

21、18、13トリソミーの先を見据えた 非侵襲的出生前検査の拡張

VeriSeq™ NIPT Solution v2を用いたシーケンスが包括的な洞察を可能にし、
侵襲検査の必要性を削減



DR. PASCALE KLEINFINGER,
LABORATOIRE CERBA

DEPUTY DIRECTOR, GENETICS
DEPARTMENT

Dr. Pascale Kleinfingerは、フランスのLaboratoire Cerba社の遺伝学部門の Deputy Directorであり、ここで23年間にわたって出生前検査に関与してきました。同氏は、非侵襲的出生前検査 (NIPT) のための次世代シーケンサー (NGS) の使用を含む、出生前療法の専門家です。NIPTは、胎児染色体異常をスクリーニングするために、胎盤細胞のアポトーシスによって母体の血流に放出される Cell-Free DNA (cfDNA) のシーケンス解析を伴います。また、Dr. Kleinfinger は Association of French-Speaking Cytogeneticists のワーキンググループの共同主催者であり、フランスなどでの診療所における NIPT の使用に対する方針と基準を提唱しています。

出生前検査での経験、博士が感じる NIPT および拡張型 NIPT の進歩について、イルミナの VeriSeq NIPT Solution v2 がフランスの妊婦のニーズを満たすため、Dr. Kleinfinger に、博士のラボがどのように役立っているかについて伺いました。

質問：Laboratoire Cerba社および、そこでの役割について話していただけませんか。

Dr. Pascale Kleinfinger (PK) : Laboratoire Cerba社は、1967年以来、臨床病理に特化した研究所として存在してきました。弊社は約650名の従業員が在籍し、診断検査分野の世界的リーダーである Cerba HealthCareの一部です。Laboratoire Cerba社の研究所は、患者サンプルがもたらされる現場では実施されない解析のための参照試験所として主に操業しています。

私は、遺伝学部門の Deputy Director であり、この部門には、8名の遺伝学者と約60名の技術者がいます。この部門は、患者サンプルを採取する産科医と直接連携して業務を行っています。

「NIPTが登場したとき、この検査は、当時当社が提供するしかなかったどの検査よりも、さらに高感度でより特異的であることが明らかになりました。」

質問：Laboratoire Cerba社がNIPTの提供を決めた理由は何ですか。

PK：NIPTは、2013年にLaboratoire Cerba社の研究所で開始しました。当社がこの検査を提供する初めてのフランスの医学研究所であり、欧州で初めての医学生物学研究所の1つでした。生物医学局の報告によると、2010年代の間、フランスで毎年、約45,000件の侵襲的出生前検査が実施されていました。¹ この値は、妊婦のほぼ6%を占め、イル＝ド＝フランス(パリを中心とした地域)のような地域では12%を占めていました。特に従来のスクリーニングの陽性適中率(PPV)が当時5%未満だったことを考慮すると、侵襲的手順の数を減らす必要があることはすべての医療従事者にとって明らかでした。NIPTが登場したとき、この検査は、当時当社が依頼するしかなかったどの検査よりも、さらに高感度でより特異的であることが明らかになりました。

質問：委託医師のNIPTに対する反応はどのようなものでしたか。

PK：当初、NIPTに対する反応は非常にさまざまでした。NIPTの実施にかなり反対する方々もいましたが、好意的な支持をしてくれる方々もいました。当社はフランス中を周り、産科医や婦人科医にNGS、NIPT、そしてこのスクリーニングの仕組みについて教育しました。

今では、医師たちはこの検査とこの検査の限界をより理解しています。また医師たちは、NIPTは、例えば異常な超音波所見の症例における特定の集団に対して提供してはいけないことも理解しています。結果的に、実際には医師たちがこの検査を自分たち自身で作りました。今日当社が共に仕事を行う人々にとって、NIPTが標準治療として実践で非常に役立っています。

質問：博士の研究所と委託病院とどのように連携していますか。

PK：当社は2種類の処方者と共に仕事をしています。1つ目は、高レベルな連携を行っている総合的センターの病院の処方者です。当社の臨床報告書を彼らに提示し、ヘルスケアポリシーを発展させるために彼らと密に仕事をを行います。2つ目は、より一般的な個別の処方者であり、それぞれ個別の症例を通して話し合い、助言を行います。当社は柔軟に彼らの要求に応えることができます。当社のサポートが必要になったときに、それぞれの処方者の方々から連絡をいただきます。

