性染色体を持つ胚は、モザイクとしてではなく、異数性胚として報告されます。

モザイク胚の生殖成績に関する臨床情報は限られています。最新のデータでは、モザイク胚は染色体が正常な胚と比較して、着床率、妊娠継続率および健康な赤ちゃんの出産率が低いとされていますが、完全に異数体と診断された胚と比較して、妊娠につながる可能性が高いとされています。

どの胚を移植するかは、患者と医師によって決定を行います。モザイク胚の移植を希望する場合、患者様は担当医師、または遺伝カウンセラーと相談してください。モザイクのレベルは胚全体のレベルを表すものではありません。したがって、「high」または「low」レベルのモザイク胚は、異数性胚である危険性が高くなります。低いレベルのモザイク胚は、高いレベルのモザイク胚よりも健康な赤ちゃんをもたらす可能性が高いと考えられます。さらに、モザイクと診断された胚が実際にモザイクである可能性も考慮に入れる必要がありますが、染色体が正常な胚であることもあり得ます。染色体が正常な胚は妊娠に成功する可能性が高いため、優先順位を付ける必要があります。

「Normal」は、採取されたサンプルにモザイクが検出されなかったことを意味します。PGT-A検査では、胚全体のモザイクの存在を排除することはできません。正常と診断された胚でも、採取されていない他の部分に染色体異常がある可能性があります。モザイクは誤診を引き起こす可能性があります。下記の「誤診について」をご覧ください。

7. 誤診について

PGT-A検査は正確無比なものではありません。偽陰性または偽陽性の結果となる誤診のリスクが1~2%存在します。偽陰性では、実際は染色体異常があるにも関わらず、その胚の染色体数が正常であるとの結果になります。偽陽性では、実際は染色体が正常であるにも関わらず、その胚が異数性胚であるとの結果になります。

モザイク現象による誤診：

検査対象となる細胞がその胚の典型でない場合、モザイク現象が誤診の原因となる場合があります。PGT-A検査において1細胞または2~3細胞のみを生検検体として分析を行う場合、モザイク現象を検出することはできません。

8. 診断できない場合

輸送時には、天候、航空輸送に関連する問題、その他の状況など、アイジェノミクス社の管理の及ぶ範囲を超えて制御できない問題が生じる可能性があり、そのため、胚移植の予定日に分析結果が間に合わない場合があります。また、当社ラボに届いた検体が分析用として不適であったため、当該検体から結果を得ることができない場合もあります。また稀なことですが、生検の技術が不適当である、生検を行った細胞のDNAの質が悪い（通常は損傷を受けたか死細胞で認められる）の理由により、遺伝子検査を実施できない場合があります。

9. 不確定な結果

胚の検体ごとに染色体数を判定するため、統計モデルが用いられます。一部の例で、検体中のDNA劣化等その他の異常により、データが統計モデルに合致しない場合があります。こうした場合には、不確定な結果としてご報告します。

10. 胚が正常ではない

検査対象となった胚の検体すべてに異数性があり、移植に適した胚がない場合があります。同様に、胚の検体が染色体的には正常であっても胚が正常に成長せず、移植に不適であるという場合もあります。

異常な胚および診断のつかない胚の移植は推奨しません。正常胚でも正常な成長がみられなかった胚の場合は移植できません。

Title: PGT-A+PGT-SR+MitoScore+Mosaicism; Test IC Form (Japanese version)		Code/Version: JAP_L_F_PGS_001_JP_V1.1		Page 4/9
Author (Name): Toshiki Matsuoka	Authorized by (Name): Toshiki Matsuoka	Date of issue: 7/February/2020	Date of next review: 7/February/2022	

11. 卵細胞質内精子注入法(ICSI)

受精法としての ICSI は推奨しますが、PGT-A 検査の前に必ず実施しなければならないというものではありません。ICSI を実施しない場合、多精子受精が起こる可能性が上昇しますので、仮に多精子受精が起こった胚の場合は PGT-A 検査の結果が得られません。

12. MitoScore

この検査では、各胚の着床能に関する情報を得ることができます。値が低いほど着床能が高いことを示します。値が高ければ着床能は低いことを示しますが、これは胚の異常を示すものではありません。MitoScore は、妊娠の健康状態に関する情報を提供するものではないため、MitoScore 検査後も、その値に関係なく、すべての胚が移植の候補として残ります。染色体的に正常な胚のうち、移植用として最も適している胚を決定するため、患者様の担当医師は、MitoScore による検査結果ではなく、グレーディングシステム（胚の形態観察による評価）を選ぶこともあります。なお、グレーディングによる胚の選別は、胚培養士により従来より用いられてきた手法となります。

