

# 着床前遺伝子検査

PGT-A, PGT-M & PGT-SR

**CoperSurgical**<sup>®</sup>

Fertility and Genomic Solutions

# PGTのバイオニア

## PGTの世界市場を牽引するCooperGenomics

CooperGenomicsはイノベーションに取り組み続けることで常にPGTの最前線に立っています。当社は豊富な専門知識を生かして最も難度の高いPGT-M/SRの症例にも対応すると共に、革新的なPGTai<sup>SM</sup>解析プラットフォームの開発、そして新たな解析機能を取り入れたPGTai<sup>SM</sup>2.0により、市場において信頼性の高いPGT-Aを提供します。

当社の実績は着床前検査の誕生まで遡ることができます。世界で初めてPGT-Mを実施したDr Mark Hughes博士や、PGT-A/PGT-SRの創始者であるDr Santi Munné博士は、当社が誇る先駆的な科学者です。



2013

CooperGenomicsの前身企業がNGSによるPGT-SRを初めて臨床用に提供開始

2010

PCR法を用いたPGT-SRを開発<sup>11</sup>

2011

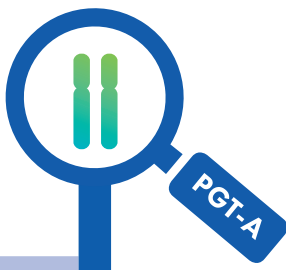
αCGH法を用いたPGT-SRが開発される<sup>12</sup>

1998

Santi Munné博士が世界で初めてFISH法をPGT-SRで臨床応用した成果を発表<sup>10</sup>

### 参考文献

1. Steptoe PC, Edwards RG. Lancet. 1978;2:366.
2. Saiki R, et al. Am J Hum Genet. 1985;37:a172.
3. Handyside AH, et al. NEJM. 1992;327:905e9.
4. Verlinsky Y, et al. JAMA. 2001;285:3130–3133.
5. Handyside AH, et al. J Med Genet. 2010;47:651–658.
6. Munné S, et al. JARG. 1993;10:82–90.
7. Wells D, et al. Nucleic Acids Res. 1999;27:1214–1218.
8. Voullaire L, et al. Prenat Diagn. 1999;19:846–851.
9. Wilton L, et al. NEJM. 2001;345:1537–1541.
10. Munné S, et al. JARG. 1998;15:290–296.
11. Alfarawati S, et al. Hum Reprod. 2011;26:1560–1574.
12. Fiorentino F, et al. Fertil Steril. 2010;94:2001–2011.



2019

CooperGenomicsがPGT-Aで初めて異数性の二重評価を可能としたPGT*ai*<sup>SM</sup>2.0プラットフォームを提供開始

2018

CooperGenomicsが人工知能を活用してPGT-Aの解析精度を高め、報告を迅速化するPGT*ai*<sup>SM</sup>解析プラットフォームを開発

2013

CooperGenomicsの前身企業がNGSによるPGT-Aを初めて臨床用に提供開始

2009

Karyomapping法が開発される<sup>5</sup>

2001

CGH法によるPGT-A導入後の最初の出産例が報告される

1999

CGH法をPGT-Aに用いた最初の例が報告される<sup>7</sup>

2001

病気を発症した兄弟姉妹への幹細胞移植に向けたHLA型判定の目的でPGTが初めて施行される<sup>4</sup>

1993

Santi Munné博士が、FISH法を用いたPGT-Aにより染色体X、Y、13、18及び21の異常を評価した症例を初めて報告<sup>6</sup>

1992

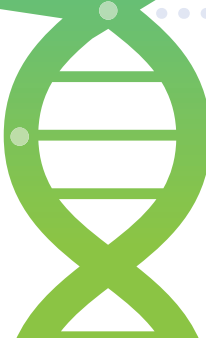
Mark Hughes博士らの研究グループが初めてPGT-Mを臨床に応用。嚢胞性線維症の保因者である両親から健康な女兒が誕生<sup>3</sup>

1985

PCR法が開発され、遺伝学における重要な節目となる<sup>2</sup>

1978

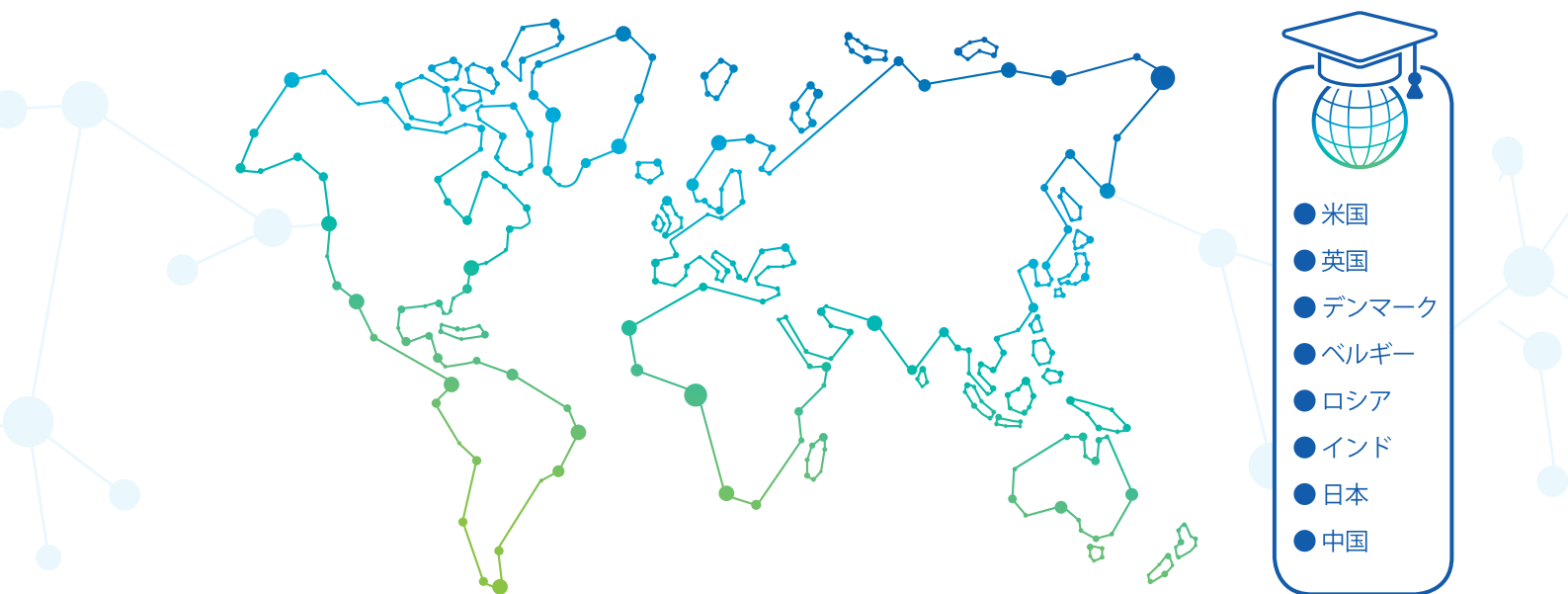
Louise Brownが世界で初めての体外受精児として誕生<sup>1</sup>



