

報道関係者各位

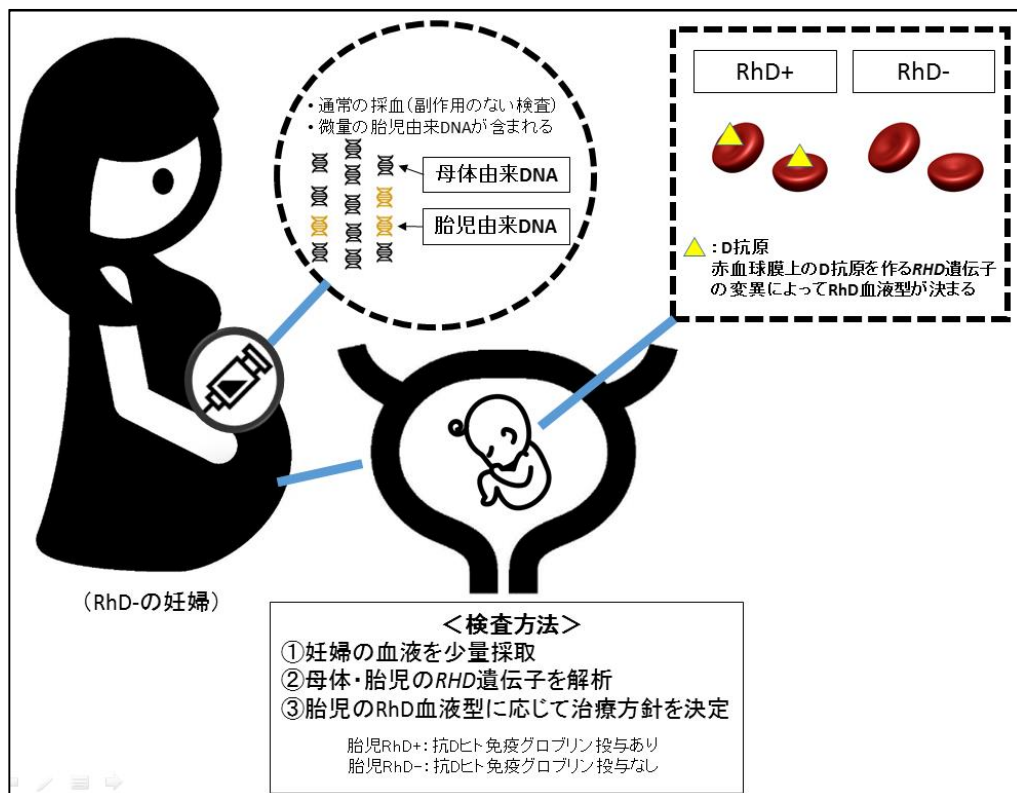
2019年9月9日

国立成育医療研究センター

胎児の血液型を判定する新しい出生前検査法を開発  
 ～日本をはじめ東アジア集団で、99%以上をカバーすることが可能に～

国立成育医療研究センター（住所：世田谷区大蔵 理事長：五十嵐隆）研究所の周産期病態研究部（高橋健、中林一彦、秦健一郎）、同病院の周産期・母性診療センター（佐々木愛子、左合治彦）、東京慈恵会医科大学産婦人科学講座（高橋健、岡本愛光ら）、昭和大学産婦人科学講座（関沢明彦ら）、聖マリアンナ医科大学小児科学講座（右田王介）のグループは共同研究により、少量の妊婦の血液から“胎児 RhD 血液型”を判定する新たな出生前胎児遺伝学的検査（以下、「出生前検査」）法を開発しました。これにより、日本人（東アジア人）の一部で胎児の血液型の出生前検査が困難であった症例でも、分子遺伝学的な根拠に基づく厳密な診断・治療方針が立てられるようになり、日本における RhD 不適合妊娠の診断・治療方針を大きく変えることが期待されます。

この研究成果は、最も権威のある臨床検査医学雑誌の一つの、米国臨床化学会誌である *Clinical Chemistry* に、日本時間の 2019 年 9 月 6 日に速報されました。



