研　究　計　画　書

1.　研究課題名

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査の臨床研究

2.　研究責任者

左合治彦：　国立成育医療研究センター　周産期・母性診療センター長

3.　研究組織

共同研究者

北川道弘　　山王病院副院長
和田誠司　　国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター胎児診療科医長
佐々木愛子　国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター産科医師
小崎里華　　国立成育医療研究センター器官病態系内科部遺伝診療科医長
西山深雪　　国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター遺伝カウンセラー
関沢明彦　　昭和大学医学部産婦人科学教室教授（研究事務局）

研究協力者

川目　裕　　お茶の水女子大学大学院（遺伝カウンセリング）教授
浜之上はるか 横浜市立大学病院産婦人科助教
三浦清徳　　長崎大学病院産婦人科准教授
山下隆博　　東京大学病院産婦人科講師
澤井英明　　兵庫医科大学病院産婦人科准教授
山田崇弘　　北海道大学病院産婦人科助教
室月　淳　　宮城県立こども病院産科部長
佐村　修　　国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター産婦人科医長
池田敏郎　　鹿児島大学病院遺伝カウンセリング室特任准教授
鈴森伸宏　　名古屋市立大学病院産婦人科准教授
種元智洋　　東京慈恵会医科大学産婦人科助教
四元淳子　　昭和大学医学部産婦人科学教室特別研究生
遠藤俊明　　札幌医科大学附属病院産科周産期科准教授
福島明宗　　岩手医科大学附属病院産婦人科准教授
生野寿史　　新潟大学医歯学総合病院産科婦人科助教
平久進也　　神戸大学医学部附属病院産科婦人科特命助教
松原圭一　　愛媛大学医学部附属病院産婦人科准教授
吉里俊幸　　福岡大学病院総合周産期母子医療センター准教授
前田和寿　　徳島大学病院産科婦人科准教授

小川昌宣　　国立病院機構九州医療センター産科婦人科医長
谷垣伸治　　杏林大学医学部付属病院産婦人科講師
佐世正勝　　山口県立総合医療センター総合周産期母子医療センター長
難波　聡　　埼玉医科大学病院産婦人科講師
長田久夫　　千葉大学医学部附属病院周産期母性科診療教授
西澤春紀　　藤田保健衛生大学医学部産婦人科准教授
岡本陽子　　大阪府立母子保健総合医療センター産科副部長
金川武司　　大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学教室講師
小川正樹　　東京女子医科大学病院母子総合医療センター准教授
中村博昭　　大阪市立総合医療センター産科副部長
高木紀美代　長野県立こども病院産科副部長
金井　誠　　信州大学医学部産科婦人科学教室教授
堤　誠司　　山形大学医学部付属病院産婦人科講師
和泉俊一郎　東海大学医学部付属病院産婦人科教授
片桐由起子　東邦大学医療センター大森病院産婦人科准教授
笠井靖代　　日本赤十字社医療センター第三産婦人科部長
渡邉　淳　　日本医科大学付属病院遺伝診療科部長
木戸浩一郎　帝京大学医学部附属病院産婦人科准教授
成瀬勝彦　　奈良県立医科大学付属病院産婦人科助教
吉松　淳　　国立循環器病研究センター周産期・婦人科部長
藤田太輔　　大阪医科大学附属病院産婦人科助教
早田　桂　　岡山大学病院産科婦人科助教
兵頭麻希　　広島大学病院産科婦人科助教
近藤朱音　　四国こどもとおとなの医療センター周産期科医長
池上信夫　　高知大学医学部附属病院産科婦人科講師
川野由紀枝　大分大学医学部附属病院産科婦人科助教
大場　隆　　熊本大学医学部附属病院産科婦人科准教授

4. 研究目的：

胎児の染色体疾患や遺伝子疾患を診断するためには、羊水穿刺や絨毛採取などにより胎児細胞を採取して検査する必要がある。しかし、これらの侵襲的な方法は羊水検査には約0.3%、絨毛検査には約1%の流産のリスクや、ごく稀ではあるが腸管の損傷や感染などの母体合併症があることから、リスクを伴わない無侵襲的な胎児遺伝学的検査法の開発が期待されてきた。1997年に母体血漿中に胎児由来のcell-free DNAが循環していることが報告され、それを用いた胎児診断が研究されてきた。そこに次世代シークエンサーが登場して研究が加速された。胎児由来のcell-free DNAは母体血漿