# PGTのパイオニア

当社はイノベーションに重点的に取り組み、画期的な手法を生み出しています。例えば、PGT<sup>ai</sup>™解析プラットフォームは、人工知能及び機械学習の力を活用してPGT-A検査結果の精度を高める解析技術です。

**私達は知識の共有こそがイノベーションを育むカギであると確信しています**



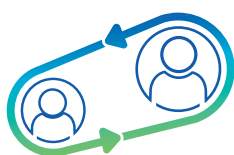
## CoE施設をグローバルに展開

業界をリードする当社のART開発プログラムとして、世界各地に卓越したCenter of Excellence (CoE)施設を持ち、さらに外部パートナーのトレーニング施設とも協力関係を結んでいます。当社は、胚培養士、医師、検査室責任者、研究・開発職の科学者を対象に、受講者の経験に応じた幅広いセミナーやワークショップを開催しています。



## ART Scientific

当社が発行しているニュースレターART Scientificでは、世界中のKey Opinion Leaderと共同で話題のテーマに関する考察をまとめ、皆様へお届けしています。



## 外部パートナーとの協力によるイノベーションの推進

クリニックや大学との協力関係は当社の発展に欠かせない重要な要素です。

# PGT

PGTでは胚の生検及び生検細胞の遺伝学的検査を行います。PGTは、PGT-A、PGT-M、PGT-SRに分類されます。

## PGT-A



## PGT-M



## PGT-SR



### 対象患者

\*日本では日本産婦人科学会のガイドラインに定められた患者のみが対象になります。

すべての体外受精患者

特定の遺伝性疾患を有する子どもを出産する可能性のある患者

染色体構造異常を保因する患者

### 目的

流産率をへらすことで良好な妊娠転帰を高める

遺伝性疾患が次世代に伝わる確率を低減する

正常／均衡型の染色体構成を持つ胚を特定し、流産率をへらすことで良好な妊娠転帰を高める

### 遺伝学的検査のタイプ

染色体の数量の解析

特定の単一遺伝子疾患の有無の解析

特定の不均衡型染色体構造異常の有無の解析

### 個別の検査準備の必要性

不要

必要

不要だが、個別に症例の事前審査が必要

### 別名

PGS：着床前スクリーニング  
CCS：網羅的染色体スクリーニング

PGD：着床前診断

PGD：着床前診断

PGT-A

PGT-M

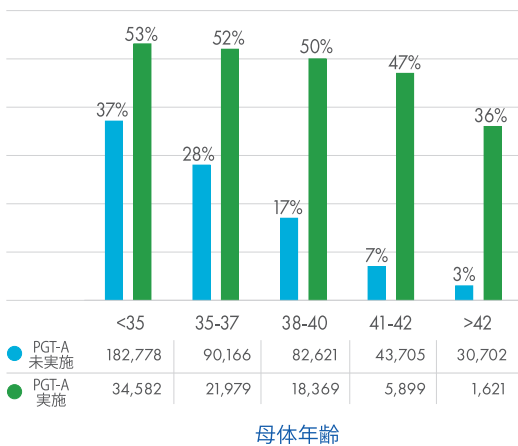
PGT-SR

# PGT-Aがもたらす可能性

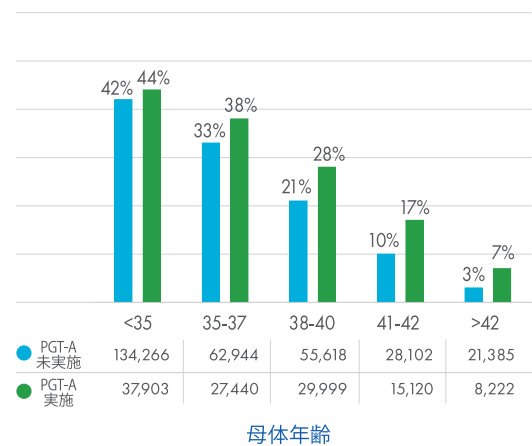
PGT-Aは着床率の向上、流産率の低下、生児出生率の向上につながる可能性が示唆されています。また、PGT-Aによってより確かな単一胚移植を行うことにより、双胎妊娠や品胎妊娠に伴う合併症のリスク低減に寄与する可能性も指摘されています。

