

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

早老症状を呈する先天異常症候群に関する研究

研究分担者 松浦 伸也
国立大学法人広島大学 原爆放射線医科学研究所 教授

研究要旨

PCS(MVA)症候群の疑いで中絶した胎児の DNA による確定診断と次子の着床前診断について検討した。胎児は、*BUB1B* 遺伝子上流 44-kb の変異 ss802470619G>A と新規スプライス変異 IVS16+1G>A の複合ヘテロ接合だった。着床前診断で実績がある県立広島病院生殖医療科で遺伝カウンセリングが実施され、その後、藤田医科大学で予備検査が行われて、最終的に日本産婦人科学会から着床前診断 (PGT-M) の許可証が届いた。今後、県立広島病院の倫理審査を経て、着床前診断 (PGT-M) が実施される予定である。PCS(MVA)症候群の着床前診断は母親の QOL に大きく貢献するものと期待される。

研究協力者

阿久津シルビア夏子 広島大学 助教

A. 研究目的

本研究は、早老症状を呈する先天異常症候群の標準的診断法の確立と合併症の予見・早期治療による医療の質の向上を目的としている。また発症メカニズムの解明により、将来的な治療法の開発を目指している。令和4年度は、PCS (MVA)症候群の着床前診断について検討した。

B. 研究方法

PCS (MVA)症候群の疑いで中絶した胎児の DNA による確定診断と次子の着床前診断について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、稀少性遺伝病のゲノム DNA を使用することから、個人情報保護が必要がある。研究代表者はこれまでに、「広島大学ヒトゲノム研究倫理審査委員会」に研究申請を行い、すでに承認を受けている（課題名：先天異常症候群の病因遺伝子と病態に関する研究・承認番号：ヒ-94号）。

C. 研究結果

30才の母親は、近産婦人科において妊娠12週で妊婦健診を受けた際に、胎児水腫と多発奇形を指摘された。羊水の染色体検査で高頻度の染色分体早期解離 (PCS) と多彩異

数性モザイク (MVA) が検出されたことから、PCS(MVA)症候群が疑われて、妊娠21週で中期中絶した。胎児 (女兒) の体重は180gだった。その後、両親から次子の出生前診断について相談を受けた。母親は中絶したことについて強い精神的ショックを受けており、同様の経験を二度としたいくないとの気持ち強く、着床前胚の DNA を用いた着床前検査法 (PGT-M) を強く希望した。

胎児の遺伝子解析の結果、*BUB1B* 遺伝子上流 44-kb の変異 ss802470619G>A と新規スプライス変異 IVS16+1G>A (rs746144756) の複合ヘテロ接合であることが判明した。ss802470619G>A は父親に由来し、IVS16+1G>A (rs746144756) は母親に由来していた。着床前診断で実績がある県立広島病院生殖医療科で遺伝カウンセリングが実施され、その後、藤田医科大学で予備検査が行われて、最終的に日本産婦人科学会から着床前診断 (PGT-M) の許可証が届いた。今後、県立広島病院の倫理審査を経て、着床前診断 (PGT-M) が実施される予定である。

D. 考察

これまで PCS(MVA)症候群の出生前診断は、絨毛 DNA による遺伝子検査または羊水の染色体検査により実施されてきた。しかし、これらの手法は検査が陽性の場合、妊娠

中絶をせざるを得ないため、両親、とくに母親に再び精神的負担を強いることが懸念された。この度、着床前診断 (PGT-M) の実績がある県立広島病院との全面協力のもと、着床前診断が実施可能となった。PCS(MVA)症候群の着床前診断は母親の QOL に大きく貢献するものと期待された。

E. 結論

PCS(MVA)症候群の着床前診断を準備した。これにより母親の QOL に大きく貢献するものと期待された。

F. 研究発表

- 論文発表
 - Akutsu SN, Miyamoto T, Oba D, Tomioka K, Ochiai H, Ohashi H, Matsuura S. iPSC reprogramming-mediated aneuploidy correction in autosomal trisomy syndromes. PLoS One. 2022;17(3):e0264965.
 - Miyamoto T, Hosoba K, Akutsu SN, Matsuura S. Imaging of the Ciliary Cholesterol Underlying the Sonic Hedgehog Signal Transduction. Methods Mol Biol. 2022;2374:49-57.
- 学会発表
 - Akutsu SN, Matsuura R, Matsuura S. Reprogramming can induce chromosome self-correction. 第 46 回中国地区放射線影響研究会 (オンライン開催) 2022.9.7, 国内
 - 阿久津シルビア夏子、松村梨紗、松浦伸也 細胞初期化で誘導される染色体自己修正機構について 日本放射線影響学会第 65 回大会 (大阪) 2022.9.15, 国内
 - Akutsu SN, Miyamoto T, Oba D, Tomioka K, Ochiai H, Ohashi H, Matsuura S. iPSC reprogramming-mediated aneuploidy correction in the major autosomal trisomy syndromes. 日本人類遺伝学会第 67 回大会 (横浜) 2022.12.15, 国内
 - Akutsu SN, Miyamoto T, Oba D, Tomioka K, Ochiai H, Ohashi H, Matsuura S. iPSC reprogramming-mediated aneuploid rescue in the major autosomal trisomy syndromes. 第 45 回日本分子生物学会年会 (千葉) 2022.11.30, 国内
 - 阿久津シルビア夏子、林 洋平、松浦伸也 細胞初期化で誘導される染色体異数性の自己修正機構の解明 理研・科技ハブ共同研究プログラム 2022 年度合同ワークショップ (神戸) 2022.11.4, 国内
 - Akutsu SN, Matsumura R, Matsuura S. Development of a model cell system for tracking iPSC reprogramming-mediated

trisomy correction in aneuploidy syndrome. The 7th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (Online) 20 February 2023

- 松浦伸也 放射線感受性の遺伝的背景 JASTRO 第 13 回放射線生物セミナー (オンライン開催) 2023.2.18

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他
なし