中のDNA断片の約10%を占めている。母体血漿中のDNA断片を網羅的にシークエンスし、各々のDNA断片が何番染色体に由来しているかを同定して各染色体に由来するDNA断片量の変化から胎児の21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーの診断を行う方法が開発された。国際的な臨床試験で、ハイリスク妊婦においては、侵襲的検査を回避して流産などの検査に関連した合併症を減らすのに有効であったと報告された（Palomaki, 2011, 2012）。羊水検査や絨毛検査を受ける多くの妊婦にとっては、この検査法により安全に信頼度の高い検査結果が得られるというメリットがある。欧米ではハイリスク妊婦を対象に本検査が提供されており(ACOG, 2012)、羊水検査や絨毛検査の件数が有意に減少傾向にあることも報告されている(Chetty, 2013)。

米国とアジアの一部では、胎児染色体疾患の検出法としてすでに臨床検査サービスが始まっている。しかし、母体血中cell-free DNAを用いた検査は、無侵襲的あるため安易に検査がひろまり、適切な遺伝カウンセリングもなく出生前診断が行われることが強く危惧されている。日本産科婦人科学会は、遺伝カウンセリングを必要とする妊婦に対して臨床遺伝学の知識を備えた専門医が遺伝カウンセリングを適切に行う体制が整うまでは、広く一般産婦人科臨床に導入すべきではないとしている。そこで、十分な遺伝カウンセリングの提供が可能な限られた施設において限定的に行われるにとどめるべきであるとし、日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会の下に設置された「母体血を用いた出生前遺伝学的検査」施設認定・登録部会に認定・登録された施設で、2013年4月から臨床研究として開始された。

当センターならびに研究協力施設でも、「無侵襲的出生前遺伝学的検査である母体血中cell-free DNA胎児染色体検査の遺伝カウンセリングに関する研究」（倫理委員会受付番号：602）として2013年4月から開始したところ、被検者数は2013年9月末時点で設定数の1000例を上回る計3500例を越えたため、2014年3月で終了する予定である。この研究結果に基づいて、遺伝カウンセリング体制の妥当性の評価ならびに問題点が検証され、無侵襲的出生前遺伝学的検査を臨床で適切に運用するための遺伝カウンセリングの基礎資料が作成されている。ただし、日本産科婦人科学会では、本検査は認定・登録された施設において臨床研究として行われるべきであるとしている。そこで、本研究は、当センターならびに研究協力施設において、検査に際しては適切な遺伝カウンセリングを行い、検査後の妊娠帰結や児の状況を継続的に把握して解析する前向きコホート研究として実施する。

5. 研究対象：

母体血中 cell-free DNA を用いた検査を希望する妊婦のうち、以下の条件をすべて満たす者

1） 妊娠 10 週以降の妊婦

2） 「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」（日本産科婦人科学会、日本医学会）で定める以下のいずれかに該当する者

- 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。
- 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。
- 染色体数的異常を有する児を妊娠した既往のある者。
- 高齢妊娠の者。
- 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。

３）　夫婦またはカップルからの希望があり、研究参加の意義について十分な遺伝カウンセリングによる理解の後、同意が得られた場合

6. 被験者数の設定：

18,000 例　2013 年 4 月から 9 月までの検査受検者数から推定

7. 研究期間：

倫理委員会承認から 5 年間

8. 研究方法：

母体血中 cell-free DNA を用いた無侵襲的出生前遺伝学的検査を希望する妊婦に下記の施設条件を満たす各研究実施施設において遺伝カウンセリングを行う。遺伝カウンセリングは臨床遺伝専門医ならびに認定遺伝カウンセラーが担当し、専門外来にて行う。自発的な研究参加希望があった場合に、末梢より約 20mL を採血する。検体を Sequenom 社等に送り、胎児の 21 番、18 番、13 番染色体の数的変化の有無を母体血漿中の胎児由来の cell-free DNA を次世代シークエンサーを用いて検査する。検査結果は、遺伝カウンセリング外来で説明し、妊婦が自律的にその後の追加検査を含めた選択が行えるように支援する。各症例について、妊娠の帰結や児の状況など（症例報告項目）を研究事務局へ集計し、解析する。

【施設条件】

「母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する指針」（日本産科婦人科学会、日本医学会）で定める要件をすべて満たす施設