## PGT-Aによる生児出生率向上<sup>1</sup>

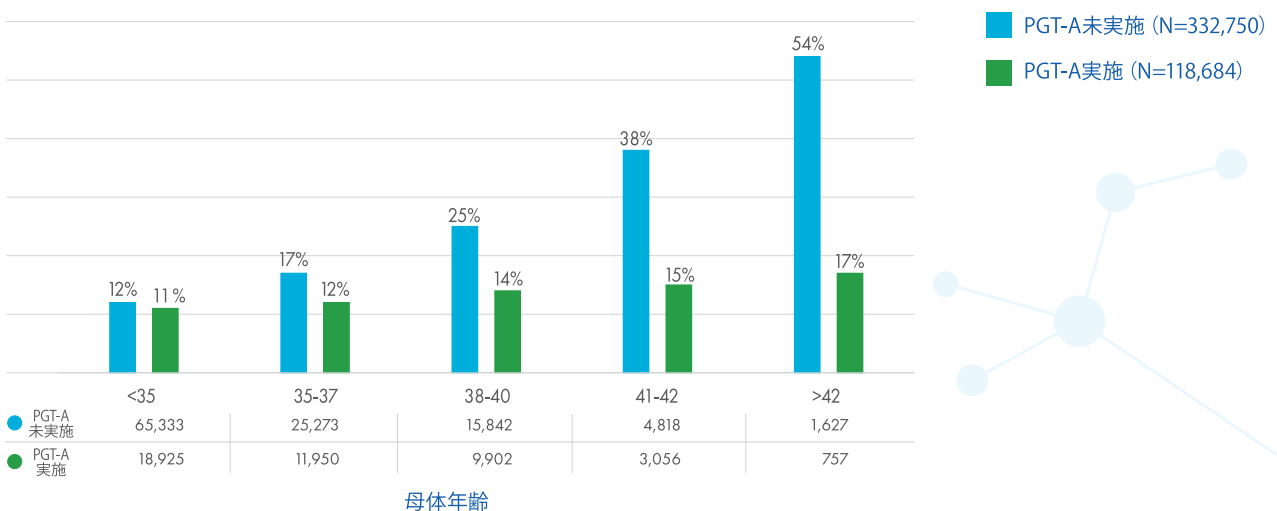
### 胚移植毎



### 採卵毎



## PGT-Aによる流産率低下<sup>1</sup>



1. 2014~2016年のSART最終データ及び2017年のSART予備データ。David McCulloh博士よりデータの提供を受け、許可を得て発表。



# 異数性と年齢の相関

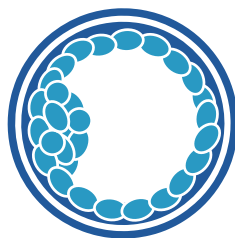
PGT-Aは胚の染色体の数量を調べる検査です。妊娠につながる可能性が最も高い胚を選択する判断材料の一つになり得ます。

## 正倍数体



- 染色体数に過不足がない
- 妊娠率が高い

## 異数体



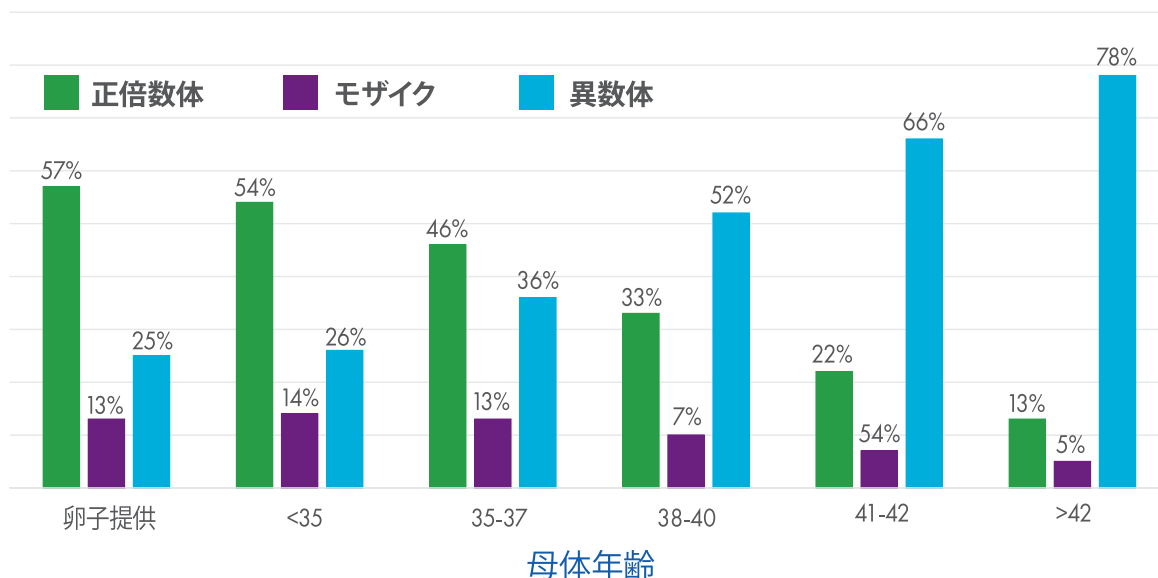
- 染色体数に過不足がある
- 着床不成功、流産又は先天異常をもつ子どもの出生につながる可能性がある

## モザイク



- 遺伝子型の異なる細胞が2種類以上混在
- 正倍数体に比べて流産や着床不成功となる可能性が高いが、生児出生に至ることもある

すべての患者に染色体に問題のある胚が発生する可能性がある<sup>1</sup>



異数体の発生率は女性の加齢とともに顕著に上昇しますが、モザイク現象は母体年齢とは無関係とされています。上図では、モザイクの発生率は加齢に伴いわずかに低下しているように見えますが、これは、モザイクのある胚が同時に減数分裂による異数性も持つため、胚がモザイクではなく異数体に分類された結果です。

