

## モザイク現象：最新の研究

Santiago Munné PhD

異数性に関する着床前遺伝子検査 (PGT-A、これまで着床前遺伝子スクリーニング又は PGS の名で知られています) によって、胚盤胞から採取した細胞検体についてその染色体の内部に関する情報が得られ、胚移植の判断材料とすることができます。

母体年齢が高いと異数性の発生頻度が高いことがわかっているため、PGT-A は当初、体外受精 (IVF) 胚を正倍数体 (染色体数が正常) と異数体 (染色体数が多い又は少ない) とに分類するためのものでした。

しかし、近年の PGT-A 技術の進歩によって、正倍数体と異数体の中間となるモザイクを含む可能性のある結果の範囲が拡大しており、PGT-A 及びモザイク現象の臨床的影響について新たな疑問が生じています。

## PGT-A の根拠

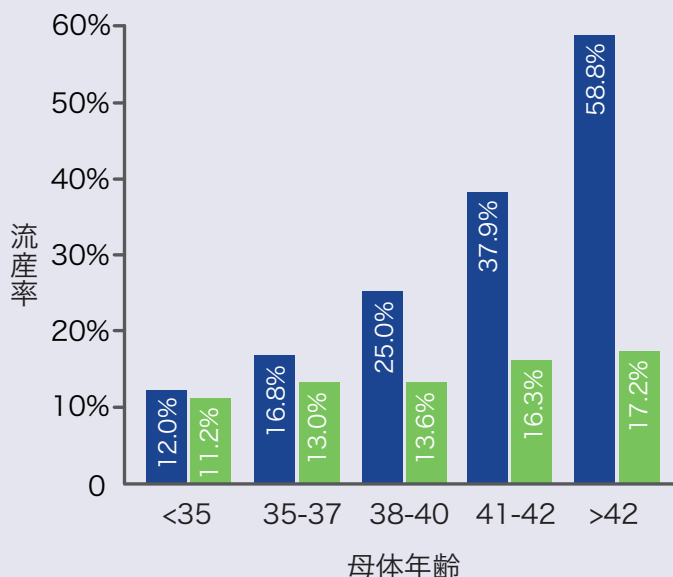
2013 年に Harton et al. が最初に報告したほか、最新の The Society of Assisted Reproductive Technology, (SART) データにみられるように、PGT-A を実施する IVF によって、特に凍結移植で、母体年齢が着床率に及ぼす影響を効果的に好転させることが期待できます<sup>1</sup>。

さらに、PGT-A の登場以来、現在までに得られた科学的データから、少なくとも 35 歳以上の母体では、正倍数体胚の方が無作為に選択した胚よりも流産率が低く、移植当たりの妊娠継続率が高いことが報告されています。<sup>2-6</sup>。

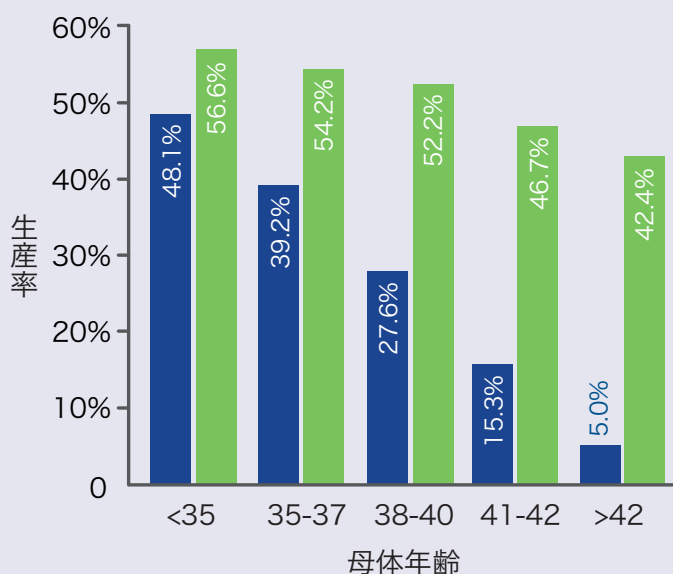
検査済みの正倍数体胚の方が未検査の胚よりも成功する可能性が高まるため有効であるほか、PGT-A によって複数胚移植から単一胚移植に移行し、双胎妊娠をはじめ多胎妊娠による合併症のリスクを低下させることが期待されます<sup>3</sup>。