１．出生前診断、とくに13 番、18 番、21 番染色体の数的異常例について、自然史や支援体制を含めた十分な知識および豊富な診療経験を有する産婦人科医師（産婦人科専門医）と、出生前診断、とくに13 番、18 番、21 番染色体の数的異常例について、自然史や支援体制を含めた十分な知識および豊富な診療経験を有する小児科医師（小児科専門医）がともに

常時勤務していることを要し、医師以外の認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門職が在籍していることが望ましい。上記の産婦人科医師（産婦人科専門医）は臨床遺伝専門医であることが望ましく、上記の小児科医師（小児科専門医）は臨床遺伝専門医または周産期（新生児）専門医であることが望ましい。上記の産婦人科医師（産婦人科専門医）、小児科医師（小児科専門医）の少なくとも一方は臨床遺伝専門医の資格を有することを要する。

2．遺伝に関する専門外来を設置し、1 項に述べた産婦人科医師と小児科医師（および認定遺伝カウンセラーまたは遺伝看護専門職）が協力して診療を行っていること。

3．検査を希望する妊婦に対する検査施行前の遺伝カウンセリングと検査施行後に結果を説明する遺伝カウンセリングのいずれについても、十分な時間をとって行う体制が整えられていること。なお、検査施行前後の遺伝カウンセリングには、1 項で挙げた専門職のすべてが直接関与することが望ましい。また検査施行前の遺伝カウンセリングから検査の実施までには、被検妊婦自身が検査受検の要否について十分に考慮する時間をもつことができるよう配慮すること。

4．検査施行後の妊娠経過の観察を自施設において続けることが可能であること。

5．絨毛検査や羊水検査などの侵襲を伴う胎児染色体検査を、妊婦の意向に応じて適切に施行することが可能であること。

6．妊婦が侵襲を伴う胎児染色体検査を受けた後も、妊婦のその後の判断に対して支援し、適切なカウンセリングを継続できること。

7．出生後の医療やケアを実施できる、またはそのような施設と密に連携する体制を有すること。

【症例報告項目】

症例情報

1. 施設名
2. 記載者氏名
3. 記載日
4. 病院 ID
5. 検査日
6. 検査日年齢
7. 検査理由
8. 検査結果
9. 妊娠歴
10. 不妊治療歴
11. その他出生前診断受検歴

検査後の転帰

1. 妊娠合併症

2.　妊娠帰結
3.　分娩施設
4.　分娩様式
5.　分娩日
6.　出生体重
7.　出生時の児の異常
8.　1か月検診時の児の異常

9.　予測される成果・研究の意義：

無侵襲であるために安易に受検することが懸念される妊婦に、適切な遺伝カウンセリングを提供できる施設で、適切に検査が運用できる体制が確立される。

10. 研究参加のメリット・デメリット

メリット：研究参加を希望すれば検査を受けることができ、絨毛検査や羊水検査などの侵襲的な検査が回避できる。

デメリット：検査における採血（約 20mL）と自費診療であること。

11. 研究参加の自由と撤回権：

① 同意の取得は、無侵襲的出生前遺伝学的検査の施行前に臨床遺伝専門医または認定遺伝カウンセラーが、遺伝カウンセリング外来で行う。
② 同意の撤回は、同意をした後でも可能である。ただし、血液検体が検査会社に提出された後であれば検査費用は発生する。
③ 説明書・同意書・同意撤回書は添付資料参照。

12. 費用負担・研究費：

本研究で実施する検査費用（約 21 万円）は患者負担とする。データ解析などは成育医療研究開発費（24－2）を使用する。

13. 個人情報の保護・研究成果の取扱い：

事務局へ送付される症例報告内容は無記名であり、個人情報は含まない。各施設において検査結果を含む臨床データおよび同意書等を取扱う際は、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。

研究成果は、被験者を特定できる情報は使用せず、学会や学術雑誌へ公表する。

*個人情報分担管理者　左合治彦　周産期・母性診療センター　センター長

14. 研究終了後の資料・試料の取扱い：

資料は研究終了後に廃棄する。試料は該当しない。

15. 試料及び情報の流れ・撤回に関する手続き：

添付資料参照。

16. 医療情報の利用：

8.研究方法の症例報告項目を参照。

17. 研究計画終了届「様式６」の提出予定日

研究終了後１ヶ月内

18. 参考文献等の添付

1) Palomaki, 2011
2) Palomaki, 2012
3) ACOG, 2012
4) Chetty, 2013
5) 先行研究（受付番号６０２）の報告
6) 母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する指針
7) 「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査」についての共同声明