1. CooperGenomics社内データ:PGT-Ai<sup>SM</sup>解析プラットフォーム(2018年11月2日~2019年5月31日)

# PGTai<sup>SM</sup>解析プラットフォーム

CooperGenomicsのPGT-Aでは、PGTai<sup>SM</sup>解析プラットフォームにより解析を行います。このアルゴリズムは、ビッグデータ、機械学習及び人工知能の力を活用してPGT-Aの感度及び特異度を向上します。

## 信頼性の高い検査

PGTai<sup>SM</sup>解析プラットフォームは以下の特徴を備えています。

- 1,000例超の生児出生と妊娠継続に至った胚の配列データを基に構築
- 10,000例超の胚生検の配列データを使用し、精度を検証

### 従来のPGT-A

人間が画像解析を行い、NGSデータをもとに主観的に推論するPGT-Aでは、臨床的有用性は限定的で、転記時や解釈時にエラーが発生する可能性があります。

Vs

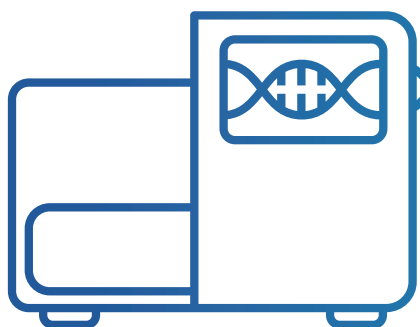
### PGTai<sup>SM</sup>解析

PGTai<sup>SM</sup>解析プラットフォームでは、大量のリファレンスデータを学習した人工知能によりデータを解析します。人間の主観性という欠点を排除し、ビッグデータ及び機械学習を活用した統計的予測に基づいて医師による胚移植の決定を支援します。

