

PGT-Aにおけるモザイク胚の取り扱いについて

セントマザー産婦人科医院 院長
順天堂大学医学部産婦人科学講座 客員教授
田中温



モザイクとは

胚生検によって採取した細胞塊に、染色体異数性を持たない細胞と染色体異数体性を持つ細胞が混ざっている状態

PGDISのガイドライン



正倍数体

異常20%未満



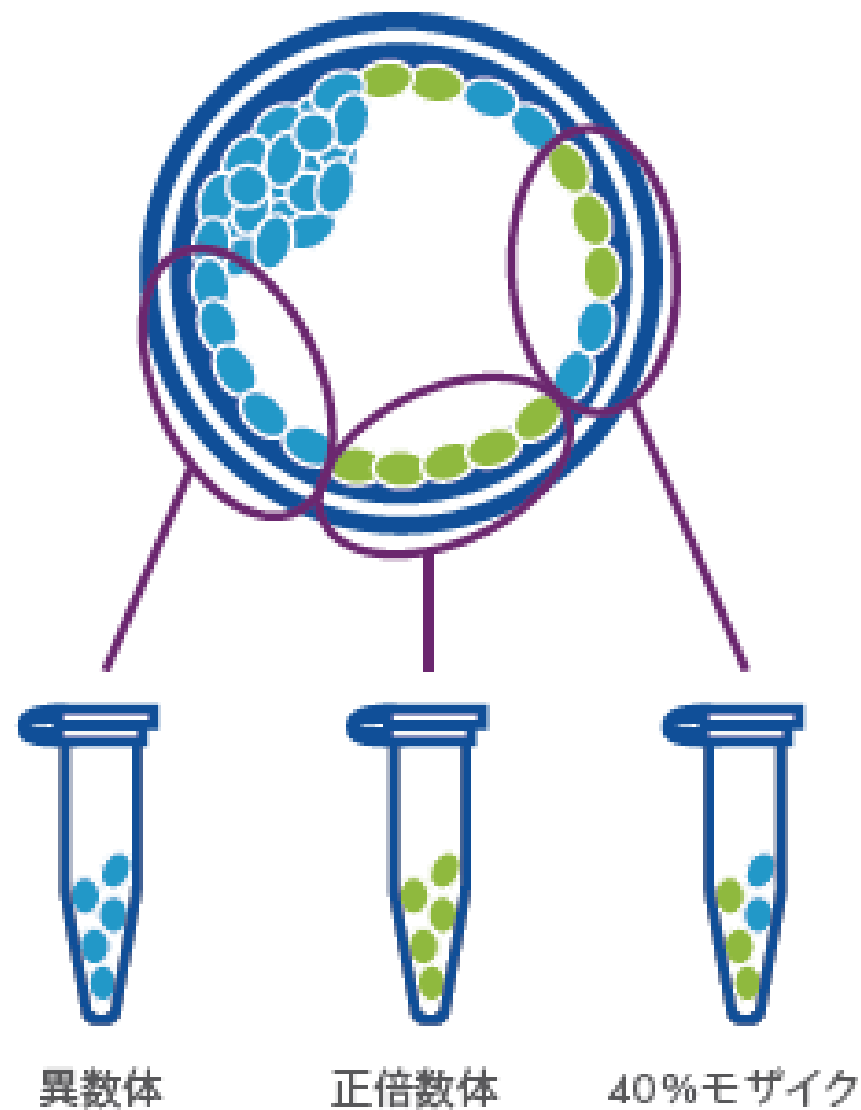
モザイク

異常20～80%

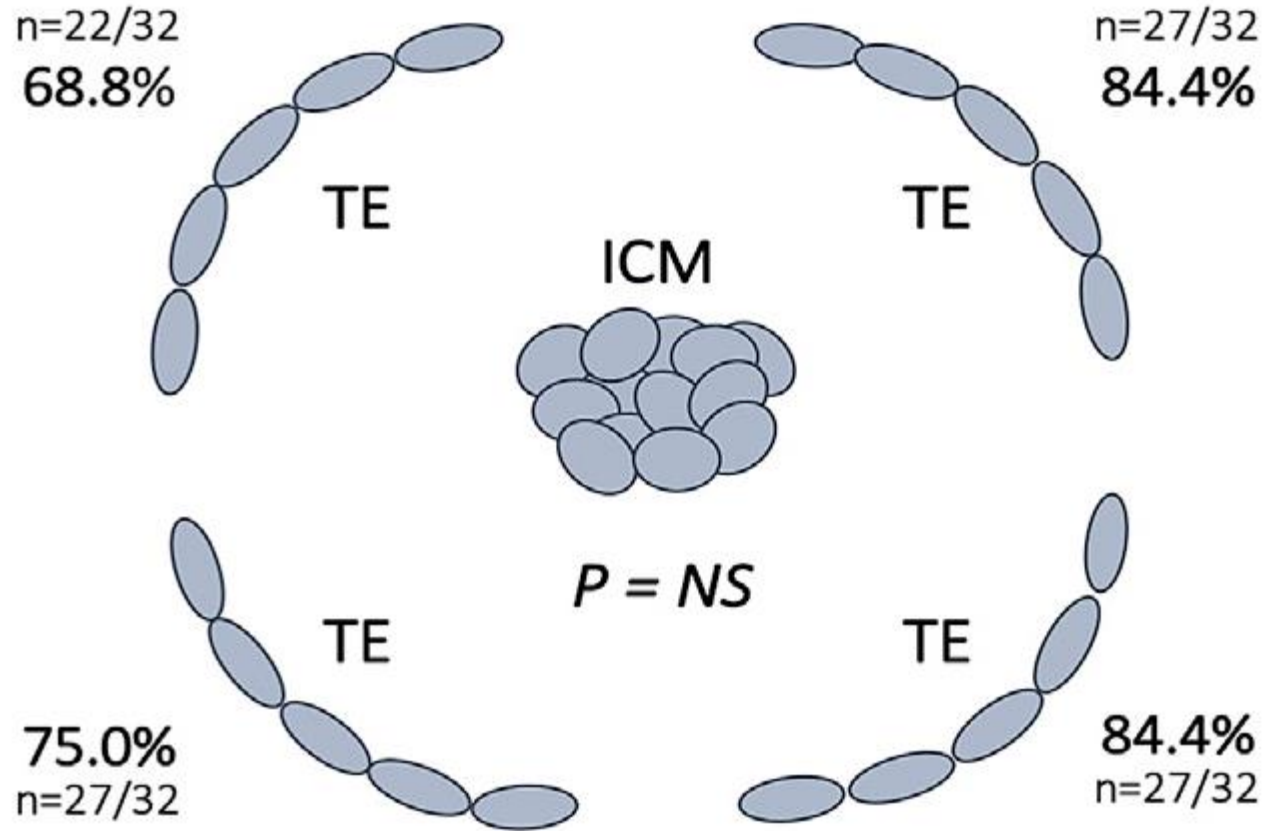


異数体

異常80%超



部位別TBとICMの一致率



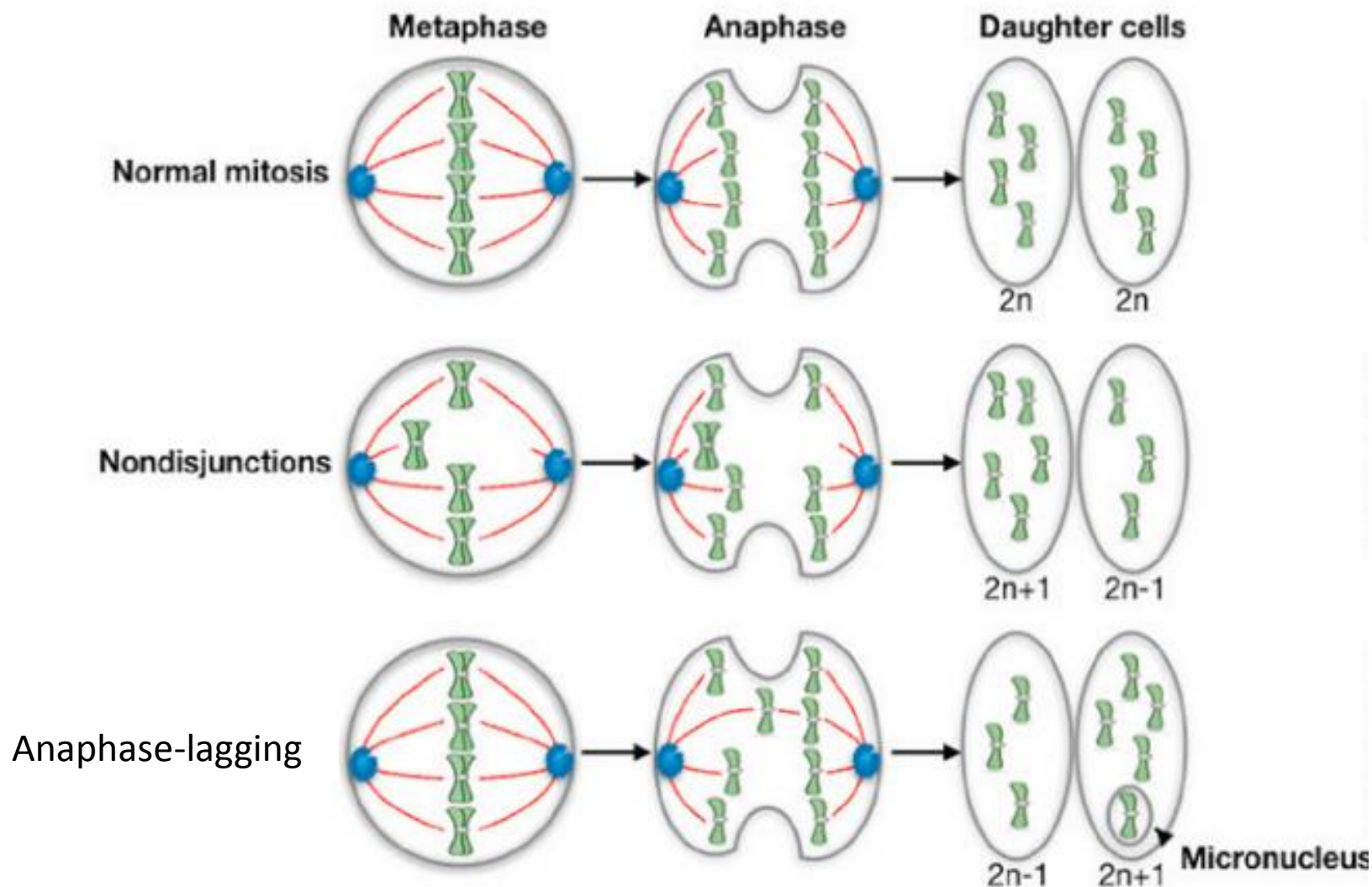
G. Laura et al Incidence, Origin, and Predictive Model for the Detection and Clinical Management of Segmental Aneuploidies in Human Embryos. The American Journal of Human Genetics. 