2026 年 7 月 29 日

周産期における遺伝学的検査結果のバリアント評価に関する留意点

公益社団法人 日本産科婦人科学会
周産期委員会

近年、遺伝学的検査の技術が進歩し、全ゲノムの網羅的な解析を行う遺伝学的解析技術として染色体マイクロアレイ(Chromosomal microarray: CMA)や次世代シークエンサ (next-generation sequencing: NGS)が周産期医療においても利用されるようになってきている。これらの技術を出生前遺伝学的検査（羊水検査、絨毛検査)、着床前遺伝学的検査（PGT-M、PGT-SR、PGT-A）あるいはその前提となる両親の保因者検査等において使用することで、検査の結果検出されるバリアントの解釈は診療の方針決定において根幹をなす要素となる。しかし、同一のバリアントが検査機関や評価者により「病的（pathogenic)」とされたり、「意義不明（VUS)」と評価されたりすることがあり、注意が必要である。

特に周産期領域においては表現型が明らかでない胎児や受精胚での判断が求められる場合も多く、客観的な評価が重要である。実際にはバリアント評価を行う際には臨床遺伝専門医等と連携することが一般的であるが、適切な連携と理解をサポートする目的で本留意点を作成した。

この留意点は日本産科婦人科学会周産期委員会内の「周産期における遺伝に関する事業」小委員会で原案を作成し、周産期委員会での審議を経て、理事会の承認の下に委員会報告として公表した。

バリアント評価の基本枠組み

＜推奨＞

1. 塩基置換や小規模挿入・欠失などの配列バリアントを評価する際には国際的に広く用いられている ACMG（米国臨床遺伝学会）と AMP（分子病理学会）が 2015 年に提唱した基準、また CMA で検出されるコピー数バリアントには ACMG/ClinGen による 2020 年の技術標準を用いる。
2. 臨床遺伝専門医や分子遺伝学的検査に精通した専門家等と連携して適切に評価する。

＜解説＞

塩基置換や小規模挿入・欠失などの配列バリアントに対しては ACMG(米国臨床遺伝学会)および AMP（分子病理学会）が 2015 年に提唱したバリアント評価基準、また CMA で検出されるコピー数バリアントには ACMG/ClinGen による 2020 年の技術標準が現在、国際的に最

も広く用いられている標準的な枠組みである[1,2]。これらの基準では、検出されたバリアントを「病的(Pathogenic)」、「おそらく病的(Likely pathogenic)」、「意義不明(VUS: Variant of uncertain significance)」、「おそらく良性 (Likely benign)」、「良性 (Benign)」の5段階に分類することが推奨されている[3, 4]。

評価にあたっては、複数の種類のエビデンスを総合的に判断する。まず、一般集団におけるアレル頻度(gnomADやjMorpなどのデータベース)を参照し、変異の希少性を確認する。次に、in vitroあるいはin vivoにおける機能解析データを用いて、バリアントが遺伝子やタンパク質の機能に与える影響を検証する。また、家系解析による分離比分析(Segregation analysis)を通じて、遺伝形式との一致を確認することも重要である。さらに、PolyPhen-2、SIFT、CADD などの計算予測ツールを活用することで、変異の影響を予測することができる。加えて、ClinVar(NIH公開データベース)、HGMD(有償の既報変異データベース)、LOVD(遺伝子ごとの変異集積データベース)などの既報情報を参照し、過去の報告例を検討することも欠かせない。

こうした評価作業を支援するために、複数のエビデンスを統合し、ACMG 基準に基づいて自動的に暫定分類を行うツールも利用可能である。代表的なものとして、バリアント・アノテーション・ツール(VAT)、VarSome、InterVarなどがあり、これらは評価の再現性と客観性を高める上で有用であるが、あくまで候補絞り込みや補助情報(in silico予測)であり、臨床的総合判断や専門家へのコンサルトが必須である。

臨床における解釈と注意点

＜推奨＞

1. 診断根拠とするためには病的／おそらく病的に限定し、VUSは診断根拠としない。
2. 施設ごと、あるいは評価者ごとに判断が異なる場合があると認識する。
3. 家族歴・表現型と統合して評価する。

＜解説＞

臨床においては、これらのバリアント分類をどのように診断や説明に反映させるかが重要となる。診断根拠として用いるのは「病的」または「おそらく病的」と判断されたバリアントに限定すべきであり、「意義不明(VUS)」のバリアントをもって診断的判断を下すことは避けなければならない。特に出生前遺伝学的検査やPGT-Mなどの周産期領域における検査において、VUSを病的またはおそらく病的と断定して取扱うことは避けるべきである。

また、同一のバリアントであっても、評価者や検査施設によって判断が異なる場合があることを認識する必要がある。そのため、必ず臨床遺伝専門医や分子遺伝学的検査に精通した医師・専門家と連携して評価することが望ましい。臨床的判断にあたっては、家族歴や臨床表現型などの情報と遺伝学的所見を統合して検討することが不可欠である。遺伝学的情報のみを根拠として結論を導くのではなく、臨床的背景を踏まえた多面的な判断が求められ

る。

さらに、VUS の取扱いについては、将来的に知見の蓄積によって再分類される可能性があることを念頭に置き、再評価の体制を整備しておくことが重要である。国際的にも、日本国内での ACMG 基準の運用は、疾患特異的なガイドライン（たとえば ClinGen の専門家パネルによる評価指針など）との整合性を保ちながら進めることが求められる。

周産期領域においては、遺伝学的検査の結果を臨床に反映する際に、「確実に病的であると判断できるバリアントのみを根拠として診療方針を決定する」という姿勢を共有することが極めて重要である。こうした基本的な考え方を踏まえることで、周産期における遺伝学的検査の信頼性と倫理的妥当性を高め、安全で責任ある臨床応用につなげることができる。

参考文献

1. Richards S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424.
2. Riggs ER, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med*. 2020;22(2):245-257.
3. ACMG Clinical Practice Resources: https://www.acmg.net
4. ClinGen Variant Curation Expert Panels: https://www.clinicalgenome.org/affiliation/

データベースリンク集

一般集団におけるアレル頻度のデータベース

gnomAD ：https://gnomad.broadinstitute.org/

jMorp：https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp/

変異の影響を予測する計算ツール

SIFT：https://sift.bii.a-star.edu.sg/

PolyPhen-2：http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/

CADD：https://cadd.gs.washington.edu/

バリアントの既報情報のデータベース

ClinVar ：https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/search/

HGMD：https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php

LOVD：https://www.lovd.nl/

複数のエビデンスを統合し自動的に暫定分類を行うツール

バリアント・アノテーション・ツール（VAT）：https://www.jsgc.jp/vat.html

VarSome：https://varsome.com/

InterVar：https://wintervar.wglab.org/