### 次世代シーケンサー (NGS) によるデータ作成

異数性、多倍数性、不均衡型転座、部分的異数性及びモザイク現象を検出

### 数学的アルゴリズムと機械学習技術によるデータ解析







### より多くの正倍数体を特定<sup>1</sup>

PGTai<sup>SM</sup>解析プラットフォームの使用開始から最初の7ヵ月間で、従来の方法では特定できなかった正倍数体1,300個以上を報告。



### 正倍数体が報告される割合が増加<sup>1</sup>

- 正倍数体の報告が7.7%増加
- モザイクの報告が21.2%減少
- 異数体の報告が4.2%減少

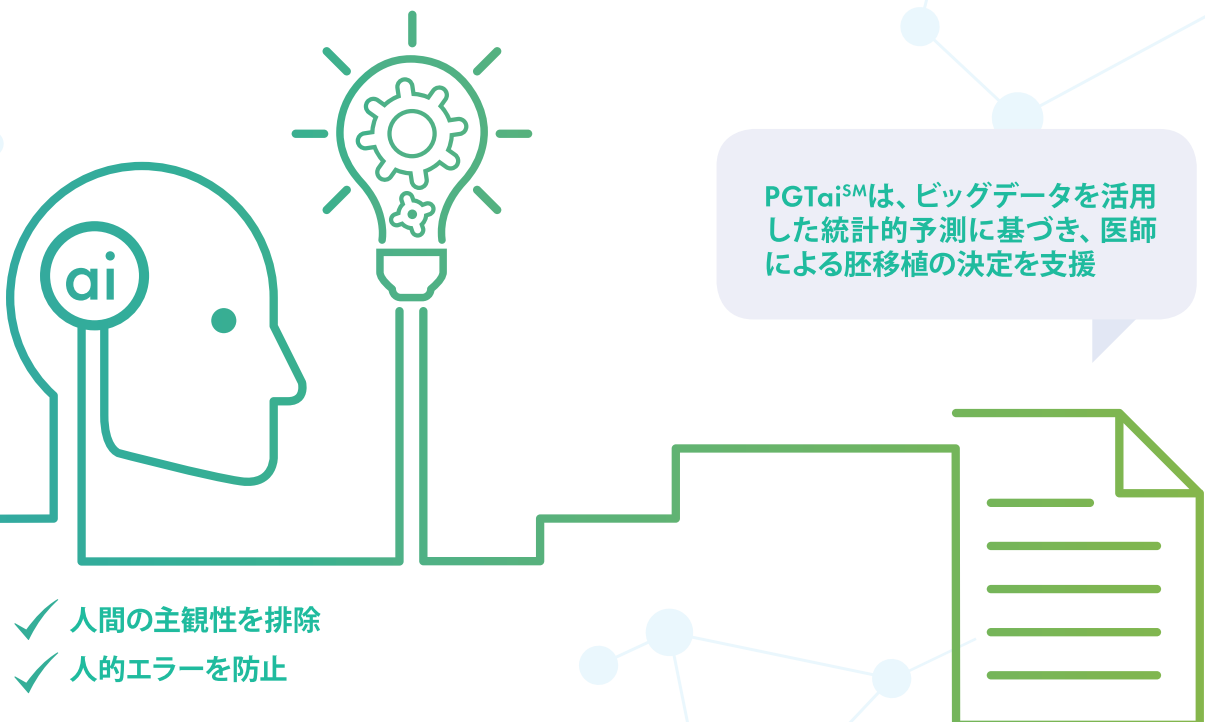


### 正倍数体を移植する機会が増加<sup>1</sup>

PGTai<sup>SM</sup>解析プラットフォームの投入以降、正倍数体が1個以上確認される患者の割合が全年齢層で増加しています。

1. CooperGenomics社内データ：従来の（主観的な）手法（2018年1月1日～11月1日）とPGTai<sup>SM</sup>解析プラットフォーム（2018年11月2日～2019年5月31日）の比較

より多くの正倍数体の特定、より一層の信頼、より多くの移植を目指して



# PGT<sup>SM</sup> 2.0: 次世代の PGT<sup>SM</sup> 解析プラットフォーム

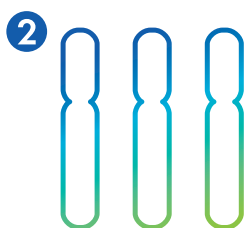
PGT<sup>SM</sup> 2.0は信頼性の高いPGT-A検査を実現します。PGT<sup>SM</sup>解析プラットフォームの基本設計に改良を加え、ペアードエンドシーケンシングと一塩基多型 (SNP) 解析を導入することで、より多くのデータを得られるようになりました。従来より10倍以上のデータを活用できるようになったことで解析精度を向上させ、医師や患者がより一層自信を持って胚移植の優先順位を決定できるよう支援していきます。

## PGT<sup>SM</sup> 2.0の利点

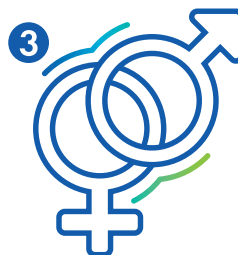
異数性の二重評価



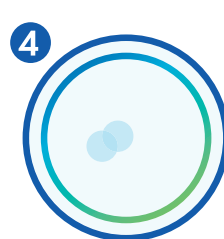
女性核型三倍体 (XXX)  
を含む多倍数体を検出



母体由来・父由来  
の解析検査\*



タイムラプスでは  
困難な2PNの  
倍数性の解析



\*日本では本オプションの  
ご提供はしていません。

リード1

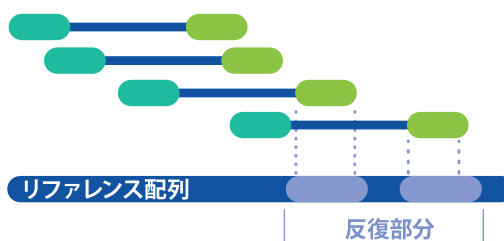


DNA断片サンプル



リード2

## リファレンス配列へのマッチング



## ペアードエンドシーケンシング

ペアードエンドシーケンシングでは、検体から得られるデータの量が増大し、その品質も向上します。DNA断片を両端から読んでいくため、マッチングのための配列データが2倍となって配列決定が困難な部位のカバレッジが広がるだけでなく、配列マッチングの効率が15%以上改善し、感度の高い解析が可能になります。

## 1 異数性の二重評価

SNP解析により第二の異数性評価が可能です。PGT<sup>ai</sup>SM2.0は世界で初めてCNV(Copy Number Variation)解析とSNP解析をPGT-Aに採用したことでノイズとアーチファクトの影響を低減し、PGT-Aの解析をさらに確かなものとします。

## 2 女性核型三倍体(XXX)を含む多倍数体を検出

三倍体は体外受精胚の約1~3%にみられ、部分奇胎妊娠や流産の原因となることがあります。PGT<sup>ai</sup>SM2.0では、従来の方法では検出できなかった第2減数分裂のエラーによる女性核型三倍体を含めた多倍数体を検出することができます。このように精度が向上したことで、流産による患者への負担を防ぐ可能性を高めます。

## 3 母体由来・父方由来の異数性の解析評価

染色体異数性はすべて母体由来というわけではなく、約10%が父方由来です<sup>1</sup>。特に有糸分裂の部分的異数性は高頻度で父方由来である報告があります(70%)<sup>1</sup>。PGT<sup>ai</sup>SM2.0Plusではオプションとして胚の異数性に対する配偶子の関与の度合いを評価します。

\*日本では本オプションのご提供はしていません。

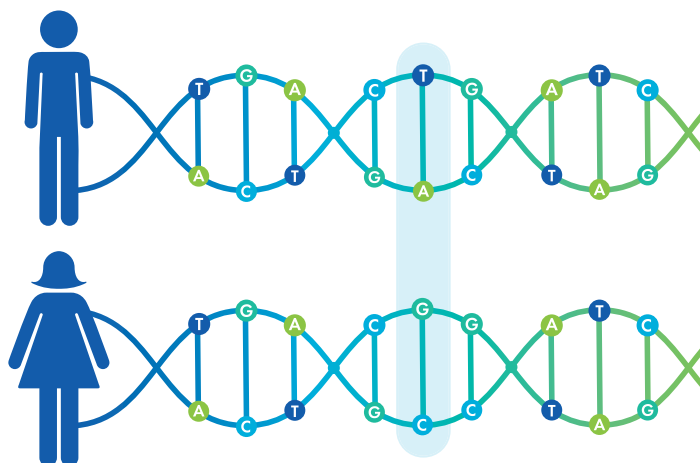
## 4 タイムラプスでは困難な2PNの倍数性の解析

SNP解析によって一倍性及び多倍数性の検出範囲が拡大したことで、タイムラプスによる形態評価解析では困難な2PNが観察された胚の倍数性の解析が出来るようになりました。

1. Kubicek D, et al. Reprod Biomed Online. 2019; 38: 330-339

### SNP (スニップ) とは

特定のDNA配列において、1個のヌクレオチドが置き換わっている現象のことで、一般的に見られる遺伝的多型です。一人一人がそれぞれのゲノムの中に約400万~500万個のSNPを持っています。SNPのほとんどは健康や発生に影響しませんが、生物学的マーカであると言え、DNA配列の変異部分の解析に役立ちます。