2020;106;525-534

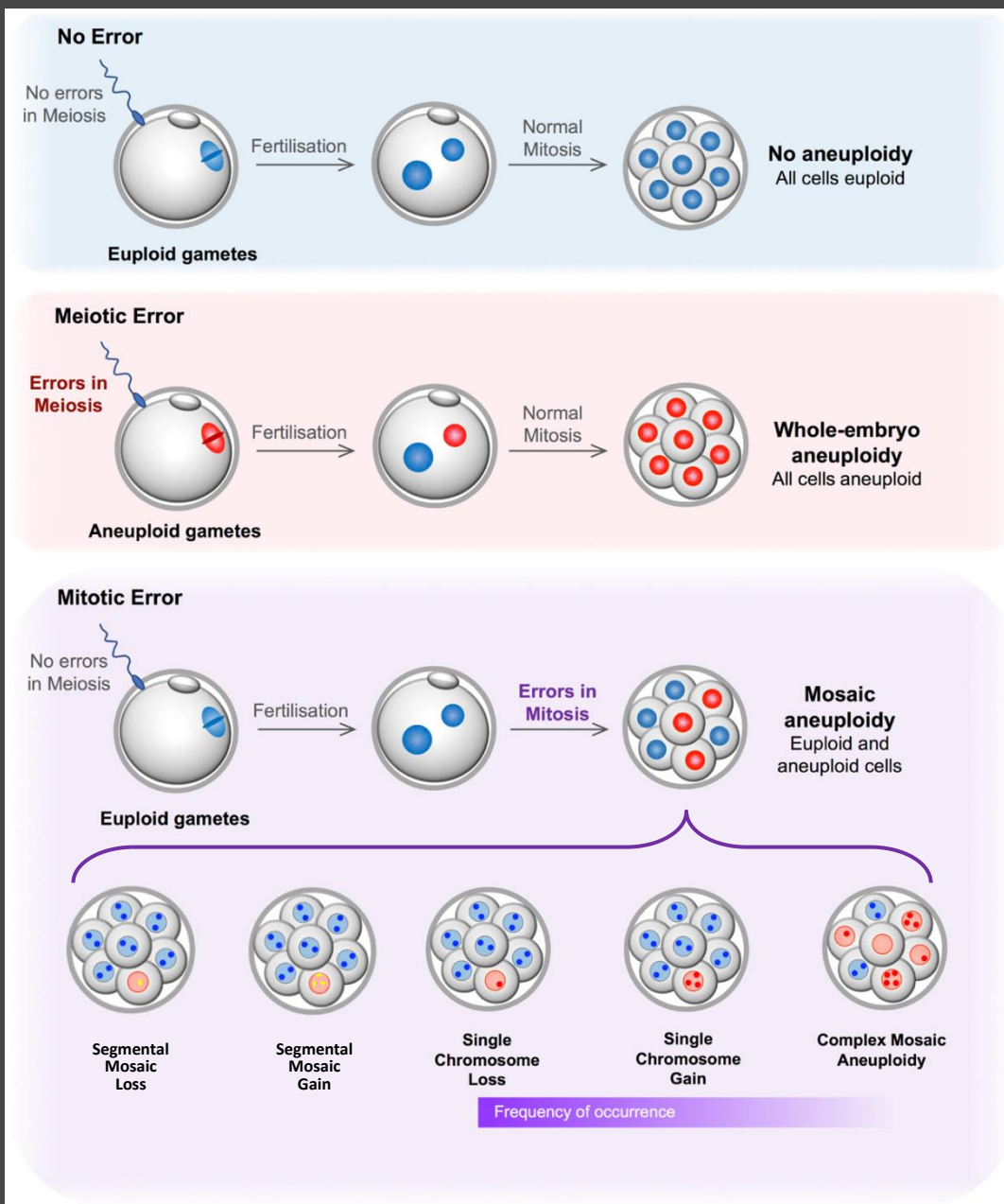
モザイクの発生機序

1. Non-disjunction

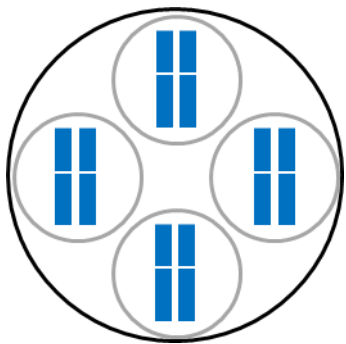
2. Anaphase-lagging

体細胞分裂における染色体異常

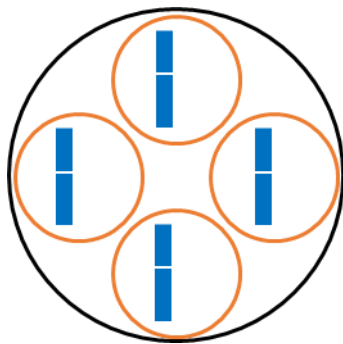




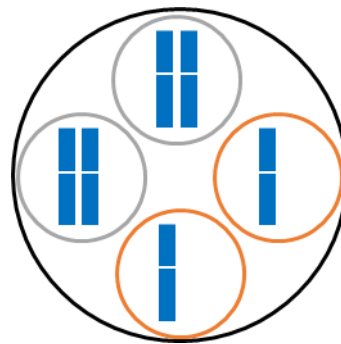
Cayetana Vazquez-Diez et,al Causes and consequences of chromosome segregation error in preimplantation embryos. Society for Reproduction and Fertility. 2018