正倍数体胚の移植に関するデータは万全で異論の余地のないものですが、モザイク胚に関する研究は引き続き進められています。

PGT-Aにより流産率が減少



PGT-Aにより生産率が増大



■ PGS未実施のIVF ■ PGSを実施したIVF

サンプルサイズ (移植数)

	<35	35-37	38-40	41-42	>42
PGS未実施のIVF	29,989	13,144	10,497	4,678	3,009
PGSを実施したIVF	5,326	3,366	2,941	973	243

SART.org data (2015)

## モザイク現象:その実態と仕組み

PGT-Aにおいて、モザイク現象とは2種類またはそれ以上の明確に異なる細胞系からなる胚であると理解されており、この点で最も重要な例が、正倍数体細胞と異数体細胞が混在した胚です。生物学ではしばらく前からモザイク現象という概念が認識されていますが、これは単に着床前胚を対象にモザイク現象を確実に検出してきた一部の次世代シーケンシング(NGS)技術プラットフォームの感度が高くなったにすぎません。

胚全体の異数性は通常、配偶子形成期の減数分裂異常の結果として生じるのに対し、モザイク現象は胚分裂期の有糸分裂異常によって生じます。モザイク現象は減数分裂異常ではなく有糸分裂異常の結果であることから、母体年齢との間に相関は認められていません<sup>7</sup>。

## モザイク現象の臨床的重要性

高解像度NGS法を用いたPGT-A結果の約10~20%がモザイクです<sup>3,7-10</sup>。モザイク現象は常に胚に存在しているものですが、検知できるようになったのは技術が進歩

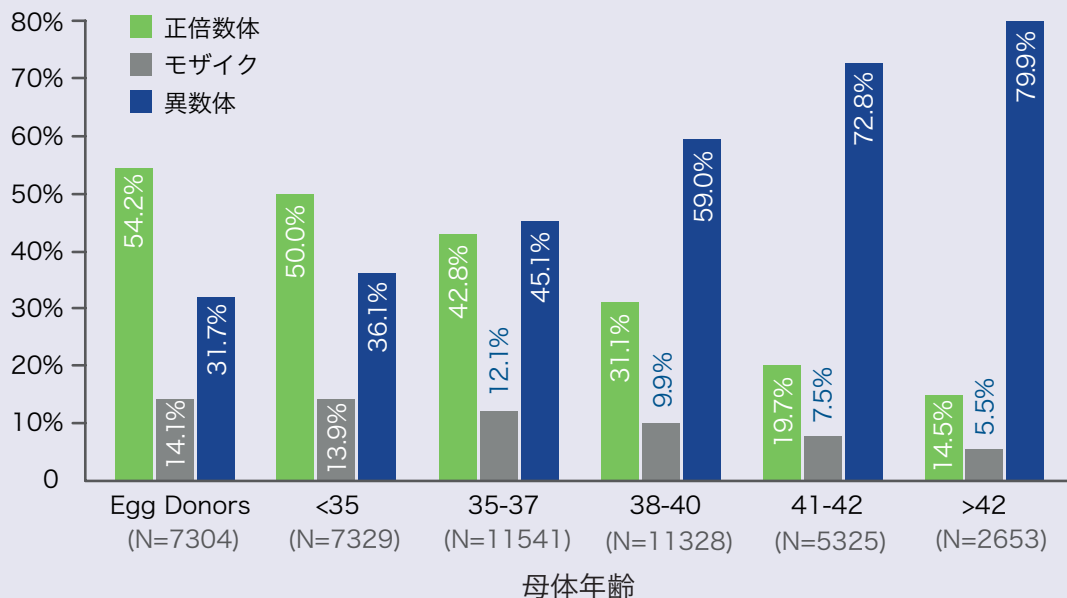
した近年になってからです。

これまでの方法は、胚を正倍数体と異数体に分類するだけであったため、何年もの間、知らないうちにモザイク胚を移植してきました。モザイク胚の方が正倍数体胚よりも着床率が低く、流産率が高いことがわかっていますが、健全な出生に至る可能性もあります<sup>3,7-10</sup>。実際に、中間的な結果として、モザイク胚が成育可能な妊娠をもたらす可能性は、正倍数体胚と異数体胚の中間となっています。

