

<特集「生命倫理・医療倫理の最前線」>

出生前診断

—無侵襲的出生前遺伝学的検査 NIPT と着床前診断 PGD について—

藤原 葉一郎*

地方独立行政法人京都市立病院機構産婦人科

Prenatal Diagnosis — Non-Invasive Prenatal Genetic Testing NIPT and Preimplantation Genetic Diagnosis PGD —

Yoichiro Fujiwara

Kyoto City Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology

抄 録

近年開発された非確定的かつ非侵襲性出生前診断検査である NIPT は、母体血中の胎児由来 cell-free DNA を次世代シーケンサーにて網羅的に解読・定量することによって胎児染色体数的異常を診断するもので、その診断精度において（特に陰性的中率）、従来の同種の検査である母体血清マーカーを遙かに凌駕する。しかしあくまで非確定的検査であることから、たとえ陽性の診断がついた場合でも、侵襲的検査である羊水染色体検査の施行が必要である。一方選択的人工妊娠中絶術を回避する目的で開発された PGD は、着床前受精卵の段階で遺伝学的診断を行うもので、高度な生殖補助医療技術が必要とされ、また倫理的な面で多くの問題を抱えている。その施行においては厳格な審査が必要で、着床前スクリーニングとしての PGD はわが国では認められていない。これら NIPT、PGD を含めた出生前診断検査に対する倫理指針も含めた法体制と、検査前後に十分な遺伝相談、遺伝カウンセリングを提供できる体制を整えることが、必要とされている。

キーワード：出生前診断, NIPT, PGD.

Abstract

NIPT (non-invasive prenatal genetic testing), one of the prenatal diagnostic method recently developed to diagnose fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of cell-free DNA in maternal plasma, surpasses the maternal blood screening test (quad screen test) previously used as prenatal testing in its accuracy. However, definitive diagnosis needs to be relied on invasive procedures, such as amniocentesis, even when the result is positive.

PGD (preimplantation genetic diagnosis), applied for the purpose of avoiding selective pregnancy termination, is the genetic profiling of embryos prior to implantation. It thus requires assisted

reproductive technology in advanced level and involves ethical problems simultaneously. Rigorous judgment is needed in its operation and PGS (preimplantation genetic screening), denoting procedures that do not look for specific disease but use techniques to identify embryos at risk, is not approved in our country.

Guideline for these prenatal diagnostic procedures especially about its ethical problems and provision for appropriate genetic counseling should be prepared.

Key Words: Prenatal diagnosis, NIPT, PGD.

緒 言

近年の次世代シーケンサーやマイクロアレイなどの飛躍的な技術革新の恩恵を受けて今までは不可能と考えられていた詳細なヒトの遺伝子解析が可能となった。いわゆるゲノム医療は、医学すべての分野に横断的に影響を及ぼし、周産期の分野でも例外ではない。2013年4月から開始された無侵襲的出生前遺伝学的検査 non-invasive prenatal genetic testing (NIPT) が新聞紙上を賑わし、国民の関心を呼んでいる。従来非確定的かつ無侵襲性である出生前検査は、超音波画像検査以外に母体血清マーカー検査が臨床の場で用いられていたが、NIPTはその精度においてこれを大きく上回り、胎児染色体の数的異常に関するスクリーニング検査として大きな可能性を有する。一方で妊娠初期に胎児の異常や予後を知ることによって、結果的に人工妊娠中絶術を選択する事実があり、これを防ぐために妊娠前である着床前の受精卵の段階で遺伝学的診断を行う着床前診断あるいは着床前遺伝子診断 preimplantation genetic diagnosis

(PGD) の概念が確立された。生殖補助医療の新たな技術としての面と倫理的な面からの議論がなされ、本邦でも実施されるに至った。今回、複数の出生前診断検査の中で、主に NIPT と PGD について概説してみる。

出生前診断検査

表1に、現在施行されている出生前診断検査を示す。現時点では非侵襲的に確定診断が可能な検査方法は確立されておらず、出生前診断の手順としては、最初から穿刺等の侵襲的技法が必要な確定的検査を受ける場合と、まず非確定的検査を施行して、その結果に基づき次の段階として確定検査を受ける場合の、2種類がある。