当社の連携により、患者に提供される個別のケアおよび医療を改善することができますようになります。また、こういった処方者から、その集団内のニーズおよび処方者のニーズなど、健康政策の発展について考えることができます。

質問：フランスでのNIPT状況の概要について教えていただけますか。

PK：NIPTはフランスで厳しい制限の対象となっている遺伝子検査です。検査を開始するためには、血液サンプルは患者が署名した同意書および処方する医師が遺伝子検査の利点と限界を患者に適切に通知したことを述べた証明書が添付されていなければいけません。また、女性が診療所を訪れ、この検査を受けることを自身で決断することはできません。

本検査は、理想的には、妊娠初期の妊娠11週目から13週目の間の超音波検査の後、および超音波検査で異常が認められなかった場合にのみ実施しなければなりません。具体的に言うと、3.5 mm未満の胎児後頸部透亮像(NT)値を検証します。フランスの法律は、21トリソミーのみの特定のリスクのある妊娠に対してNIPTのための財政的支援が認められています。本検査は、1,000分の1を超える母体血清スクリーニングからのリスク評価に基づいて、患者が21トリソミーのリスクがある場合に100%の財政支援が受けられ、2分の1から50分の1の間のリスクのある患者にはNIPTの代わりに侵襲的採取メソッドを実施するオプションが提供されるという特別な規則があります。当然、すべて陽性のNIPT結果は、侵襲的診断手順によっても確定する必要があります。

質問：拡張型、すなわちゲノムワイドなNIPTに対する実施戦略に関する最近の論文について教えてください。

PK：NIPTが2013年頃に利用できるようになったときに、21トリソミー以外の染色体異常について将来的にどのような可能性があるだろうかと考えました。当社は、誰かが技術的解決を考え出すその日のために、まれな異数体および構造的な非均衡型再編成のあるサンプルを収集することを目的に、フランスで多施設連携を開始しました。かつては、21トリソミーが最も一般的な異常であり、スクリーニングでは関心となりそうな唯一の異常であると考えていたため、このプロジェクトで取り扱う染色体異常の範囲は必ずしも明確ではありませんでした。しかし、当社は、13トリソミーや18トリソミーを含む頻度の低い異常に対してすでにスクリーニングを拡大していました。

当初、このようなその他の染色体異常は、よく知られておらず、当社は公衆衛生における実際の現場には認められないまれな異常と思い込んでいました。しかし、フランスでは毎年国家報告書が発行されているのですが、この報告書で、これらの異常のいくつかは全くまれなものではないことが示されました。この有病率をもっと高い可能性があるということを示した2018年のLindquistの論文²を含め、みんなが論文作成に着手しました。

イルミナが、まれな常染色体異常および微小欠失と7 Mbを超える長い重複に対するスクリーニングオプションも搭載したVeriSeq NIPT Solution v2を発売したときに、当社はレトロスペクティブ研究のために、192名の妊婦からバイオバンクで保管されたサンプルについて1つ目のコホートを検証しました。この目的は、VeriSeq NIPT Solution v2 アッセイの感度と特異性を評価することでした。これらのサンプルのうち、42サンプルは異常があり、150サンプルは異常がありませんでした。サンプルのうち2つは、妊娠の1~2%に影響を及ぼす胎盤モザイクを有しており、これらの有病率は染色体異常の種類に応じて変動していました。³ 例えば、21トリソミーはまれであり、18トリソミーはそれよりも頻度が高く、7トリソミーは一般的です。

「当社の連携により、患者に提供される個別のケアおよび医療を改善することができます。」

「主な利点は、早期診断が可能ということです。」

コピー数バリエーションについて、拡張型のNIPTによって検出されたバリエーションのサイズと任意のアレイで評価されたときのバリエーションのサイズとの間に良好な相関があることも確認できました。全体的な特異性が99.3%、感度が88.1%であったことが分かりました。³

次に、NIPTを受けるために紹介され、当社が胎児核型の情報を有していない妊婦3,000名からなる2番目のコホートを調べることにしました。このコホートでは、8、9、12、14、15、16、22トリソミーおよび著しい不均衡型染色体異常である胎盤モザイクに関連して存在する可能性が低い異常など、胎児異常と一致する染色体異常に焦点を置きました。このリストに限定して検査を行った場合、陽性結果の割合は、たった0.57%³であり、これは侵襲的確定検査が必要と考えられる女性はごくわずかな数に限られることを示しています。