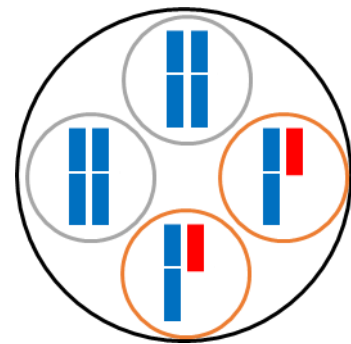
ノーマル



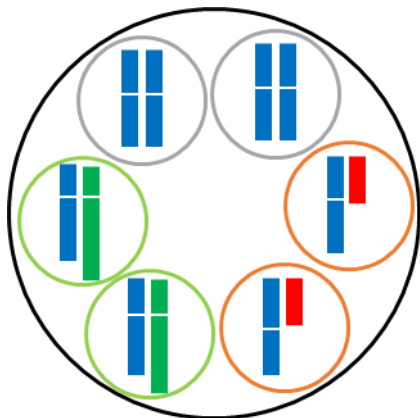
モノソミー



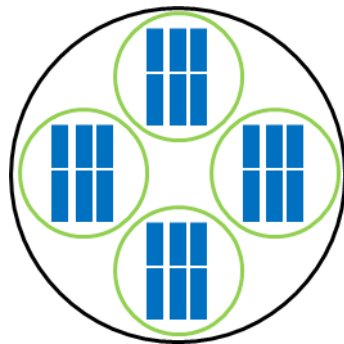
モザイクモノソミー



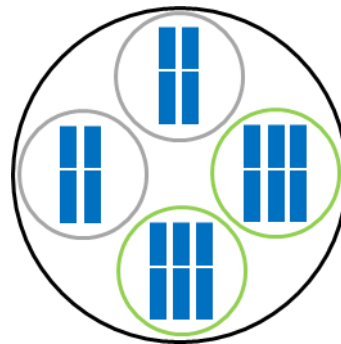
モザイク
部分モノソミー



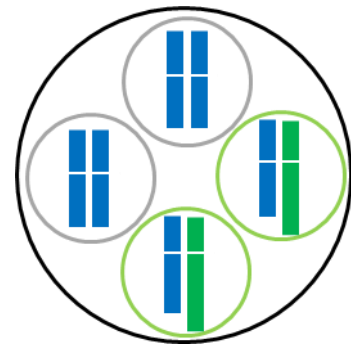
複雑モザイク



トリソミー



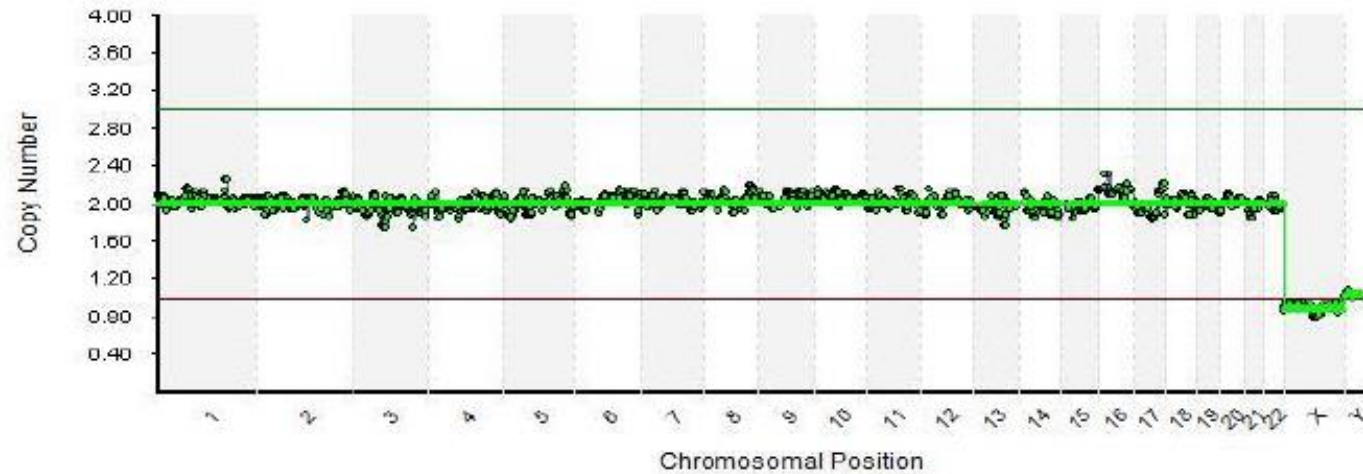
モザイクトリソミー



モザイク
部分トリソミー

正常

検体ID	検体番号	コピー数解析結果	評価	日本産科婦人科学会 判定	性染色体
2C			正二倍体	A	XY

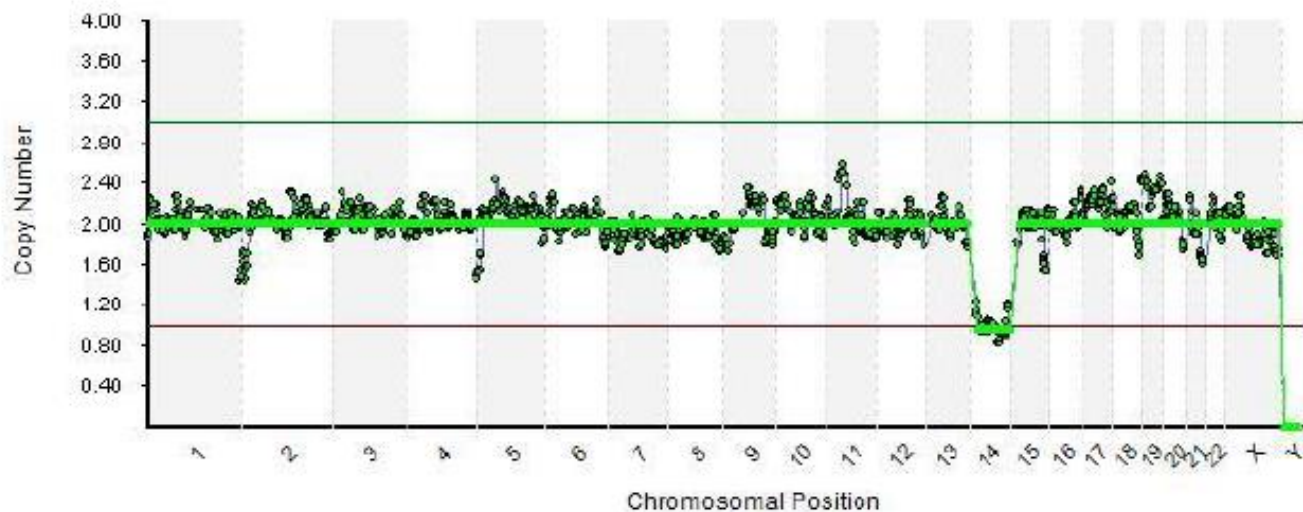


コメント

コピー数変化を認めませんでした。

14番モノソミー