その施行にあたっては日本産科婦人科学会の「出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解」¹⁾で、「妊娠の管理の目標は、妊娠が安全に経過し、分娩に至ることであるが、同時に児の健康の向上や、適切な養育環境を提供することでもある。基本的な理念として出生前に行われる検査および診断はこのような目的をもって実施される」と述べられている。さらに

表1 出生前診断検査

非確定的検査

1. 画像検査 (超音波検査, MRIなど)
2. 母体血清マーカー検査
3. 母体血中胎児DNA検査 noninvasive prenatal genetic testing (NIPT)

確定的検査

1. 着床前遺伝子診断 preimplantation genetic diagnosis (PGD)
2. 絨毛採取 chorionic villus sampling (CVS)
3. 羊水穿刺 amniocentesis
4. 臍帯穿刺 cordocentesis

日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」²⁾では「出生前診断には、広義には羊水、絨毛、その他の胎児試料などを用いた細胞遺伝学的、遺伝生化学的、細胞・病理学的方法、着床前診断、および超音波検査などを用いた画像診断的方法などがある。しかしながら、出生前診断には、医学的にも社会的にも倫理的にも留意すべき多くの課題があることから、検査、診断を行う場合は日本産科婦人科学会等の見解を遵守し、適宜遺伝カウンセリングを行った上で実施する」と記されている。具体的な個々の出生前診断については、日本産科婦人科学会、日本人類遺伝学会等、遺伝医学関連10学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン」5.「出生前検査と出生前診断」³⁾に記されており、実際の施行に当たっては、これら見解、ガイドラインを遵守する必要がある。

非確定的検査

1. 画像検査（超音波検査、MRI など）

産科領域ではルーチン検査である胎児及びその付属物に対する超音波検査は、その機能の飛躍的な進歩から、詳細な形態異常の描写に加えて血流測定等から一部の機能異常の診断が可能となった。胎児後頸部浮腫 nuchal translucency (NT) に代表される超音波ソフトマーカー⁴⁾（胎児染色体異常との関連が報告されている種々の形態異常の総称）は、日々の臨床の場で意図せずにも偶然に見つかることも多々あり、その告知、カウンセリングには注意を要する。

2. 母体血清マーカー検査

母体血清中の胎児あるいは胎盤由来のホルモン、タンパク質を測定して、21トリソミー、18トリソミー、神経管閉鎖障害に罹患している確率を算出する検査である。妊娠三半期前期（11週から13週の間）に、NT測定、妊娠関連血漿タンパク質A（PAPP-A）、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）の3種類を測定するものと、妊娠三半期中期（15週から17週の間）に、AFP、hCG、非結合型E3、インヒピンAの4種類を測定するものがあり、本邦では後者として日本人55,747例での検査結果に基づくデータから算

出された確率を用いてクアトロテストTM⁵⁾が施行されている。

3. 母体血中胎児DNA検査（NIPT）

後述

確定的検査

1. 着床前遺伝子診断（PGD）

後述

2. 絨毛採取 chorionic villus sampling (CVS)

採取にて経腹法と経陰法があり、絨毛膜有毛部の付着部位により、いずれかの手技を選ぶ。妊娠11週から妊娠14週までが標準実施期間で、妊娠10週以前での施行は最大1~2%程に重篤な四肢奇形が生じる危険性が報告されており行うべきではないとされている⁶⁾。妊娠早期に検査結果が得られる利点があるが、1~2%に染色体モザイクが認められ、そのほとんどが胎盤限定モザイクであることから羊水検査で確認する必要がある。

3. 羊水穿刺 amniocentesis

経腹的に妊娠16週以降に羊水を穿刺吸引して、羊水および羊水に含まれる胎児由来細胞を分析する。これ以前の時期での穿刺は、自然流産、羊水漏出、胎児内反足の頻度が高くなるとされ施行されない。

4. 臍帯穿刺 cordocentesis

経腹的に妊娠20週以降に胎児の臍帯静脈を穿刺して胎児血を採取する。血液を使用して直接的に染色体検査、DNA分析、遺伝子診断が可能であり、絨毛採取や羊水穿刺に比較して結果が早く出ることが利点である。