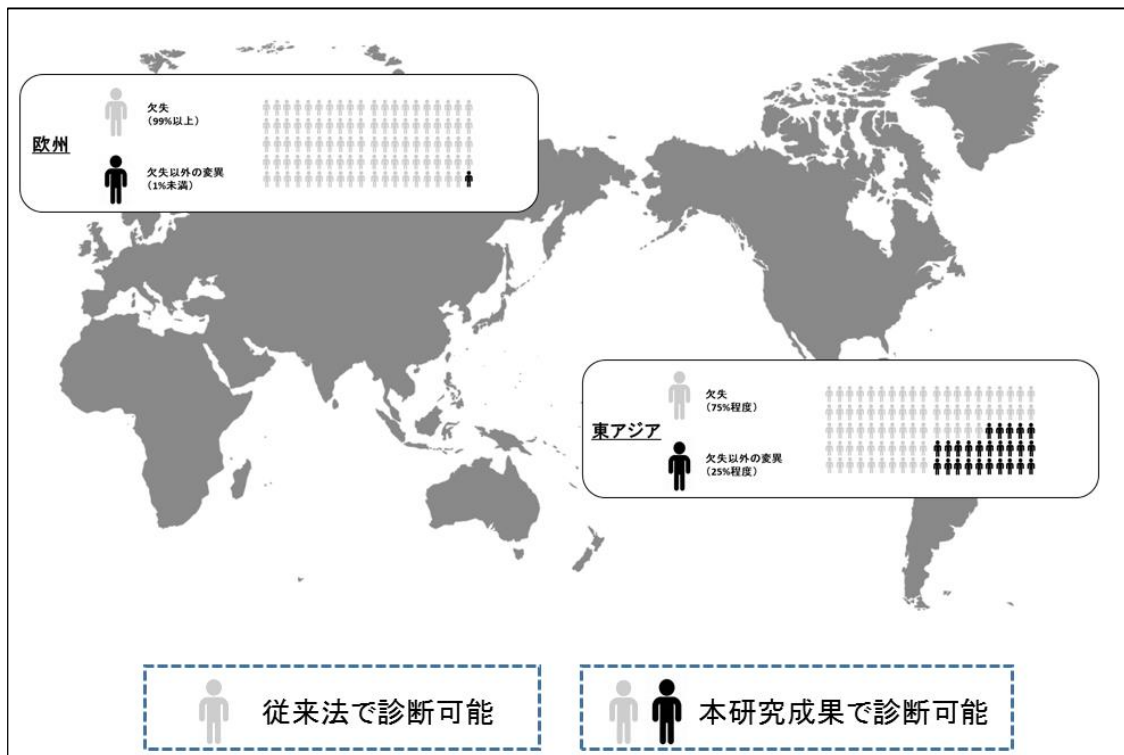
（図1）新たな出生前胎児遺伝学的検査法

【プレスリリースのポイント】

- ・国立成育医療研究センターの研究所・周産期病態研究部らのグループは、次世代シーケンサーを用い、“胎児 RhD 血液型”を判定する新たな出生前検査法を開発しました。（図1）
- ・今回の検査法を用いると、従来法では判定不能であった症例でも胎児の RhD 血液型を判定可能となり、日本人を含む東アジア人症例の約 99.6%をカバーできます。
- ・この出生前検査法が確立されれば、胎児の血液型が分からない妊婦への度重なる検査や、予防的な血液製剤の投与によるリスク、医療コストの軽減など、今後、日本における RhD 不適合妊娠の診断・治療方法を大きく変えることが期待されます。