最近実施したCooper Genomicsの社内試験で、胚生存率を示す3つの重要な指標(着床率、流産率、妊娠継続率)を異なる胚のグループ間で比較した結果、正倍数体胚とは有意差があるものの、モザイク胚に生存能があることがわかりました。モザイク現象が低度(検出された異常が40%未満)の胚では着床継続率(OIR)が50%であり、これよりもモザイクの割合が高い胚の30%と比較して有意な差がありました。

全体的にみると、モザイク胚では流産率が24%であるのに対して正倍数体胚では7%( $p<0.001$ )であり、モザイク胚(異常が20~80%)の移植1サイクル当たりのOIRが37%であるのに対して正倍数体胚の移植後のOIRは77%( $p<0.001$ )という結果が得られました。

## PGT-A結果の分布



Internal CooperGenomics data of blastocyst biopsies tested via Next Generation Sequencing (2014-2017)

異数性とは異なり、モザイク現象は母体年齢とは関係がないとされています。しかし、上のグラフに示したように、臨床的にモザイクに分類される胚の数は、加齢に伴いわずかに減少します。これは、モザイク異常のある胚にも減数分裂による異数性があり、胚が「モザイク」ではなく「異数体」に分類される可能性が高まるためです。

## 学会のガイドライン

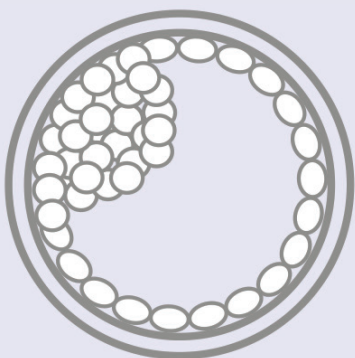
現在までに、モザイク胚及び診療の推奨事項に関するガイドラインを発行している学会はわずか2団体です。最初のガイドラインは、2016年7月にPreimplantation Genetic Diagnosis International Society (PGDIS) が発表したもので、このガイドラインではPGT-A結果を報告する際に、検出した異常20%超を「カットオフポイント」とするよう提唱しています。そのため、これよりも低度 (<20%) の場合は正常 (正倍数体) に、80%超の場合は異常 (異数体) に、20~80%の場合はモザイクに分類されることとなります<sup>1)</sup>。

この段階では、既知のモザイク胚の移植から得られた結果のデータがきわめて少なく、胎児又は胎盤にモザイク現象が確認された生殖結果から得た知見を踏まえて、さらなる推奨事項が追加されました。染色体に基づくこれらの推奨事項では、出産及び妊娠の転帰に及ぼす影響を踏まえて、染色体2、7、13、14、15、16、18及び21に関連するモザイク現象の優先度を下げよう提唱しています。

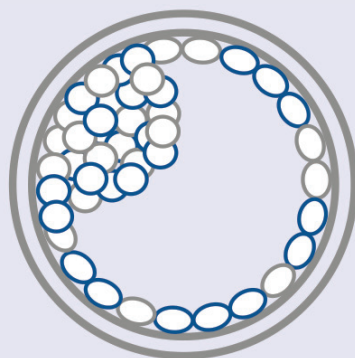
その後間もなくCongress on Controversies in Preconception, Preimplantation, and Prenatal Genetic Diagnosis (COGEN) が声明を出した時点ではすでに知見が進展しており、モザイク現象の程度 (低度であるか高度であるか) が胚に及ぼしうる影響に関してコメントが追加されました<sup>12)</sup>。

*Reproductive BioMedicine Online* に最近掲載された試験では、染色体変化に基づいて胚の「スコアリングシステム」を定めるべく、胎児合併症のリスク、片親性ダイソミーのリスク、流産リスク及び胎児異数のリスクの4つのパラメータを検討しています。試験結果では、いずれの染色体及びいずれの構成 (トリソミーであるかモノソミーであるか) を移植で優先させるかについて包括的に分類しています<sup>13)</sup>。一見すると複雑ですが、既知のモザイク胚の移植結果について知見が深まるにつれ、こうした「個別の」推奨事項のなかに最終的な解決策が見えてくるものと考えられます。