N I P T

1997年Loら⁷⁾によって、母体血漿中に胎児由来DNA (circulating cell-free fetal DNA, ccff DNA) が存在することが初めて報告された。このccff DNAは妊娠週数が進むにつれて母体血中濃度が上昇し、さらに分娩後は約16分の半減期で母体血中から消失するとされている⁸⁾。このccff DNAを用いて多くの研究者が胎児診断の臨床応用を試み、2008年、次世代シーケンサーを使用して、網羅的にシーケンスした cell-free

DNA をヒトゲノム情報と照合して、21 番染色体由来の DNA 断片の量的な変化を定量することで染色体の数的異常を診断する massively parallel sequencing (MPS) 法が開発された⁹⁾。その後の臨床研究を経て、米国 Sequenom 分子医学センターを含めた数社によって、2011 年 10 月から 21 トリソミー (Down 症) の検査が、2012 年 3 月から 18 トリソミーと 13 トリソミーの検査が、米国で開始された。本邦では 2013 年 4 月から臨床研究として国内 10 施設で開始され、2014 年 5 月 29 日現在、施行登録施設は 37 に増加している。

採取された妊娠 10 週以降およそ妊娠 15 週までの妊婦血液は、米国 Sequenom 社に委託して MaterniTTM PLUS¹⁰⁾ で解析される。対象妊婦を以下に示す¹⁾。

1. 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者。
2. 母体血清マーカー検査で、胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された者。
3. 染色体数的異常を有する児を妊娠した既往のある者。

4. 高齢妊娠の者。

5. 両親のいずれかが均衡型ロバートソン転座を有していて、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者。

これらの項目は、米国産科婦人科学会 The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) の掲げる cff DNA 検査の適応¹¹⁾とほぼ同じものである。

NIPT における MPS 法の原理⁹⁾を以下に記す。母体血漿中には様々の長さの母体由来と胎児由来の cell-free DNA が混在しており、これらを回収し次世代シーケンサーによってその塩基配列を解読、どの染色体由来であるのかを分類する。胎児が 21 トリソミーであった場合、cell-free DNA のうち胎児由来の 21 番染色体由来の DNA 断片は、正常核型の 1.5 倍に増加していることから、母体血漿中の 21 番染色体由来の DNA 断片の割合は、すべての DNA 断片に対して通常は 1.3% であるところ (各染色体に由来する DNA 断片の濃度は各染色体の大きさに依存する)、胎児が 21 トリソミーである場合は 1.42% に増加する (図 1)。このわずかな DNA 断