検体ID	検体番号	コピー数解析結果	評価	日本産科婦人科学会 判定	性染色体
3C		-14	異数体	C	XX

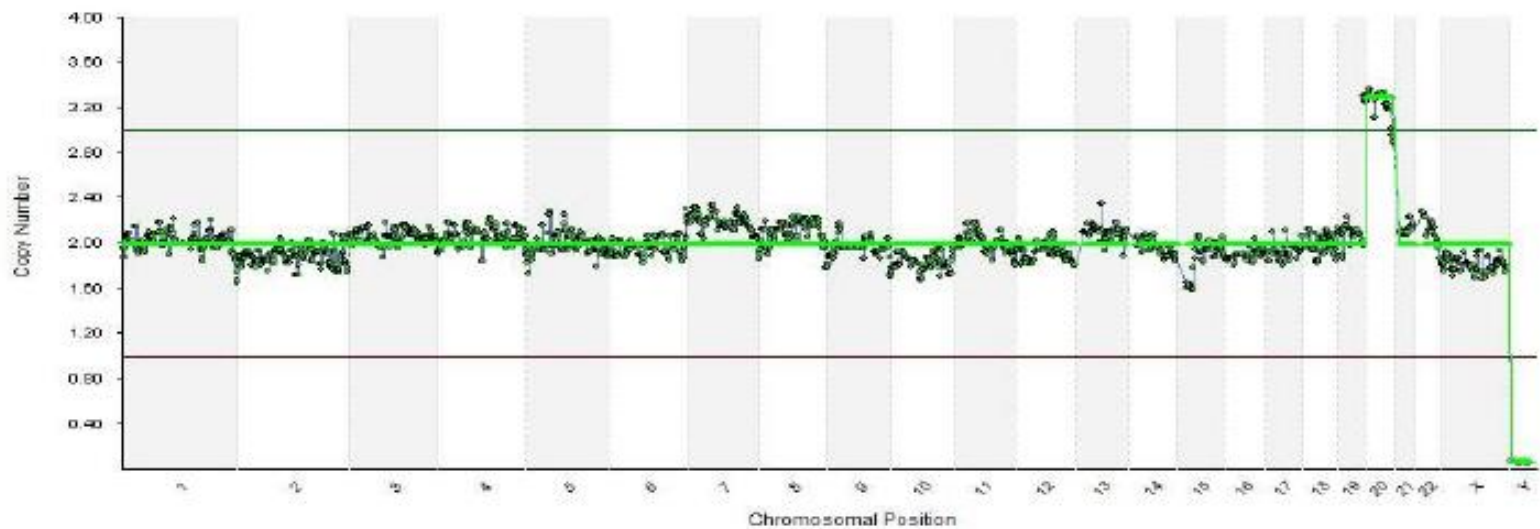


コメント

14番染色体にモノソミーを認めました。

20番トリソミー

検体ID	識別番号	コピー数解析結果	評価	日本産婦人科学会 判定	性染色体
4C		+20	異数体	C	XX

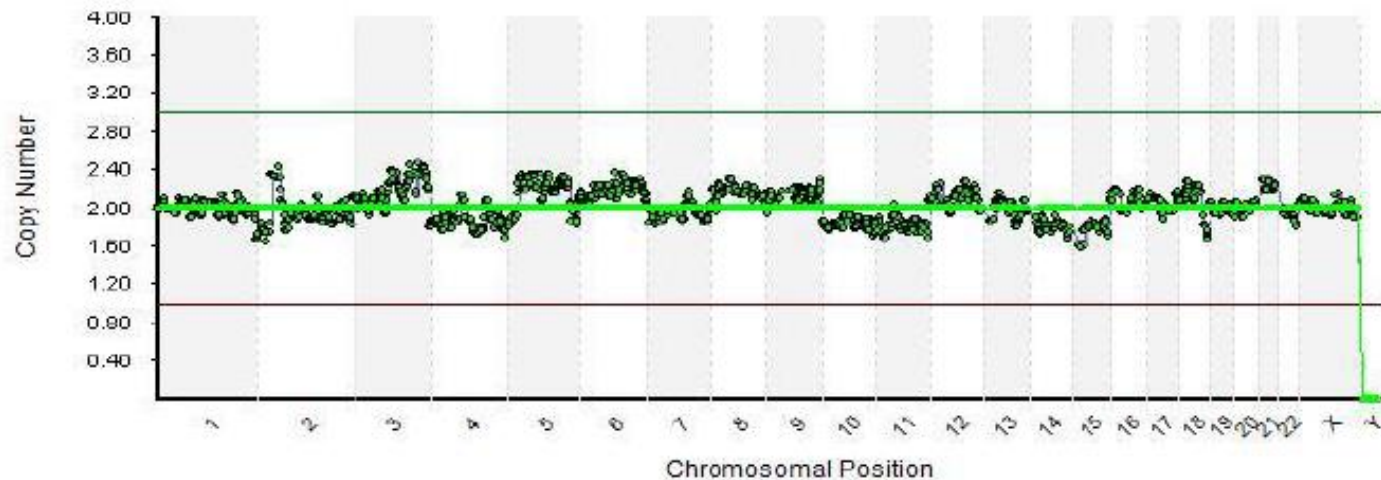


コメント

20番染色体トリソミーを認めました。

低頻度モザイク

検体ID	検体番号	コピー数解析結果	評価	日本産科婦人科学会判定	性染色体
5C		mos +21	低頻度モザイク	B	XX

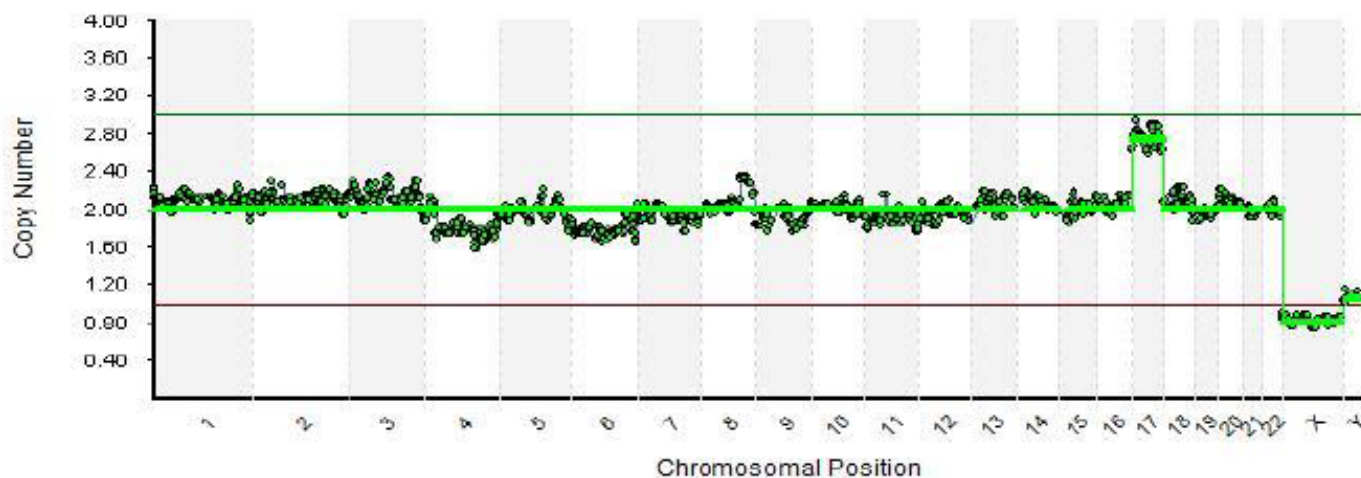


コメント

21番染色体にモザイク型のトリソミー(モザイク率約20%)を認めました。
ただし、ノイズが高いため、正二倍体である可能性や微細なコピー数変化を検出できていない可能性も考えられます。
十分な遺伝カウンセリングの上で移植の可否判定を行うことを推奨します。