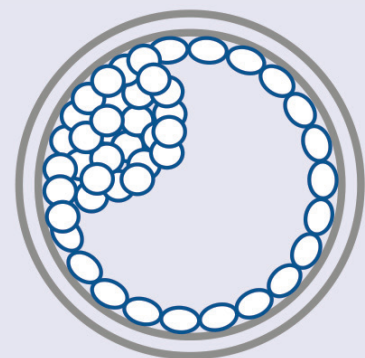
## PGDISのガイドライン



正倍数体  
異常 20%未満



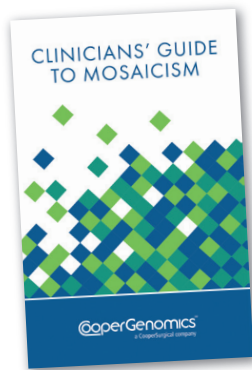
モザイク  
異常 20 ~ 80%



異数体  
異常 80%超

## 参考文献

- Harton et al. Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization. *Fertil Steril* (2013).
- Forman, et al. In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* (2013).
- Munné et al. Detailed investigation into the cytogenetic constitution and pregnancy outcome of replacing mosaic blastocysts detected with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertil Steril* (2017).
- Rubio et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil Steril* (2017).
- Scott et al. Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* (2013).
- Yang et al. Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Mol Cytogenet* (2012).
- Munne & Wells. Detection of mosaicism at blastocyst stage with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertil Steril* (2017).
- Fragouli et al. The developmental potential of mosaic embryos. *Fertil Steril* (2015).
- Fragouli et al. Analysis of implantation and ongoing pregnancy rates following the transfer of mosaic diploid-aneuploid blastocysts. *Hum Genet* (2017).
- Greco et al. Healthy babies after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocysts. *N Engl J Med* (2015).
- PGDIS Position Statement on Chromosome Mosaicism and Preimplantation Aneuploidy Testing at the Blastocyst Stage. [http://www.pgdis.org/docs/newsletter\\_071816.html](http://www.pgdis.org/docs/newsletter_071816.html) (2016).
- COGEN Position Statement on Chromosomal Mosaicism Detected in Preimplantation Blastocyst Biopsies. <http://www.ivf-worldwide.com/cogen/general/cogen-statement.html> (2016).
- Grati et al. An evidence-based scoring system for prioritizing mosaic aneuploid embryos following preimplantation genetic screening. *RBMO* (2018).



モザイク胚に関する詳細は、当社のブログ：  
[origio.com/how-to-prioritize-mosaic-embryos](http://origio.com/how-to-prioritize-mosaic-embryos) をご覧になり、Clinician's Guide to Mosaicism (モザイク現象の臨床ガイド)をダウンロードしてください。



### Santiago Munné PhD

Dr Munné は、ピッツバーグ大学及びコーネル大学医学部(ニューヨーク)で遺伝学を研究し、染色体異常を検出する最初の PGT 法を開発しました。

1995 年には、Institute for Reproductive Medicine and Science of Saint Barnabas で PGT の Director となり、染色体転座を検出する最初の検査法を開発しました。

2001 年、Reprogenetics 社を共同設立し、同僚とともにその業績及び研究に対して、2011 年から 2017 年まで連続して数々の SART 賞及び米国生殖医学会(ASRM) Star Award を受賞しています。2011 年、Recombine 社を共同設立し、遺伝子欠損をスクリーニングするための CarrierMap を開始しました。2016 年、Reprogenetics 社、Recombine 社及び Genesis Genetics 社が Cooper Companies の傘下に入ると、CooperGenomicssm 社の Chief Scientific Officer を務めました。

2017 年には、ゲノミクス企業である Phosphorous 社及び MedAnswers 社(不妊に関するデジタルヘルスプラットフォーム)のほか、生殖補助医療(ART)の改善に焦点を当てた Overture Life 社を共同設立しました。また、エール大学の特任教授であり、PGDIS の共同設立者でもあります。

オリジオ・ジャパン(株)は、日本で着床前遺伝子検査サービスのご提供はしていません。(2018 年 8 月現在)

©2018 ORIGIO Japan Ltd. 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. 045-319-6826 FAX. 045-319-6581

toiawase@origio.com www.origio-japan.com



CooperSurgical Fertility Companies