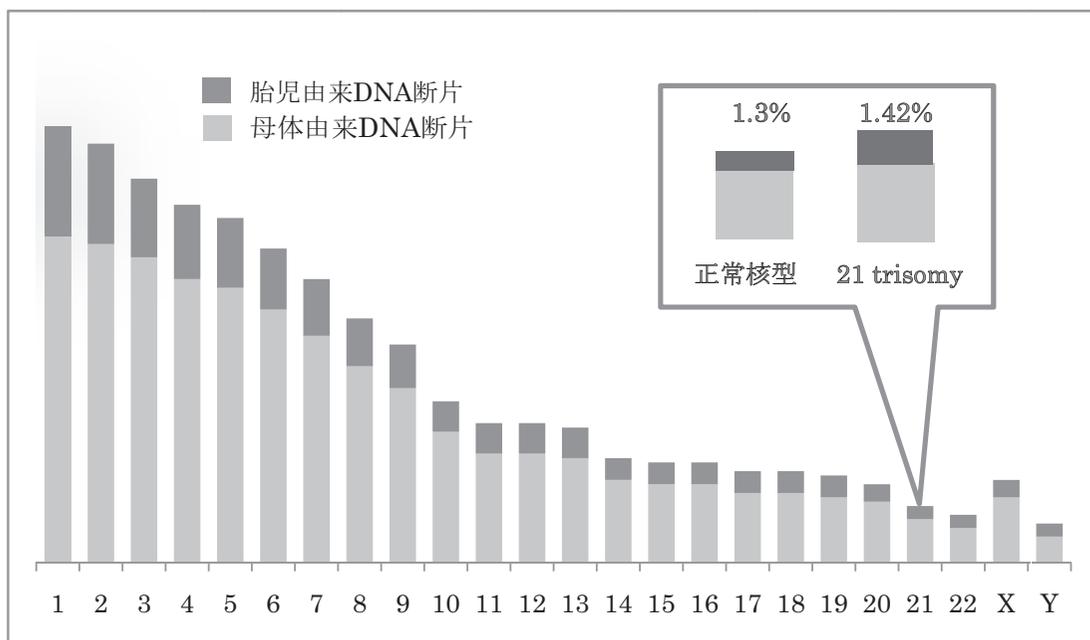


図 1 胎児由来と母体由来の各染色体 DNA 断片の割合 (MPS 法¹²⁾)

片数の違いを解析して、胎児の数的染色体異常を統計学的に予測するものである。

NIPT が出現するまで非確定的検査の代表であった母体血清マーカー検査では、本邦における代表的な妊娠三半期中期検査であるクアトロテスト TM において、21 トリソミーおよび 18 トリソミーでの感度 sensitivity (罹患者のなかで検査陽性となる割合、陽性一致率) は 81~86% と 77%, 特異度 specificity (非罹患者のなかで検査陰性となる割合) は 91~95% と 99% であり、陽性的中率 positive predictive value (結果陽性のなかで実際の罹患者の占める割合) は 2% と 12% であった⁵⁾¹²⁾。一方 NIPT では、米国を含めた世界 27 施設での計 1988 例を対象としたコホート研究の結果、21 トリソミー、18 トリソミーおよび 13 トリソミーの感度と特異度は、それぞれ 99.1% と 99.9%, 100% と 99.6%, 91.7% と 99.7% であった¹³⁾。一部マスコミによる「妊婦血液でダウン症診断、精度 99%」¹⁴⁾の報道は、この 21 トリソミーの感度、特異度を指していたものである。

実際の臨床場で、検査結果の解釈の際に重要とされるものは陽性的中率と陰性的中率(検査結果陰性のなかで実際の非罹患者の占める割合)であると考えられる。MPS 法による NIPT では、年齢という母集団の変化があった場合でも陰性的中率はほぼ 100% に近い値であり、この検査で陰性を示した場合は、ほぼ 21, 18, 13 トリソミーはないものと判断され、高齢等のハイリスクであるがゆえに、今までは羊水穿刺等の侵襲的検査が施行されていたものが、この陰性結果をもって回避されるという大きなメリットが生まれる。一方で陽性的中率は母集団の罹患率が大きく影響することが知られている。具体的には、21 トリソミーに限ると、罹患率 1/100 (年齢 38~39 歳の妊娠初期に相当) の場合は陽性的中率が 90% 以上となるが、罹患率 1/300 (年齢 34~35 歳に妊娠初期に相当) の場合は約 75% に、罹患率 1/1000 (妊婦年齢 20 歳台) の場合は約 50% に低下する。この点が一部マスコミ報道での「精度 99%」と大きく乖離するところである。ゆえに結果が陽性であった場合で

も、その後の侵襲的検査での確定診断が必要となる。

検査施行時のその他の留意点としては以下の項目があげられる。

1. 現在施行されている NIPT で判定できるのは 13 番, 18 番, 21 番常染色体の数的異常のみで、確定的検査(羊水・絨毛検査など)によって判明する染色体異常のおよそ 60% にすぎない(ただし対象疾患は今後変化する可能性あり)。
2. 20 歳台等のローリスク妊婦や多胎妊娠に対しては、その妥当性の評価がまだ十分ではないために提供されるべきではない。
3. 陰性的中率は 100% ではなく、少ないが偽陰性があり得る。
4. 検査結果の判定保留 not informative が全体の 0.9% にみられる。