高頻度モザイク

検体ID	検体番号	コピー数解析結果	評価	日本産科婦人科学会判定	性染色体
1C		mos +17	高頻度モザイク	B	XY

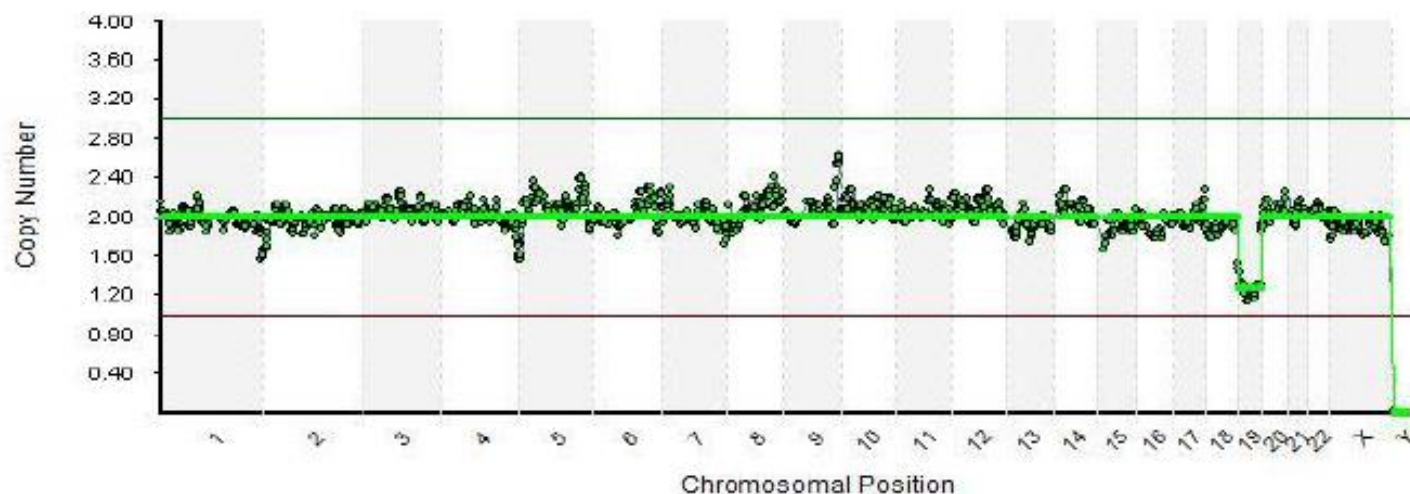


コメント

17番染色体にモザイク型のトリソミー(モザイク率約70%)を認めました。
十分な遺伝カウンセリングの上で移植の可否判定を行うことを推奨します。

19番染色体全体モザイク(70%)

検体ID	検体番号	コピー数解析結果	評価	日本産科婦人科学会 判定	性染色体
3C		mos -19	高頻度モザイク	B	XX

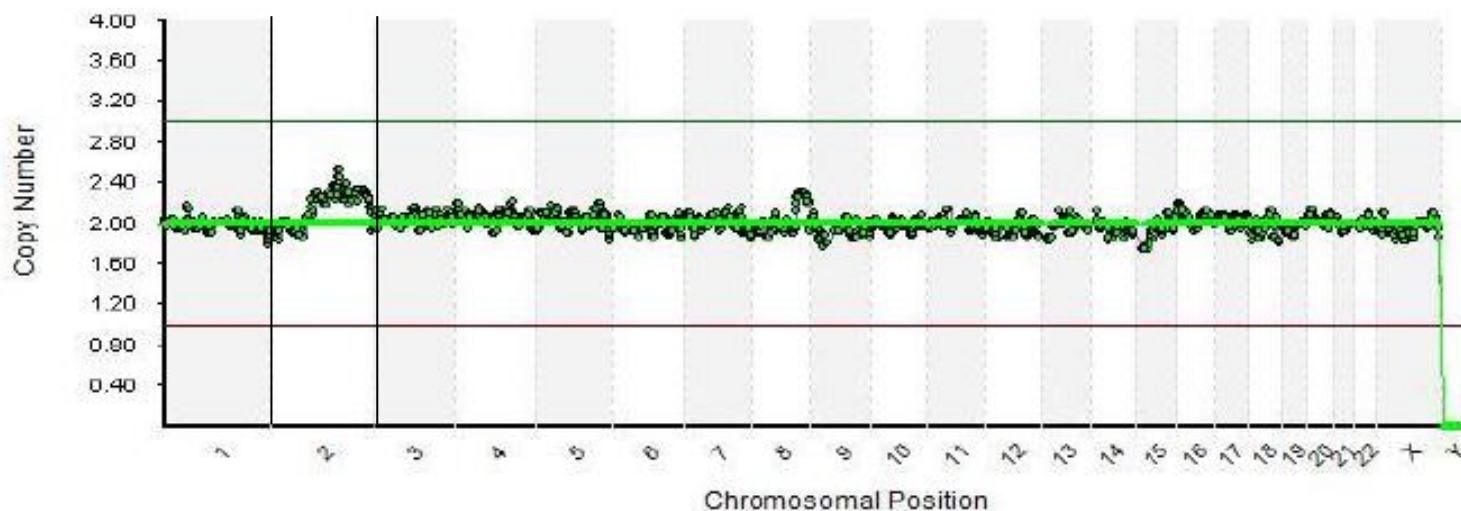


コメント

19番染色体にモザイク型のモノソミー(モザイク率約70%)を認めました。
十分な遺伝カウンセリングの上で移植の可否判定を行うことを推奨します。

2番染色体部分的モザイク(30%)

検体ID	検体番号	コピー数解析結果	評価	日本産科婦人科学会 判定	性染色体
4C		mos dup(2)(q11.2→qter)	低頻度モザイク	B	XX

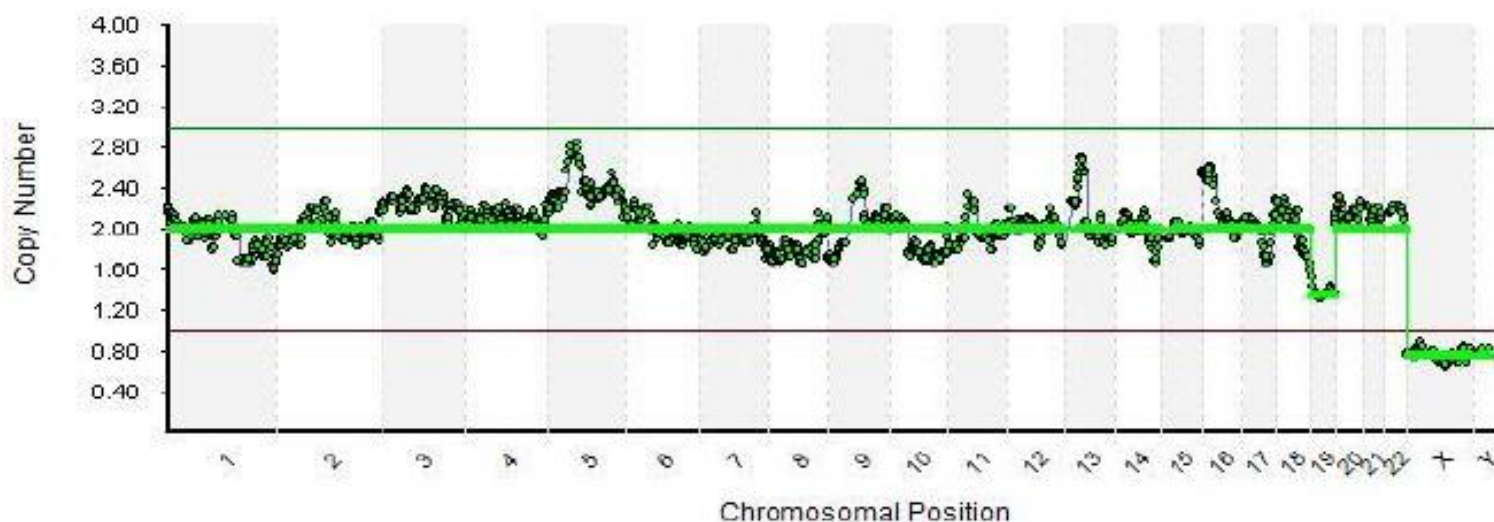


コメント

2番染色体にモザイク型の部分トリソミー(モザイク率約30%)を認めました。
十分な遺伝カウンセリングの上で移植の可否判定を行うことを推奨します。

Complexモザイク

検体ID	検体番号	コピー数解析結果	評価	日本産科婦人科学会判定	性染色体
2C		複雑な異数体	高頻度モザイク	B	XY



コメント

複数の染色体にモザイク型のコピー数変化を認めました。
十分な遺伝カウンセリングの上で移植の可否判定を行うことを推奨します。

複雑モザイク (Complex mosaic)