質問：患者にとって拡張型NIPTの利点は何ですか。

PK：主な利点は、早期診断が可能ということです。例えば、妊娠初期の患者でNIPTから同腕染色体12pを検出できました。フランスでは妊娠約22週目で妊娠中期超音波検査が行われますが、この徴候は妊娠中期の超音波検査で現れることは間違いありません。NIPTのおかげでその後の確定検査を実施でき、今ではより早くこの異常を見つけることができます。

最終的に、今まで検査できなかった13、18および21以外の異常を検出できるようになると思います。そして、可能性として、妊娠高血圧腎症、子宮内胎児発育遅延および子宮内胎児死亡のリスクと関連する16トリソミーなどの胎盤モザイクに関連する妊娠後期の妊娠合併症に対する特定のリスクを防ぐことができるようになると思われます。これらのリスクをよりよく管理することができる枠組みが必要になると思います。近い将来、当社の監督当局である生物医学局がNIPT検査の処方方法を定義するために専門家たちを呼び集めるでしょう。

質問：イルミナは、博士のラボおよびVeriSeq NIPT Solution v2の採用にどのようなサポートを行っていますか。

PK：イルミナとの協力は最高です。イルミナは、技術的な支援と、当社のラボに完全に適合した有用性を提供してくれます。当社の仕事をサポートするために、最新の文献情報を提供してくれます。イルミナは、同一検査を実施する他のラボとの交流においても当社を支援してくれるため、まれだと考えられるデータを個別に収集できます。

「イルミナとの協力は最高です。

イルミナは、技術的な支援と、当社のラボに完全に適合した有用性を提供してくれます。」

使用目的の陳述

VeriSeq NIPT Solution v2は、妊娠10週目以上の妊婦の末梢全血からゲノムワイドな胎児遺伝子の異常を検出するためのスクリーニング検査として使用することを目的とした体外診断用医薬品です。VeriSeq NIPT Solution v2は、全ゲノムシーケンスを使用し、すべての常染色体に対する部分的重複および微小欠失、ならびにすべての染色体に対する異数性状況を検出します。本検査は性染色体異数性(SCA)のレポート作成を要求するオプションがあります。本製品は、診断またはその他の周産期管理の決定に唯一の根拠として使用しないでください。母体血液からのCell-Free DNA解析に基づく非侵襲的出生前検査(NIPT)は、スクリーニング検査であり、診断ではありません。妊娠に関する取り返しのつかない決断を下す前に、詳細な確定検査が必要です。

詳細はこちら

VeriSeq NIPT Solution v2: jp.illumina.com/products/by-type/ivd-products/veriseq-nipt.html

参考文献

1. Agence de la Biomedecine. Prenatal diagnosis. The medical and scientific report procreation and human genetics in France. rams.agence-biomedecine.fr/diagnostic-prenatal. Accessed October 6, 2021.
2. Lindquist A, Poulton A, Halliday J, Hui L. Prenatal diagnostic testing and atypical chromosome abnormalities following combined first-trimester screening: implications for contingent models of non-invasive prenatal testing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(4):487-492. doi:10.1002/uog.18979
3. Kleinfinger P, Lohmann L, Luscan A, et al. Strategy for Use of Genome-Wide Non-Invasive Prenatal Testing for Rare Autosomal Aneuploidies and Unbalanced Structural Chromosomal Anomalies. *J Clin Med.* 2020;9(8):2466. Published 2020 Aug 1. doi:10.3390/jcm9082466

イルミナ株式会社

〒108-0014 東京都港区芝 5-36-7 三田ベルジュビル 22 階
Tel (03) 4578-2800 Fax (03) 4578-2810
jp.illumina.com

 www.facebook.com/illuminakk

販売店

本製品の使用目的は体外診断用に限定されます。すべての地域や国で利用可能とは限りません。販売条件 : jp.illumina.com/tc

© 2022 Illumina, Inc. All rights reserved.

すべての商標および登録商標は、Illumina, Inc または各所有者に帰属します。

商標および登録商標の詳細は jp.illumina.com/company/legal.html をご覧ください。

予告なしに仕様および希望販売価格を変更する場合があります。

Pub. No. M-GL-00231 v1.0-JPN 24JAN2022

illumina[®]