現在、米国では先の Sequenom 社に加えて、Verinata Health 社, Ariosa Diagnostics 社, Natera 社の計 4 社が NIPT を確立してサービスを提供している。Sequenom 社 MaterniT™ PLUS は 13, 18, 21 番染色体に加えて、2013 年 2 月から性染色体に対する検査を、2013 年 10 月から 16 番染色体, 22 番染色体のトリソミーおよび微小欠失 (22q11, 5p, 15p, 1p) に対するサービスを開始している¹⁰⁾。Verinata Health 社 VerifiTest™ は、MPS 法を用いて、13, 18, 21 番染色体および性染色体に対する検査¹⁵⁾を 2012 年 3 月から開始している。Ariosa Diagnostics 社 Harmony™ Prenatal Test は目的とした染色体のターゲット領域のみを PCR で増幅させ、次世代シーケンサーを用いて解析、配列決定して異数性を判定した NIPT¹⁶⁾を、2012 年 5 月から開始している。Natera 社 Panorama™ test は、Multiplex-PCR で増幅させた後、目的とした染色体における DNA 配列を決定し、SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) 解析する方法¹⁷⁾で、2013 年 3 月からサービス提供を開始している。

P G D

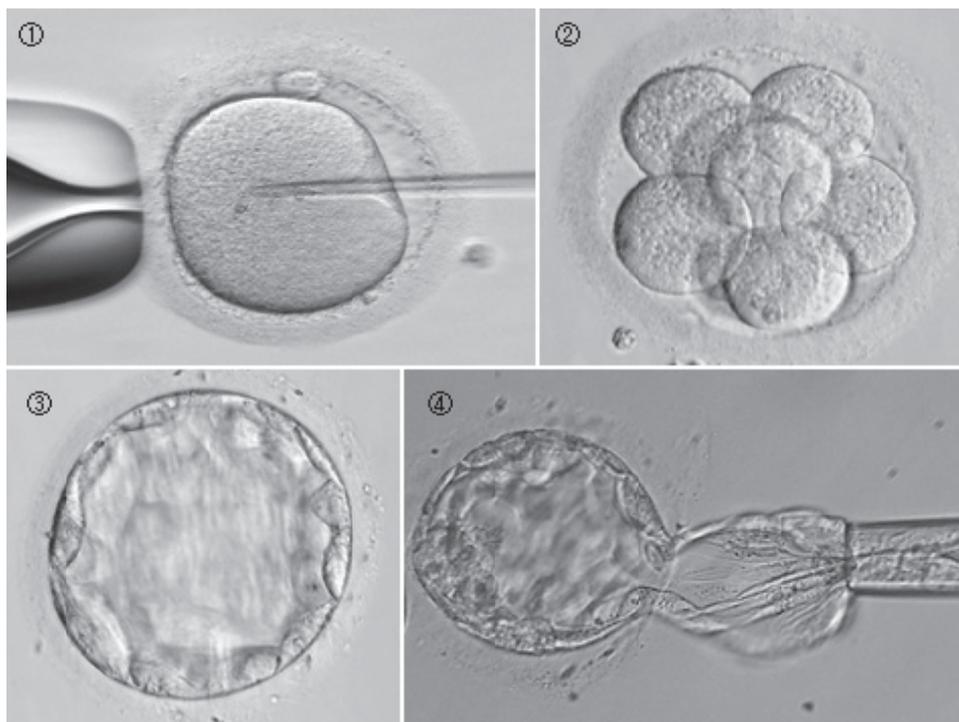
ヒトにおける PGD の歴史は、1990 年 Handyside らが伴性劣性遺伝性の神経筋疾患保因者夫

婦に対して、体外受精によって得られた胚のY染色体上の特異的反复配列であるDYZ1の有無を調べることによって男児となる可能性が高い胚のみを選別した¹⁸⁾ことに始まる。その意義は、初期胚の遺伝学的情報を診断し、異常と診断された受精卵を廃棄することによって疾患の伝播を防ぐことにあり、その結果人工妊娠中絶術を回避出来ることが開発の原点となった。これら技術の背景には、それまでの畜産学の基礎研究が大きく貢献しており、特にウシの繁殖における産み分けの技術がほぼ完成された後に、ヒトへの臨床応用へと発展していった。本邦では1998年10月に日本産科婦人科学会が「着床前診断に関する見解」を発表し、2004年にDuchenne型筋ジストロフィーに対して初めて施行され、妊娠、分娩に至った。