# より確かな胚移植

PGT-Aの目的は、妊娠につながる可能性が最も高い胚を特定して体外受精の成功率を向上することです。正倍数体は妊娠に至る可能性が最も高いことから、移植において最優先されます。

## 移植機会の増加

従来の（主観的な）手法と比較して、PGT<sup>ai</sup>解析プラットフォームによる解析結果では正倍数体の判定割合が増加し、モザイク及び異数体の判定割合が減少しています。さらに、正倍数体が1個以上確認された患者の割合が有意に増加しており（71.5%対67.7%、 $p < 0.0001$ ）、全年齢層の患者で正倍数体を移植する機会が増加しています<sup>1</sup>。

## モザイクの報告

学会のガイドライン及び最新の研究に従い、CooperGenomicsは異数体の割合及び問題のみられる染色体の数に基づいてモザイク現象を報告します。正倍数体が得られない場合は、単一の染色体が関与する低レベルモザイク（異常細胞20～40%）の胚を優先します。高レベルモザイク（異常細胞40～80%）及び複雑なモザイク（3種類以上の染色体にモザイクがみられる）の胚は優先順位が低くなります。

## PGT-Aで得られる結果

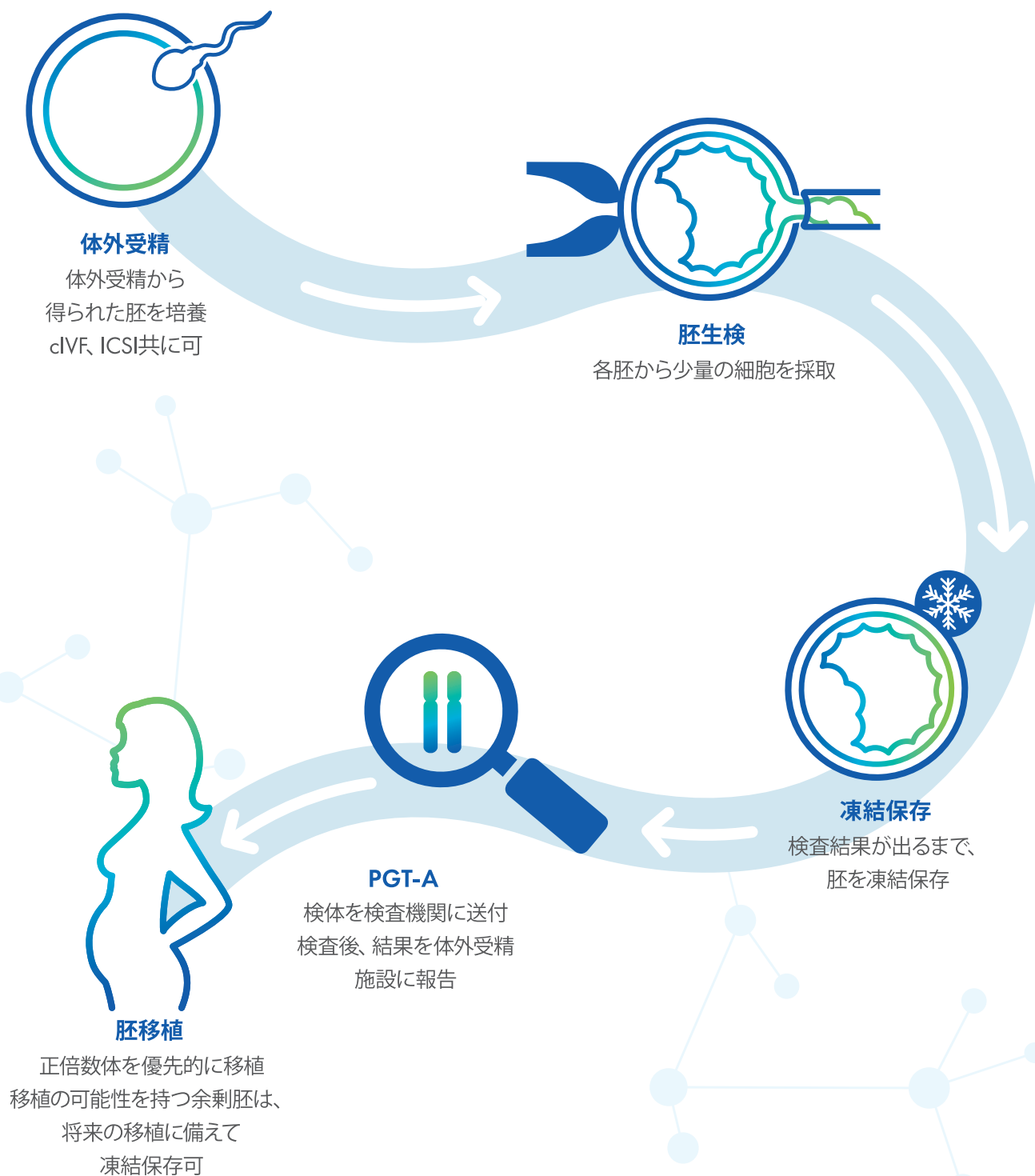
	正倍数体	低レベルモザイク	高レベルモザイク	異数体
細胞1個当たりの染色体数	正常	正常細胞と異常細胞が混在	異常	異常
妊娠率	高い	低い	さらに低い	非常に低い
移植の優先順位	高い	中	低い	非常に低い

すべてのPGT-A症例に対して医師や遺伝カウンセラーによる適切なカウンセリングを行うことを推奨します。モザイク胚移植による妊娠例に対しては羊水穿刺による出生前診断をお勧めします。