- ・ PGT-Aの約 5 %
- ・ 胚移植の優先順位最下位

→再度バイオプシー

- (
- ・ 61.6% (53 / 86) 正常胚
 - ・ 33.3% (11 / 33) 同結果

モザイクのリスク量の見分け方

- 増加か減少か
- モザイク量(全染色体の何%か)
- 単一か複数(complex)か
- 全体か部分的(segmental)か

PGT-Aにおけるモザイク胚移植の 優先順位

染色体 異数性	モザイク率	モザイクの部分		優先順位
		部分	全体	
減少	30%以下		○	1
	60-80%	○		2
	60-80%		○	3
	複雑な異数体			4
増加	30%以下		○	5
	60-80%	○		6
	60-80%		○	7
	中リスクの複雑な異数体			8
	高リスクの複雑な異数体			9
異数体(モノソミー、トリソミー)				×

モザイク胚の取り扱い～PGDISの見解～

Preimplantation Genetic Diagnosis International Society (PGDIS) (2016)

- ①モザイクモノソミー (mosaic euploid / monosomy) : 移植 (45,Xを除く)
- ②モザイクトリソミー (単一の染色体で) : モザイクのレベルと染色体種類を考慮して
 - 1. 移植可能トリソミー : 1,3,4,5,6,8,9,10,11,12,17,19,20,22番染色体、X,Y染色体
 - 2. 片親性ダイソミー : (14,15番染色体 : Prader-Willi症候群、Angelman症候群) と 子宮内胎児発育不全に関連するトリソミー (2,7,16番染色体) は優先順位を下げる
 - 3. 生存可能なトリソミー (13,18,21番染色体) は最も優先順位を下げる

PGT-A:モザイク胚で出産した モザイク児の症例報告

Human Reproduction, Vol.35, No.3, pp. 727–733, 2020

Advance Access Publication on March 10, 2020 doi:10.1093/humrep/dez309

human
reproduction

CASE REPORT *Reproductive genetics*

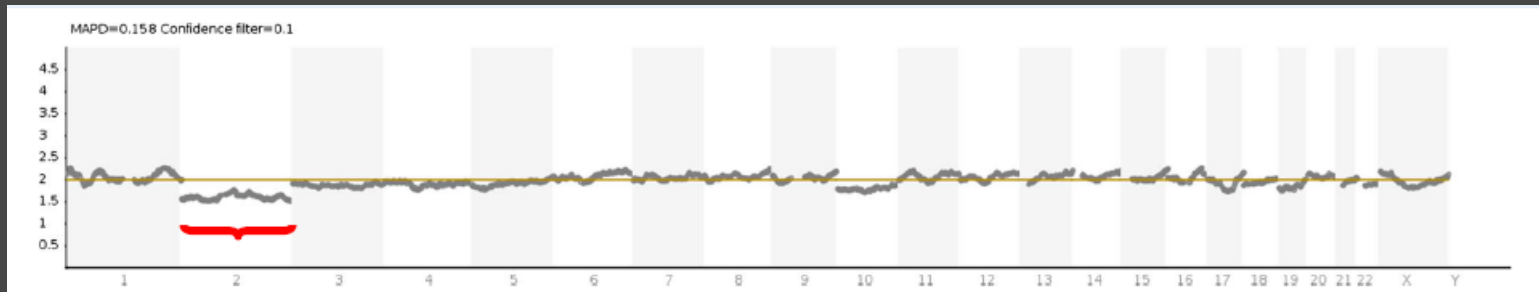
The birth of a baby with mosaicism resulting from a known mosaic embryo transfer: a case report

**Semra Kahraman*, Murat Cetinkaya, Beril Yuksel, Mesut Yesil, and
Caroline Pirkevi Cetinkaya**

Case Report

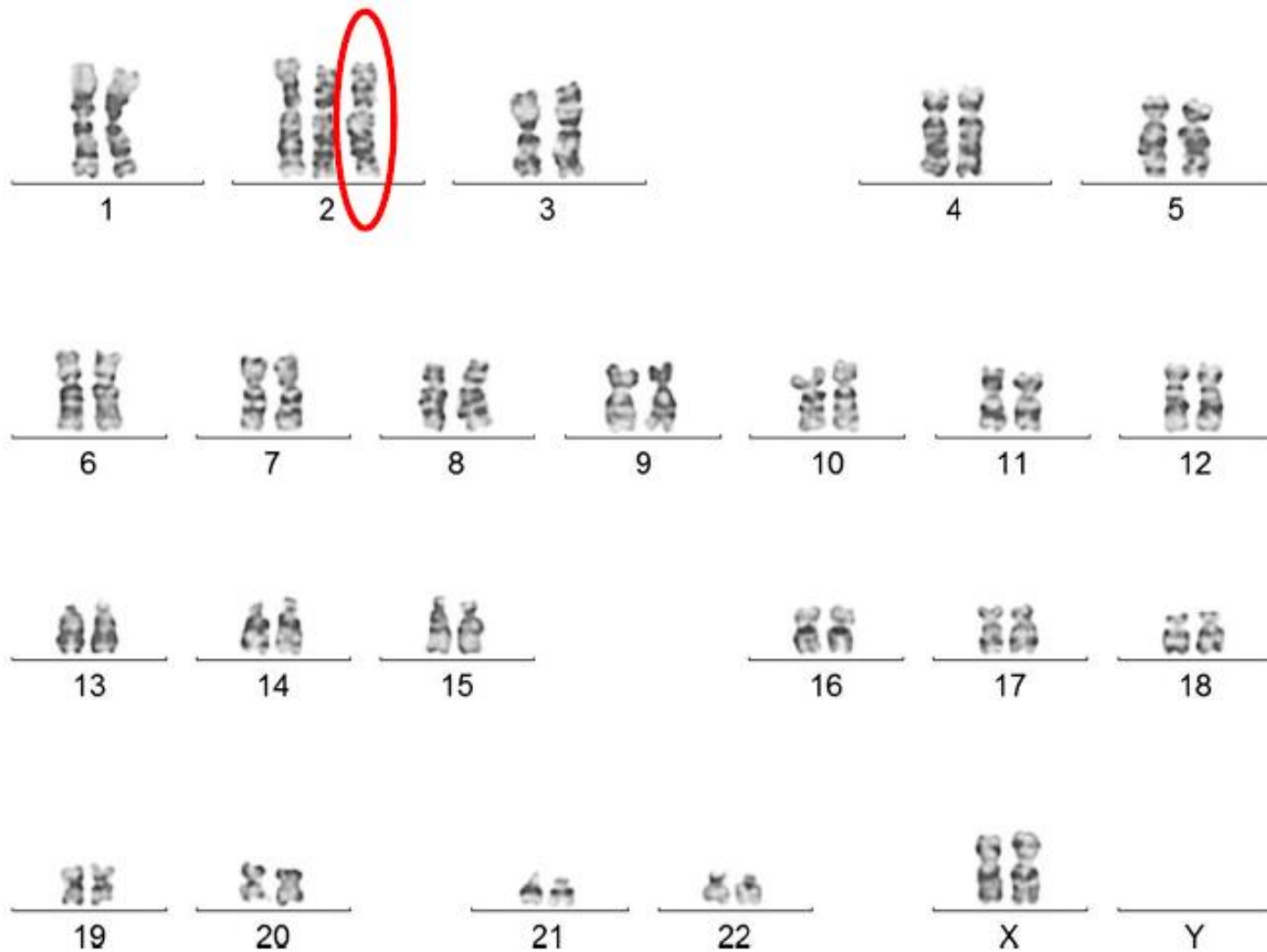
39-year-old woman

- Transferred embryo showed 35% mosaicism of monosomy
- Amniocentesis revealed mosaic trisomy
mos, 46,XX(98) /47, XX, +2 (2)
- A healthy female baby was born at week 37
- The peripheral blood chromosome revealed mosaic monosomy
mos, 45, XX, -2(2)/46, XX(98)