現在、本邦におけるPGDは、日本産科婦人科学会会告(改定)「着床前診断」に関する見解¹⁹⁾が公開され、これに準拠して実施されている。

見解ではPGDは臨床研究として行われ、対象疾患は、成人に至るまでに強い生活制限をうける重篤な遺伝性疾患に限られている。しかし、近年、生殖補助医療技術の進歩、流産の反復による身体的・精神的苦痛の回避を強く望む社会的な要請の出現に伴い、慎重な議論の末、2006年には、それまでの単一遺伝子病に加えて染色体転座に起因する習慣流産が審査の対象となった。以下に現在本邦でPGDが承認されている疾患を記す。

1. Duchenne型筋ジストロフィー
2. 筋強直性ジストロフィー
3. 副腎白質ジストロフィー
4. 福山型先天性筋ジストロフィー
5. ビルビン酸脱水素酵素欠損症
6. オルニチン・トランスカルバミラーゼ欠損症
7. ミトコンドリア遺伝子病のLeigh脳症
8. 均衡型染色体構造異常に起因する習慣流産



オーク住吉産科婦人科院長多田佳宏博士のご厚意による

図2 顕微授精と胚生検 ①顕微授精 ②8細胞期胚 ③胚盤胞 ④胚生検

産・反復流産

実施に際しては、同じ疾患名でも罹患者ごとに症状の重症度が異なることから、家系内の罹患者の病態に基づいて事例ごとに審査することになっている。審査は2段階からなり、各実施施設における倫理委員会で審議され、承認された事例を日本産科婦人科学会に倫理審査申請を行い、その事例についての施設承認を経て実施される。

一方、海外におけるPGDでは、染色体異常時の妊娠や流産を防ぎ、体外受精の妊娠成績を向上させ得る点から意義があるとの考え方から、統計的にもその多くが染色体スクリーニング目的で施行されている²⁰⁾。これは本邦で遺伝子疾患の保因者に対して行われている狭義のPGDに対して、初期胚に多く発生している染色体の数的異常に対してスクリーニング検査を行う目的で実施される着床前スクリーニング preimplantation genetic screening (PGS) と称し、区別されている。わが国では(改定)「着床前診断」に関する見解¹⁹⁾の文言「診断する遺伝情報は、疾患の発症に関わる遺伝子・染色体の遺伝学的情報に限られ、スクリーニングを目的としない」にもあるように、PGSは認められていない。

PGDの実際の過程は、排卵誘発、顕微授精を含む対外受精、初期胚からの生検、生検胚からの遺伝子・染色体診断、胚移植からなる(図2)。妊娠成立に至るまでは、良好な成熟卵子に対して顕微授精を施行し、受精成立後に良好な胚発育が得られ、そのわずかな単一細胞を取り出し遺伝情報を解析することが必要となってくることから、高度な技術と高い精度が要求される。生検細胞としては、受精2日目の4細胞期胚や3日目の8細胞期胚が主に採取される²¹⁾。またそれ以外に、極体²⁰⁾や、近年では受精5日目の胚盤胞の栄養外胚葉²²⁾からより多くの胚細胞を生検することも行われている。生検単一細胞から遺伝子情報を取り出す基本診断技術として、遺伝子病に対しては2回のPCRを実施するnested PCRによる遺伝子増幅を行い、染色体異常に対しては、細胞周期を分裂中期に合わせることで困難なことから間期細胞に対してFISH法を用

いてきた。FISH法は細胞固定が不安定であり、シグナル検出が不確実なことが問題であったが、近年遺伝子増幅法の開発により単一細胞から安定的に全ゲノム増幅が可能となり、新たな技術としてarray comparative genomic hybridization (aCGH)による解析が可能となった²³⁾。aCGH法は全染色体の構造異常を含めた網羅的解析を可能とし、さらに検査を自動化できる利点がある。しかし結果として検査対象である構造異常以外の染色体情報を得ることも可能となり、情報の開示には十分留意することが必要とされる。