【背景】

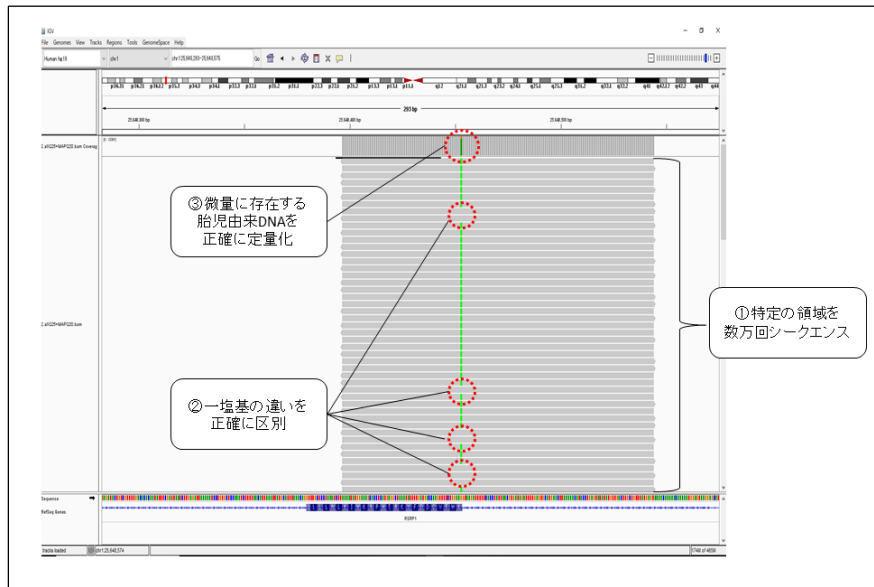
- ・RhD 血液型不適合妊娠は、RhD 陰性血液型の妊婦が RhD 陽性赤血球を持つ胎児を妊娠することにより発症する、重篤な同種免疫性胎児疾患です。日本では RhD 陰性妊婦の場合、全例に対して血液製剤投与を行い疾患の予防を行います。が、“胎児 RhD 血液型”を出生前に正確に検査できれば予防的な血液製剤の投与が不要になるケースがあります。
- ・血液中には、健康な人でも様々な組織・細胞から流出した短い DNA が存在しています（図1）。妊婦の血液には、母体由来と胎児由来の短い DNA が存在していて、これらを利用した様々な出生前検査が、既に臨床応用されています。妊婦の血液を用いた“胎児 RhD 血液型”の出生前検査は欧州を中心として実施されていますが、従来法は PCR による定性検査のため、遺伝子の変異によっては出生前検査が困難でした。具体的には、従来法は *RHD* 遺伝子が欠失している RhD 陰性妊婦を対象とした方法です。そのため、*RHD* 遺伝子の欠失以外による RhD 陰性妊婦が多くを占める日本や東アジアでは、従来の方法では“胎児 RhD 血液型”を検査することができないケースが多くありました（図2）。今回の研究ではこうしたケースにも対応する方法の開発を目指しました。



(図2) *RHD* 遺伝子型の地域別比率

【研究成果】

- ・“胎児 RhD 血液型”の出生前検査を行うためには、微量に存在する胎児由来の DNA を対象として、野生型や欠失変異、点変異（野生型と 1 塩基のみ異なる）といった様々な *RHD* 遺伝子の種類を判別する必要があります。
- ・日本人や東アジア諸国の RhD 陰性者は、3 種類の *RHD* 遺伝子の変異（欠失変異、点変異、組み換え変異）で 99%以上を占めます。これら 3 種類と、野生型(RhD 陽性)の合計 4 種類を、効率よく区別する 4 箇所の遺伝子マーカーを選択しました。この 4 箇所を含む領域を各々 PCR 増幅させた後、次世代シーケンサーを用い、高解像度・高感度の多型解析により正確に区別しました。この方法により、母体の *RHD* 遺伝子の変異に関わらず、胎児が野生型の *RHD* 遺伝子を持つか否かを判定することによって、“胎児 RhD 血液型”の出生前検査を行うことが可能になりました（図3）。



(図3) 次世代シーケンサーを用いた高解像度・高感度多型解析

- ・我々が開発した方法は、母体の *RHD* 遺伝子の変異に関わらず“胎児 RhD 血液型”の出生前検査を行うことを可能にしました。本研究成果を臨床応用することによって、日本における RhD 陰性妊婦の管理方法が大きく変化する可能性があります。

【発表論文情報】

・著者：Ken Takahashi,<sup>1,2,3</sup> Ohsuke Migita,<sup>4,\*</sup> Aiko Sasaki,<sup>3</sup> Michiko Nasu,<sup>5</sup> Akihiro Kawashima,<sup>5</sup> Akihiko Sekizawa,<sup>5</sup> Taisuke Sato,<sup>1,2</sup> Yuki Ito,<sup>1,2</sup> Haruhiko Sago,<sup>3</sup> Aikou Okamoto,<sup>2</sup> Kazuhiko Nakabayashi,<sup>6,\*</sup> and Kenichiro Hata<sup>1,\*</sup>

・所属：1 Department of Maternal-Fetal Biology, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo, Japan; 2 Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan; 3 Center for Maternal-Fetal, Neonatal and Reproductive Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan; 4 Department of Pediatrics, St Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan; 5 Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan; 6 Laboratory of Developmental Genomics, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo, Japan

・題名：Amplicon Sequencing-based Non-invasive Fetal Genotyping for *RHD*-positive D Antigen-negative Alleles

・掲載誌：Clinical Chemistry (Official Journal of American Association of Clinical Chemistry)

【問い合わせ先】

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 企画戦略局 広報企画室 (村上・近藤)

電話：03-3416-0181 (代表) E-mail:koho@ncchd.go.jp