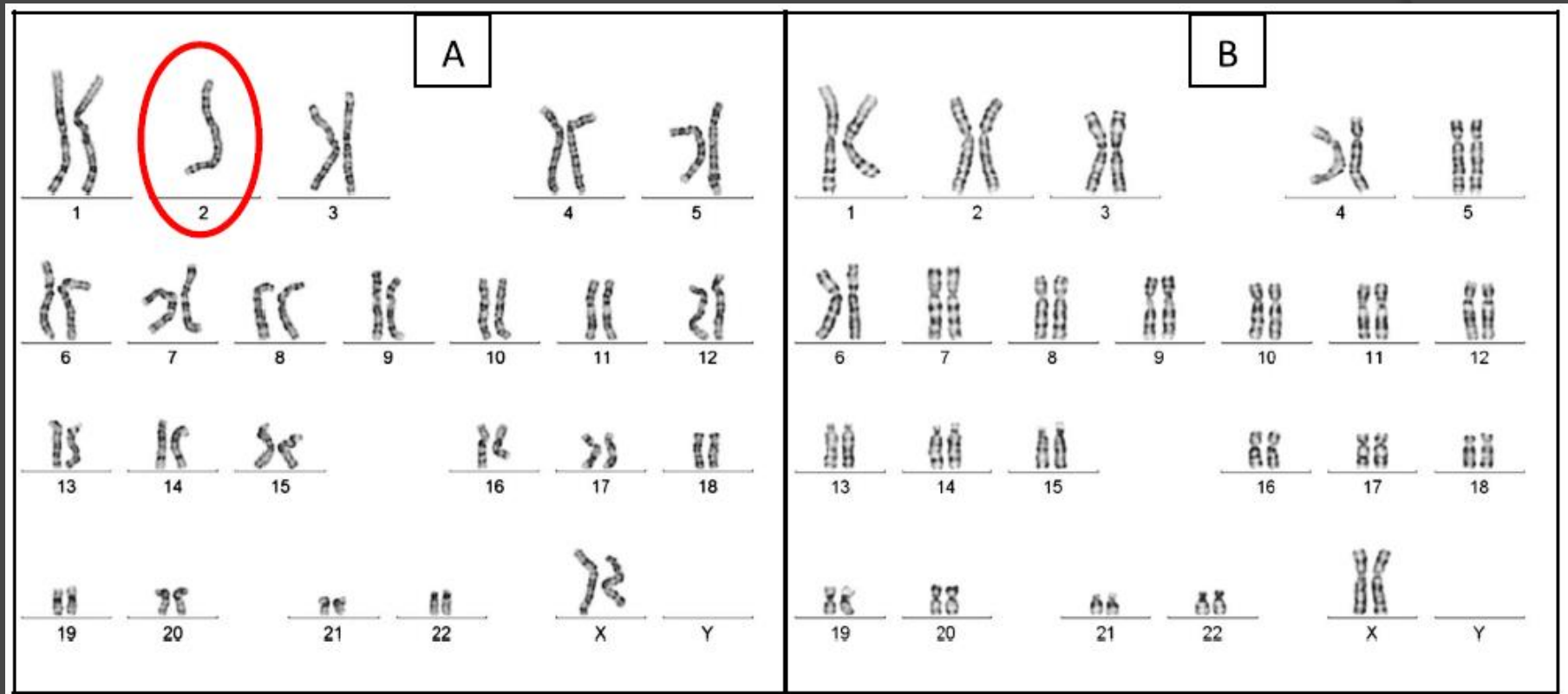
K Semra et,al The birth of a baby with mosaicism resulting from a known mosaic embryo transfer: a case report. Human reproduction. 2020;35;727-733

羊水検査の染色体結果



K Semra et,al The birth of a baby with mosaicism resulting from a known mosaic embryo transfer: a case report. Human reproduction. 2020;35;727-733

出産時の染色体結果



K Semra et,al The birth of a baby with mosaicism resulting from a known mosaic embryo transfer: a case report. Human reproduction. 2020;35;727-733

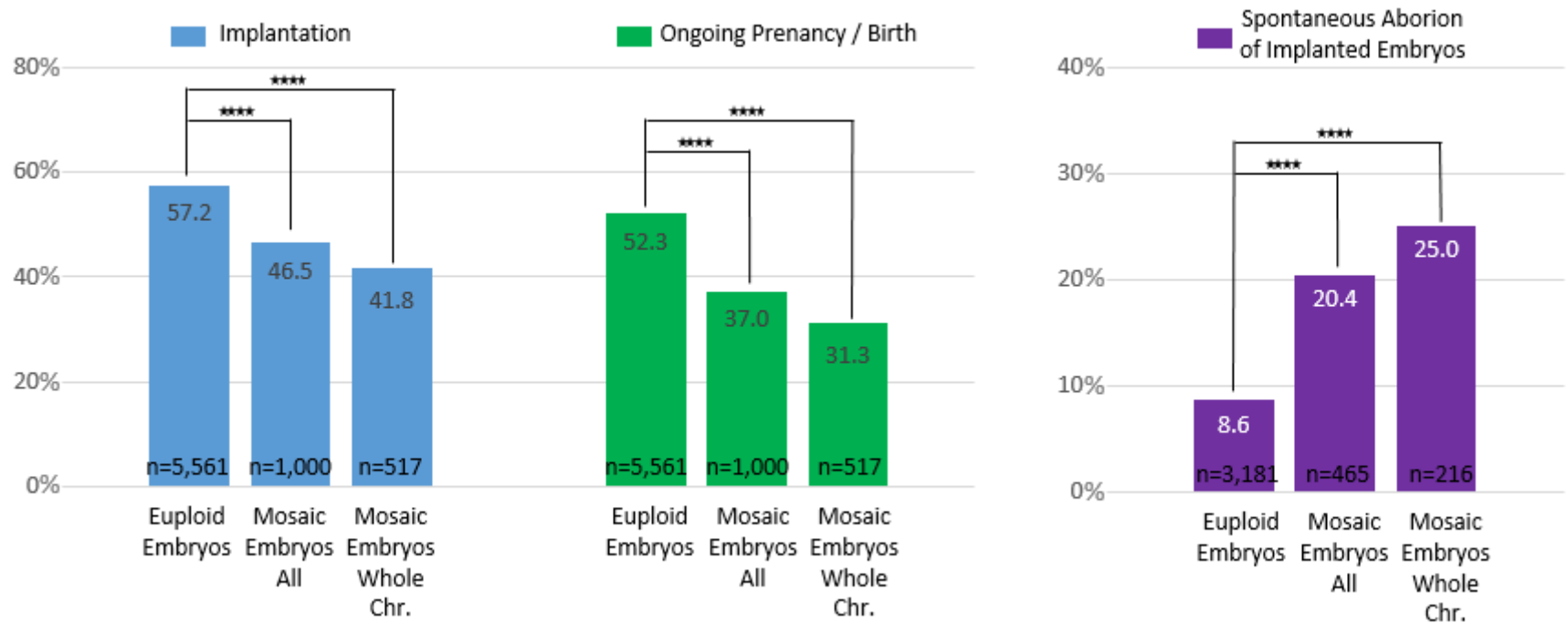
モザイク胚1000例移植の臨床結果

New Insights From One Thousand Mosaic Embryo Transfers: Features of Mosaicism Dictating Rates of Implantation, Spontaneous Abortion, and Neonate Health