PGDの利点を以下にまとめると、

1. 妊娠成立の時点で、胎児は両親の罹患者もしくは保因する遺伝的疾患がないことが確定しているため、両親は不安なく妊娠を継続できる。
2. 習慣流産の染色体均衡型構造異常保因者の場合、妊娠成立後の流産率の低下が期待できる。
3. 罹患者胎児あるいは染色体不均衡型胎児の妊娠中絶の選択や繰り返す流産による身体的、精神的苦痛を避けられる。

が挙げられる。一方で、施行に際しての留意点、問題点として以下の項目が挙げられる。

1. 受精卵から侵襲的な方法で割球を採取することによる胚や児への影響が否定できないことから、出生後も児の成育についてフォローが必要。
2. 異常(変異遺伝子を継承)と診断された受精卵が廃棄され、この行為が中絶と類似した行為であるとする考えがあること。
3. PGD予定者の家系内に罹患者が存在することが一般的だが、遺伝子解析をする際には、その罹患者の遺伝情報の開示の協力を仰ぐ必要が生じてくること。
4. 単一細胞から抽出したDNAを無作為に全ゲノム増幅した結果、クライアントの有する構造異常の部分以外の染色体情報も得ることになり、これら情報の開示には留意が必要となる。
5. 患者に過排卵処置や生殖補助治療による心

身の負担や経済的負担を課すこと。

これら留意点に加えて、現在わが国で行われている PGD では、均衡型染色体構造異常の保因者と予め診断されている場合でも、流産経験がない事例は対象外としている。流産頻度が高くなることはわかっているにもかかわらず、実質的には PGD は施行できない。このような例も含めて、日本産科婦人科学会が定める適応審査に不承認となった例、あるいは不承認になるであろうと思われる例が、PGD を断念できず、その可能性を海外に求めることも少なくないとされる。PGD の適応も含めて、これらクライアントをサポート出来るような法的（あるいは倫理指針）整備も今後の急務であろう。

おわりに

母体血中に胎児由来細胞が存在することは以前から指摘されていたが、NIPT はこれら胎児由来

細胞のなかで cell free DNA を利用することによって染色体異常を診断する方法で、精度は高いがあくまで非確定的検査である。これに対して、母体血中の胎児由来有核赤血球は whole genome を有し、これを分離・回収してその遺伝子情報を臨床応用しようとする試みが始まっている。近い将来非侵襲性で、かつ確定的な出生前診断検査が確立される可能性がある。また PGD 施行後の妊娠率は 20~25% であるが、生殖補助医療・遺伝子解析技術の開発によって、更なる妊娠率の向上が期待されている。PGD も含めた出生前診断は、今後わが国で急速に普及していくであろうが、検査に対する倫理指針も含めた体制の整備と、検査前後の遺伝相談、遺伝カウンセリングの必要性はますます増大していくであろう。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会. 出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解. 日産婦誌 2014; 66: 46-51.
- 2) 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. 2011年2月 <http://jams.med.or.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html>
- 3) 遺伝医学関連 10 学会. 遺伝学的検査に関するガイドライン 2003年8月 www.congre.co.jp/gene/11guideline.pdf
- 4) Breathnach FM, Fleming A, Malome FD. The second trimester genetic sonogram. *Am J Genet SeminMedGnet* 2007; 145C: 62-72.
- 5) ラボコープ・ジャパン合同会社. 母体血清マーカー検査クアトロテスト TM 社内資料. 1994年1月から 2004年8月までのトリプルマーカー・スクリーニング、及びクアトロテストを受けた症例についての追跡調査. 2011
- 6) Monni G, Ibba RM, Zoppi MA. Prenatal genetic diagnosis through chorionic villus sampling, In *Genetic disorders and the fetus, diagnosis, prevention and treatment* (6th edn), Milunsky J (ed.), Wiley-Blackwell, West Sussex, UK, 2010; pp161-193.
- 7) Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, Wainscoat JS. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350 (9076): 485-487.
- 8) Lo YM, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, Hjelm NM: Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 218-224.
- 9) Chiu RWK, Chan KCA, Gao Y, Lau VYM, Zheng W, Leung TY, Foo CHF, Xie B, Tsui NBY, Lun FME, Zee BCY, Lau TK, Cantor CR, Lo YMD: Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2008; 105: 20458-20463.
- 10) MaterniT™ PLUS Better results born of better science. <http://laboratories.sequenom.com/maternit21plus/maternit21-plus-better-results-born-better-science>
- 11) ACOG Committee Opinion No. 545. Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *ObstetGynecol* 2012; 120: 1532-1534.
- 12) Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. 第15章 出生前診断 トンプソン & トンプソン 遺伝医学 7th ed