1. CooperGenomics社内データ：従来の（主観的な）手法（2018年1月1日～11月1日）とPGT<sup>ai</sup>解析プラットフォーム（2018年11月2日～2019年5月31日）の比較

# PGT-A検査の流れ

PGT-Aは周期当たりの体外受精の成功率を高める可能性があります。検査を通じて遺伝カウンセラーが情報提供を行い、カウンセリングを通してご家族を支援していきます。



# 単一遺伝子疾患を調べる PGT-M

\*2020年2月現在、日本では本検査サービスの提供はしていません。

1/28

28組に1組の割合で、常染色体劣性遺伝やX連鎖性劣性遺伝に関連する疾患を有する子どもが生まれる可能性<sup>1</sup>

>95%

PGT-Mによる  
遺伝子の変化の検出率<sup>2</sup>

>70%

PGT-M+PGT-Aで選択された  
胚の着床率<sup>3</sup>

PGT-Mは、体外受精で得られた胚について特定の疾患の有無を調べる検査です。

PGT-Mの対象者としては、自身が何らかの遺伝性疾患を発症している方、あるいは血縁者や子どもが遺伝性疾患を発症しているか、保因者スクリーニング検査によって自身の遺伝性疾患のリスクを自覚している方が考えられます。

当社は症例を詳細に審査し、個別に検査を準備するため、ご家族ごとに最適な解析をご提供します。PGT-Mの解析方法であるKaryomapping法では、ゲノム全体で30万超のデータポイントを解析することにより、胚の診断精度を高めることができます。

Karyomapping法では

- ✓ 検査の準備期間を4~8週間に短縮
- ✓ 複数の疾患を同時に検査
- ✓ 追加のサンプルなしでPGT-Aを追加可能
- ✓ HLA適合試験について相談可能

**PGT-Mの対象となる単一遺伝子疾患は6,000種類以上あります。**

\*下記はCooperGenomics米国検査室で過去に検査を行った例です。  
日本においては、日本産科婦人科学会の「着床前診断」に関する見解に従います。

例:

- 遺伝性乳がん 卵巣がん
- 脊髄性筋萎縮症
- 嚢胞性線維症
- ハンチントン病
- 脆弱X症候群
- 鎌状赤血球貧血症

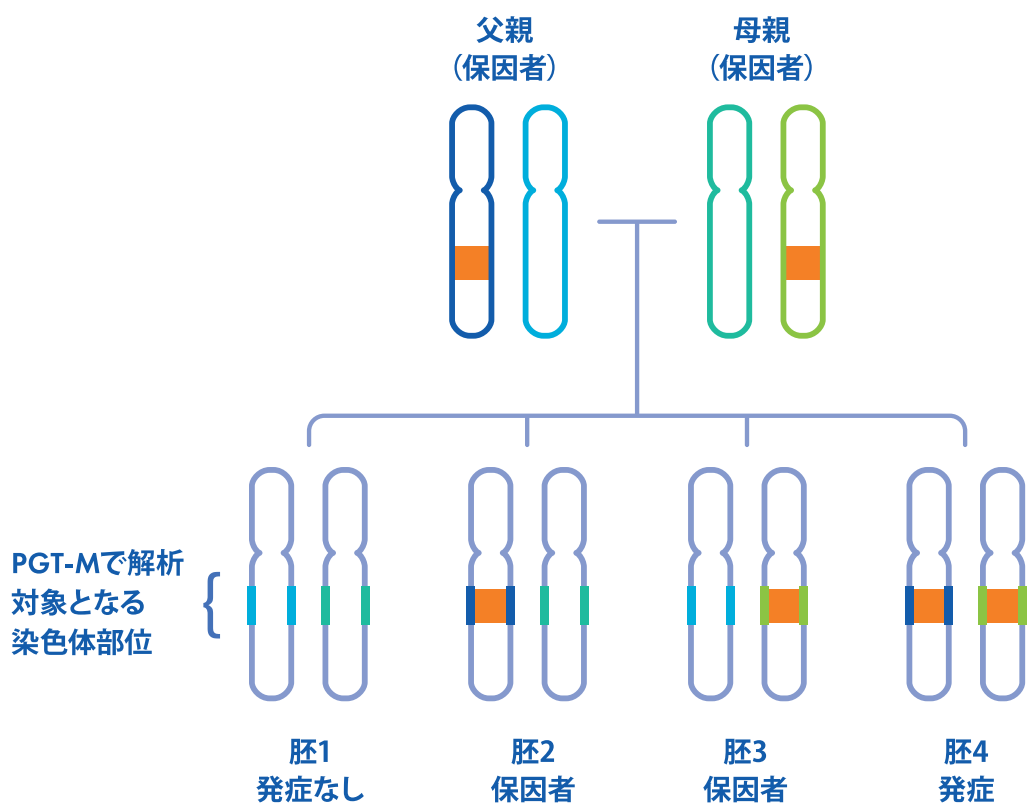
1. CooperGenomics社内データ(常染色体劣性遺伝やX連鎖性劣性遺伝を示す遺伝病を含む)  
2. CooperGenomics社内データ  
3. Jaroudi et al 2016 ASRM Karyomapping法によるPGT-M、hr-NGSによるPGT-A

# Karyomapping法

Karyomapping法は問題となる遺伝子周囲のSNPパターンを解析し、変異遺伝子周囲のパターンと正常コピー周囲のパターンを比較します。PGT-M検査の準備はご家族ごとに異なるため、両親のDNA検体が必要となります。多くの場合、他の血縁者からも検体をいただくことになります。その上で連鎖解析を行って変異の「遺伝子指紋」を決定し、胚ごとに発症の有無を判定します。