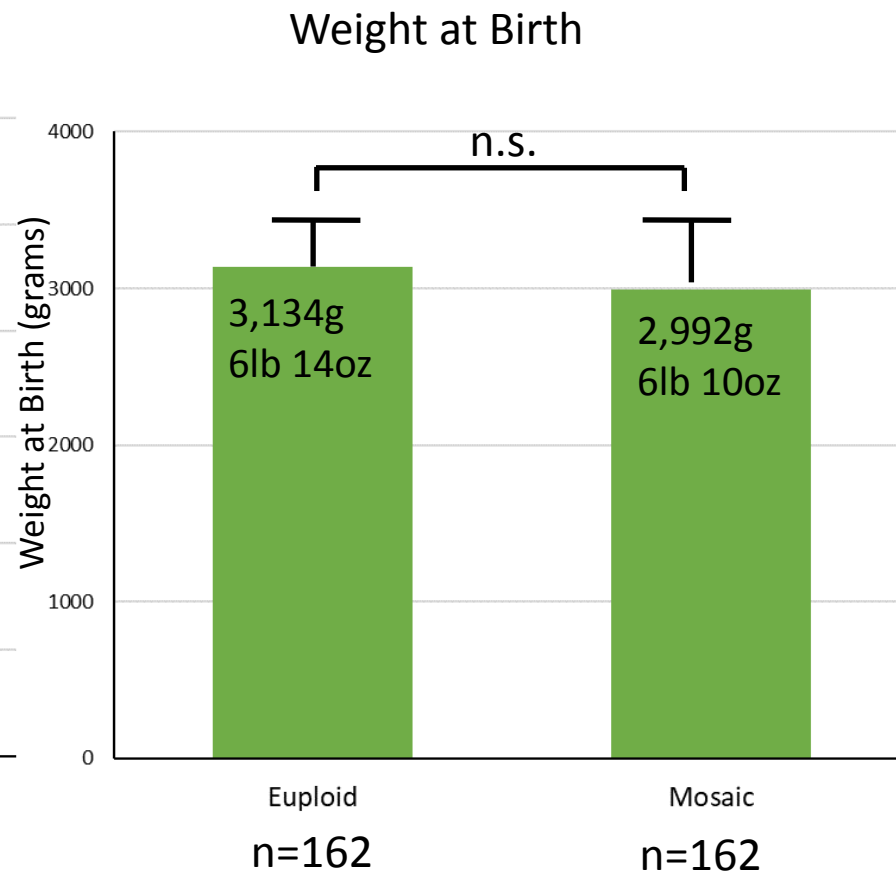
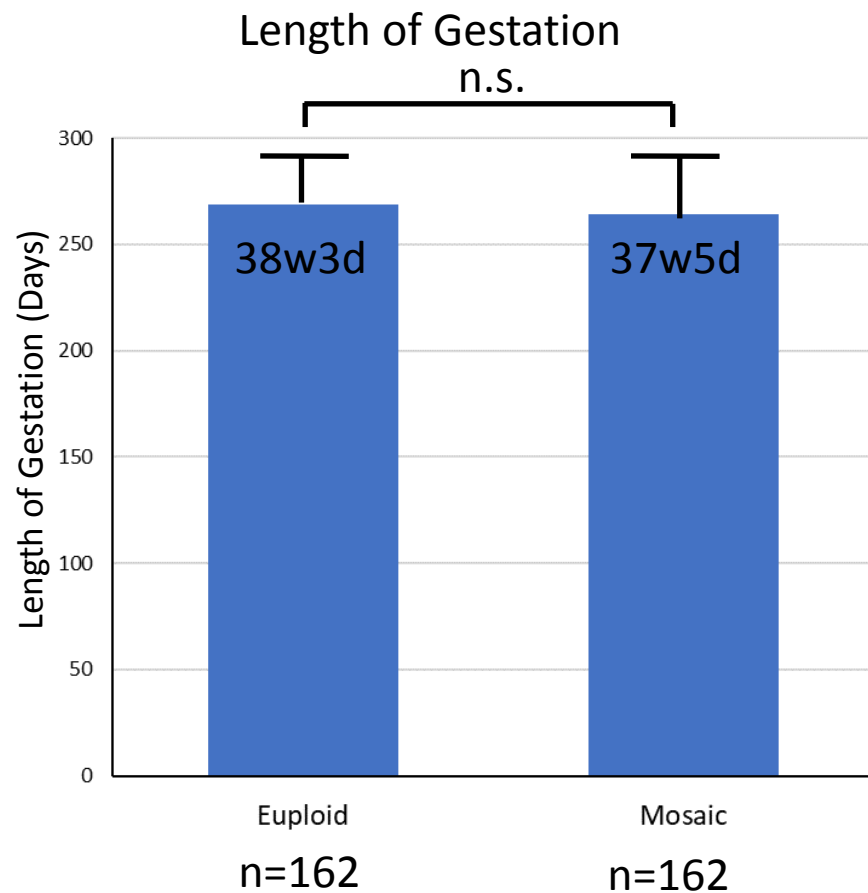
Manuel Viotti¹, Andrea R. Victor¹, Frank L. Barnes¹, Christo G. Zouves¹, Andria G. Besser², James A. Grifo²,
En-Hui Cheng³, Pin-Yao Lin³, Maw-Sheng Lee³, Laura Corti⁴, Francesco Fiorentino⁵, Francesca Spinella⁵,
Maria Giulia Minasi⁶, Ermanno Greco⁶, Santiago Munné⁷

正常胚とモザイク胚の臨床結果の比較

Euploid vs. Mosaic Embryos



モザイク胚移植で出産した162例の正常胚移植との 分娩時出産に至る経過の比較



0 Newborns with
Gross Abnormalities

Informed Consent ①

- 2020年 ASRM発表: 1000例モザイク移植で有害事象1例もなし
- 2020年 ESHRE発表: 500例モザイク移植で有害事象1例もなし
- 2013年 ESHRE発表: 2013年 PGD(Total 27630)の内、
PGS 51%(14030)は、PGD 36.5%(10153)を超えている

PGT-Aの歴史

- FISHによるPGT-A: 1992年から2010年
- マイクロアレイによるPGT-A: 2010年から2015年
- NGSによるPGT-A: 2014年から

◆モザイク胚はFISHによるPGS開始よりマイクロアレイの普及までの約10年の間の約20万件でPGD(PGS)が行われており、その間明らかなモザイク由来と思われる異常児の報告はほとんど認められない

Informed Consent ②

- 人為的診断エラーが含まれる
 - ・ biopsyのskill (レーザーでの細胞の切り方によって染色体の量に差が出る)
 - ・ Cell cycleの差 (S-phaseの途中のSS終了後と終了前とでは染色体の量に差が出る)
 - ・ 検査時のゲノム増幅のエラー (TDはICMより増幅しにくい場合がある)
 - ・ 検体移送時のエラー
- Aneuploidyと比較し、染色体の減少・増加の程度 (量とsegmentの差) と染色体番号によって大きく変わってくる
- 1個でもeuploidyの染色体があればaneuploid染色体を駆逐できるか
- ICM内のaneuploidyはself correctionで出生時には正常児となると報告されている
- PGT-Aには限界がある (euploidy, aneuploidyの診断は100%ではない。0.2%~0.6%のエラー)

Informed Consentの実際

(1) PGT-A後、A判定胚が無くなり高頻度モザイク1個の場合

- ・40歳未満でA判定の胚が複数個採れる症例は移植をせず、再度PGT-Aを勧める

(2) A判定の胚が無くC判定とB判定のみの症例

- ・再度バイオプシー
- ・出生前診断を条件に移植
- ・再度PGT-A

結論

- ①モザイク胚移植により流産率は上昇し、着床率は下降する
- ②モザイク胚は原則として移植可能、廃棄すべきevidenceは無いただし十分なICが必要
- ③モザイク率が70～80%と報告された場合
 - ・20～30%はeuploidyなのか、ノイズなのか確認する必要がある
 - ・euploidyであれば移植可
- ④embryo biopsyのskillの向上、検体の処理の輸送を正確にすること
- ⑤検査センターとの十分な情報交換が必要