

とくに成熟卵子内には、10万～20万以上の多くのミトコンドリア遺伝子が存在するが、卵子形成過程で原始卵胞時にミトコンドリアDNAコピー数が著しく減少する時期があり、そのためにその後の卵子形成時に、変異を殆どもたない卵子と変異を多くもつ卵子に分かれる現象（ボトルネック効果）が生じる。ミトコンドリア遺伝子病に対する着床前診断はこの比率を診断することになる。しかし、疾患を発症する変異比率を決定するうえで、①細胞間にばらつきを生じる、②細胞種間によっても異なる、③中等度の変異比率を有する軽症型の疾患発症の可能性をどの比率で決定するか、などの判断について考え方は多様である。

### ③重複型遺伝子変異

欠失型や点変異型は遺伝子の診断を高い効率で得ることができるが、比較定量化が要求される重複型遺伝子変異は診断系の精度を確保することが一層困難となる。高い精度を要求すると移植可能な胚は減少する。マーカー染色体として性染色体遺伝子を併用する考え方もあるが、本邦の倫理社会的経緯からはなお考慮すべき要素があると考えられる。

## 3) 着床前診断における染色体検査の現状と問題点

着床前診断としての染色体検査には、大別して染色体の構造異常の保因者の胚に対する胚診断と体外受精胚に高い頻度で発生する染色体の数的異常に対する染色体スクリーニングに分類することができる。本邦ではさらに前者のうち、習慣流産を伴う均衡型転座の構造異常保因者に対してのみを適応として認めている経緯がある。

染色体スクリーニングについては、前述のESHREのPGDコンソーシアムにおける統計報告でも示されるように急速に世界のなかで拡がりを見せ始めており、PGDの多くを占めるようになった。

染色体情報を得るための基本技術はFISH法であることになお変わりはない。しかし、このFISH法に用いるDNAプローブについては、とくにスクリーニングに対して、数的異常の頻度の高い13, 16, 18, 21, 22, X, Yなどに加えて他の染色体プローブを組み合わせより多くの情報を得ようとする試みがなされている。しかし、何れにせよ限定的な染色体情報であり、胚に対するFISH法は細胞周期では間期の染色体が一塊になっている時期の分析であり、個々の染色体情報を蛍光の数のみで分析しようとするためには限界がある。加えて、蛍光が重なり合ったり、近傍にあたりすることで認識しづらいことがあることや、Vysis社のDNAプローブが主流となっているために購入できるテロメア・サブテロメアプローブの蛍光には限界があることなど問題は少なくない。

本来、体外受精胚に発生した染色体の数的異常が少なくないことから、胚移植に至る割合は少なくなることは否めない。

また、Munneらは、1割球生検が胚成育に対して、一般的に行われる2割球生検よりも良好であることが述べているが、診断の精度の観点からは批判も少なくない。

染色体情報をより詳細に把握するための新たな手法としてCGH comparative genomic hybridization (CGH)法の着床前診断への応用が検討されているが、なお、実用性はない。

## 4) 適応承認疾患と今後の可能性

適応と条件として臨床経過が重篤な遺伝性疾患に限られ、現在までの同学会の倫理判断上の原則は成人に至るまでに生命の危険性を含め、強い生活制限の存在など、重篤性を認知できるものとしている。これまでに承認された疾患はDMD, DM1, ミトコンドリア遺伝子病のLeigh脳症、習慣流産

を伴う均衡型転座保因者である。

今後、遺伝子解析が多くの疾患に対して進み遺伝情報を予めクライアントが知ることによって、幅広い対象疾患がその適応となることが予測される。

海外における着床前診断の多くが染色体スクリーニングである現実があるが、流産の予防や妊娠率の向上につながるとの意図から発生したものである。本邦の適応としては現在のところスクリーニングに拡大して無作為に検査を推進する方向にはない。これ以外に、①染色体不分離による反復流産症例、②不妊遺伝子（Klinefelter 症候群、AZF 遺伝子欠失群、男性ホルモン受容体の CTG リピート延長例など）の生殖補助技術症例、③性腺モザイクが考えられる保因者、④発癌遺伝子保因者、などに対する着床前診断も適応として必要と考えられつつある。

#### 5) 適応決定における遺伝カウンセリングの重要性

倫理審査ではクライアントが家系内に存在する疾患の患者との関わり、特に疾患に対する配慮や向き合い方などに関する条件を検討することは確認されていない。倫理審査に上げる前に遺伝カウンセリングを十分に行い疾患や患者への立場など、着床前診断に関わるあらゆる事項に関して理解を深め、その状況を確認するプロセスが重要である。単に疾患からの逃避のための技術として理解されるのであれば適応症例として容認するに値しない。そのうえで、遺伝カウンセリングは

きわめて重要である。

また、適応として望まれても実施が不可能である事例として発端者の遺伝子型が明らかでない症例や現在まだ着床前診断手法が確立されていない重複型遺伝子変異などの疾患の対応についても遺伝カウンセリングの際に確認すべきである。

#### 6) 着床前遺伝子診断にかかる経費

着床前遺伝子診断は体外受精に基づく技術であり、そのための経費は少なくとも 30~40 万円に及ぶのが通常である。これに加えて、着床前診断を行うために①胚生検、②遺伝子検査、③出生前診断、などの経費が加算されることになる。診断精度を確保するために1つの胚から2個の割球を生検し、別個に遺伝子診断を行うことになる。さらに、単一細胞の診断には、nested PCR が必要となり、2種のプライマーセットを用いて2回のPCRを行うことが原則となる。この作業にかかる費用も多大である。さらに配列分析を行う場合には、シーケンサー用プライマーや分析費用も必要となる。通常の遺伝子検査に比較し、40倍の経費が単純にかかることになる。

今後のこの経費負担は、極めて大きな問題となり実施するうえでクライアントの負担が当然あることは、運用上必須のことである。

オーストラリアの現状では体外受精費用とほぼ同等の遺伝子診断料が発生しており、染色体スクリーニングが多く行なわれるようになった現状では一時体外受精にかかる医療費は倍増したという事実がある。