## 例：常染色体劣性疾患を対象としたKaryomapping法によるPGT-M

常染色体劣性疾患についてPGT-Mを実施した場合、発症なしの胚及び保因者となる胚を移植することができます（1、2、3の胚）。



# 染色体構造異常を調べる PGT-SR

1  
200

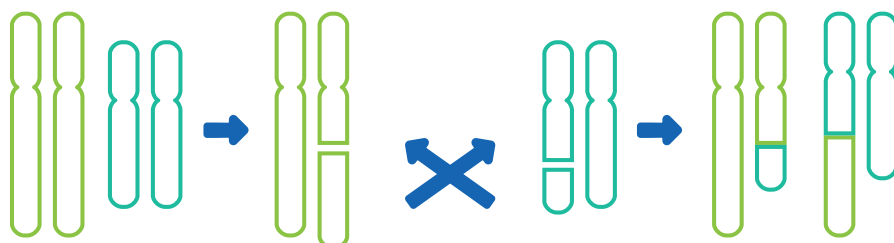
200人に1人が均衡型染色体  
構造異常の保因者です<sup>1</sup>

75%

一方の親が相互転座の保因者で  
ある場合、胚の約75%は移植  
に適さない可能性があります<sup>2</sup>

PGT-SRは、均衡型相互転座やロバートソン転座、逆位、その他複雑な染色体構造異常の保因者を対象とした遺伝学的検査です。

均衡型染色体構造異常の保因者は通常は健康体ですが、染色体の数量に過剰または不足がみられる胚が作られる確率が高く、胚生存率の低下や先天異常をもつ子どもが生まれる可能性があります。PGT-SRは、染色体の数量に過不足がなく、妊娠及び染色体異常のない出生に至る可能性が高い胚の特定に役立ちます。



PGT-SRの多くはNGSによって行われます。

- ✓ 親の検体は必要ありません（親のKaryotype reportのみ必要となります）
- ✓ PGT-Aも同時に行います

1. Harper, Peter S. Practical Genetic Counseling. London: Butterworth-Heinemann (1994年) 第65刷。  
2. CooperGenomics社内データ





# PGT-M/SRの手順

\*2020年2月現在、日本ではPGT-M検査サービスは提供していません。



## 症例の審査

医療機関から提供された検査  
申込用紙及びカリオタイプ  
(核型) 診断書を基に、  
症例の事前審査



## 遺伝カウンセリング

医療機関から患者への遺伝  
カウンセリング実施



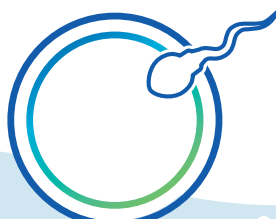
## 検査の準備 (PGT-Mのみ)

PGTの検査機関が当事者のご夫婦及び  
適当な血縁者のDNAサンプルを採取し、  
家族ごとの検査を準備



## 胚生検

各胚から少量の細胞を採取



## 体外受精

体外受精を行い、胚を培養

## 胚移植

検査結果に基づいて移植する  
胚の優先順位を決定  
移植の可能性を持つ余剰胚は、  
将来の移植に備えて凍結保存可



## 凍結保存

検査結果が出るまで、  
胚を凍結保存



## PGT-M/SR

検体を検査機関に送付  
検査後、結果を体外受精施設に報告



# 安心して検査サービスをご利用いただくために



## 認定遺伝カウンセラーによる医療機関へのサポート

PGTに関する専門教育を受けた当社の認定遺伝カウンセラーが、検査前のご相談から検査結果に関するご質問等、医療機関へのサポートを担います。また、医療機関個別に、遺伝学のセミナーや遺伝カウンセリングに関する文書作成等のカスタマイズサービスのご提供も可能です。



## 検査キットのお届け

PGT検体採取用の検査キットをご提供します。  
当社指定の検査キットオーダーフォームにご記入の上連絡ください。



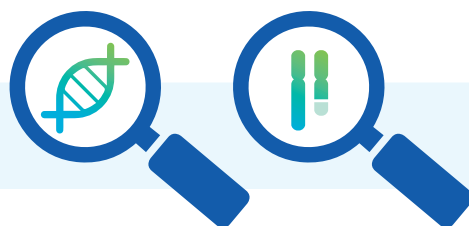
## 検体引取

臨床検体輸送に実績のある輸送会社担当者が、梱包資材及び保冷剤等を持参して、検体引取りに伺います。  
このため医療機関での梱包は不要です。



## PGT-A

- ✓ 150,000例以上に実施
- ✓ PGTai<sup>SM</sup>2.0によるCNV解析とSNP解析  
(異数性を二重評価)
- ✓ 女性核型三倍体(XXX)を含む多倍数体や一倍体を検出
- ✓ モザイク現象を検出



## PGT-M/SR

\*2020年2月現在、日本ではPGT-M検査サービスは提供していません。

- ✓ 8,000例以上に実施
- ✓ 単一遺伝子疾患及び染色体構造異常を検出
- ✓ Karyomapping法又はNGS解析
- ✓ PGT-SRはPGT-Aも同時に行います
- ✓ 1つのサンプルで複数の遺伝性疾患の検査が可能
- ✓ HLA適合試験について相談可能



## 皆さまに貢献する 弊社独自のソリューション

\*2020年2月現在において、本サービスは薬機法の定める「体外診断用医薬品」及び「医療機器」ではありません。  
本サービスの提供に関しましては、日本産科婦人科学会のガイドラインを遵守します。

©2020 ORIGIO Japan K.K. All Rights Reserved.

オリジオ・ジャパン株式会社

〒231-0021  
神奈川県横浜市中区日本大通11 横浜情報文化センター4F  
Tel: 045-319-6754 Fax: 045-319-6581  
E-mail: [contact.genomics-jp@coopersurgical.com](mailto:contact.genomics-jp@coopersurgical.com)  
Web: <https://fertility.coopersurgical.com/ja>

CooperSurgical®

Fertility and Genomic Solutions