- 監訳福嶋義光メディカル・サイエンス・インターナショナル東京 2011; 469-488.
- 13) Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, van den Boom D, Bombard AT, Grody WW, Nelson SF, Canick JA: DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med* 2012; 14: 296-305.
 - 14) 妊婦血液でダウン症診断国内5施設精度99%, 来月から. 読売新聞. 朝刊 2012. 8. 29
 - 15) Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP; Maternal Blood IS Source to Accurately diagnose fetal aneuploidy (MELISSA) Study Group. genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA screening. *ObstetGynecol* 2012; 119: 890-901.
 - 16) Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Cauqhey Ab, Rodriguez MH, Williams J, Mitchell ME, Adair CD, Lee H, Jacobsson B, Tomlinson MW, Oepkes D, Holleman D, Sparks AB, Oliphant A, Song K: Non-invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: result of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J ObstetGynecol* 2012; 207: 137. e1-8.
 - 17) Nicolaides KH, Syngelaki A, Gil M, Atanasova V, Markova D: Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphism for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *PrenatDiagn* 2013; 33: 575-579.
 - 18) Handyside AH, Kontogianni EH, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990; 344: 768-770.
 - 19) 日本産科婦人科学会. 着床前診断に関する見解. 日本産科婦人科学会会告(改定). 2010年6月 http://www.jsog.or.jp/ethic/chakushouzen_20110226.html
 - 20) Moutou C, Goosen V, Coonen E, De Rycke M, Kokkali G, Renwick P, SenGupta SB, Vesela K, Traeger-Synodios J. ESHRE PGD consortium data collection XII: Cycles from January to December 2009 with pregnancy follow-up to October 2010. *Hum Reprod* 2014; 29: 880-903.
 - 21) 末岡浩, 吉村 典. 出生前診断の方法と意義着床前診断. *臨産婦* 2012; 66: 1126-1133.
 - 22) McArthur SJ, Leigh D, Marshall JT de Boer KA, Jansen RP. Pregnancies and live births after trophectoderm biopsy and preimplantation genetic testing of human blastocytes. *FertilSteril* 2005; 84: 1628-1636.
 - 23) Fiorentino F, Spizzichino L, Bono S, Biricik A, Kokkali G, Rienzi L, Ubaldi FM Iammarrone E, Gordon A, Pantos K. PGD for reciprocal and Robertsonian translocations using array comparative genomic hybridization. *Hum Reprod* 2011; 26: 1925-1935.

著者プロフィール



藤原葉一郎 Yoichiro Fujiwara

所属・職：地方独立行政法人京都市立病院機構・産婦人科部長

略歴：1984年3月 京都府立医科大学卒業

1984年4月 京都府立医科大学産婦人科学教室研修医

1988年4月 京都府立医科大学産婦人科学教室修練医

1992年4月 国立舞鶴病院産婦人科医長

1994年4月 京都府立医科大学産婦人科学教室助手

1997年4月 京都府立与謝の海病院産婦人科医長

2000年4月 京都第一赤十字病院産婦人科医長

2006年4月～現職

2008年5月～京都府立医科大学臨床教授

専門分野：産婦人科感染症、産婦人科遺伝学

主な業績：1. 藤原葉一郎. クラミジア感染症の診断と治療. 産と婦. 2014;81:435-440.

2. 藤原葉一郎. 女性性器におけるマイコプラズマ感染症の臨床的診断意義の検討 日性感染症誌 2013; 24: 110-115.

3. 藤原葉一郎. 性器ヘルペス. 岩破一博編. 女性性器感染症. 大阪:医薬ジャーナル社, 2012; 128-143