他の選択肢

PGT-A 検査のリスク、メリット、他の選択肢については、患者様ご担当の遺伝カウンセラー、産婦人科医、検査実施者/発注者に十分にご相談ください。異数性を調べる PGT-A 検査は、健康な赤ちゃんの出産の可能性を高めるために用意された、オプションの検査です。患者様の担当医師が PGT-A 検査をお勧めしたとしても、患者様は必ずしも PGT-A 検査を受ける必要はありません。PGT-A 検査を実施せずに体外受精サイクルを続行することも一つの選択肢です。染色体異常および/または先天性欠損症の評価には、出生前スクリーニング、胎児診断、超音波検査が利用できます。

追跡検査実施の推奨

PGT-A 検査では、染色体的に正常な赤ちゃんの出生を保証するものではありません。誤診の可能性、モザイク現象および構造異常を検出できない PGT-A 検査の限界から、妊娠中に胎児診断を実施し、PGT-A 検査の結果を追認することをお勧めします。PGT-A 検査は、出生前検査の代替検査として位置づけられるものではありません。また絨毛検査（CVS）および羊水検査は PGT-A 検査より高い精度を持っており、モザイク現象および構造異常も評価することが可能です。妊娠喪失をご経験の場合、残留受胎生成物に対する染色体検査（POC）を実施することをお勧めします。

費用

PGT-A 検査の費用は、体外受精サイクルに関連した他のすべての費用に追加してご請求しますので、患者様担当の不妊治療クリニック様にお支払いください（ご担当の不妊治療クリニック様のお支払い方法に従ってください）。お支払いいただく費用は、患者様の不妊治療クリニック様よりお知らせいたします。

守秘義務および研究のための検体の寄付または検体の処分

患者様の身元を確認できる情報および患者様の個人情報、法律に別途規定がない限り機密扱いとします。保健衛生当局は、患者様の医療記録を審査する目的でこれらの情報を閲覧することができます。その職務の一環として患者様の個人情報を閲覧する職員は、職業上の守秘義務を恒久的に負います。

私は、本同意書に署名することにより、さらなる臨床データが必要となった場合、それを得るために、アイジェノミクス社のクリニカルチームが私に連絡できることを理解し、それに同意します。

本同意書に署名することによって、私は、株式会社アイジェノミクス・ジャパンが、将来の研究プロジェクトへの参加を通知し参加を促すために私へ連絡する権利を確保することに同意します。その場合、適用される法に従い、アイジェノミクス社の研究スタッフはあらゆる必要な情報を提供し、私の文書による認可を求め、それによって私の参加を促すものとします。私の文書によ

Title: PGT-A+PGT-SR+MitoScore+Mosaicism; Test IC Form (Japanese version)		Code/Version: JAP_L_F_PGS_001_JP_V1.1		Page 5/9
Author (Name): Toshiki Matsuoka	Authorized by (Name): Toshiki Matsuoka	Date of issue: 7/February/2020	Date of next review: 7/February/2022	

る認可は、研究倫理委員会および/または保健衛生当局が認める所定のインフォームドコンセント書面に私が署名することにより成立するものとします。

患者の自立性に関する法規 41/2002 および個人データ保護に関する法規 15/1999 に従い、要請された検査を実施し、患者様のデータを分析するためには、申請者は、患者様の同意を得る必要があります。このため、患者様に提供される情報として、当社は、本同意書で収集されたデータが自動化された機密ファイルに収められるものであることを患者様にお知らせしなければなりません。このファイルは、法規 15/1999 の規定に従ってスペインの情報保護庁に順次登録されます。ファイルの所有者はアイジェノミクス本社であり、目的は本同意書に記載の検査を実施することにあります。患者様は、上述の個人データ保護に関する法規の下で認められている連絡、修正、取消し、異議の申し立ての権利をいつでも行使することができます。その場合は、次の連絡先へご連絡ください。

株式会社アイジェノミクス・ジャパン

東京都港区芝公園1-3-1 留園ビル2F

カスタマーサポート : 03-6667-0456

Title: PGT-A+PGT-SR+MitoScore+Mosaicism; Test IC Form (Japanese version)		Code/Version: JAP_L_F_PGS_001_IP_V1.1		Page 6/9
Author (Name): Toshiki Matsuoka	Authorized by (Name): Toshiki Matsuoka	Date of issue: 7/February/2020	Date of next review: 7/February/2022	