

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K16870

研究課題名(和文) 胎児発育不全の原因としての胎盤性モザイクのインパクトについての検討

研究課題名(英文) Prenatal Identification of Confined Placental Mosaicism in Pregnant Women with Fetal Growth Restriction

研究代表者

宮上 景子(Miyagami, Keiko)

昭和大学・医学部・助教

研究者番号：40459178

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：母体血漿中のcfDNAを分析することにより、胎児発育不全(FGR:Fetal Growth Restriction)の原因としてCPM(Confined Placental Mosaicism)を評価することが可能であることを明らかにした。この方法の利点は、出生前に非侵襲的にCPMの存在を評価できることである。本研究において、CPMはFGRの原因の約10%を占めた。また胎盤中の染色体異数性の割合が高いほど胎盤機能不全およびFGRが重度になることがわかった。このことは重症FGRの個別化した周産期管理および周産期予後の改善に寄与することを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CPMがFGRの発症にどの程度関連しているかについて定量的に検討した研究であり、FGRの病態解明のためには貴重な研究である。また母体血漿中のcfDNAを分析することにより、FGRの原因としてCPMを評価することが可能であることを明らかにした。この方法の利点は、出生前に非侵襲的にCPMの存在を評価できることであり、この情報がFGRの個別化した周産期管理に活用でき、さらにはFGR妊婦への情報提供上も貴重なデータになるものと思われる。

今後は胎盤の染色体異常のみならず、微小欠失・重複などが見出され、それらの発育への影響についても解明される可能性があるなど、臨床的意義の高い研究である。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated that massively parallel sequencing analysis of cfDNA in maternal plasma can be used to screen for CPM in FGR cases. In addition, we confirmed that CPM cases accounted for approximately 10% of the causes of moderate or severe FGR. We also found that a higher percentage of abnormal karyotype cells in the placenta led to greater suppression of placental function and more severe FGR. Our results suggest that screening for CPM using maternal plasma and identifying the cause of FGR can contribute to subsequent individualized perinatal management according to the cause of the disease and to improving perinatal prognosis.

研究分野：周産期、遺伝

キーワード：胎盤性モザイク 胎児発育不全

1. 研究開始当初の背景

胎児発育不全(FGR: Fetal Growth Restriction)は妊娠の5%程度に起こり、周産期死亡率に影響するばかりでなく、児の長期予後にも大きく影響する因子である。FGRの発症には様々な要因の関与が推定されており、胎児因子、胎盤因子、臍帯因子、母体因子などに分類される。胎盤因子の一つに胎盤性モザイク(CPM: confined placental mosaicism)があることが示されている。通常、CPMは妊娠初期に絨毛検査を行ってモザイクなどの異常が検出された場合に羊水検査を実施して、羊水染色体検査と絨毛染色体検査の結果が異なることから判明することがあるが、その他の手法で妊娠中に診断することはできない。過去の報告より、CPMは胎児発育不全の症例で一定の割合で存在することは明らかであるものの、これらは分娩後に確定する方法であるため、臨床上での周産期管理に活用することはできない。

一方、母体血漿中 cell-free DNA(cfDNA)を用いた母体血胎児染色体検査(NIPT: non-invasive prenatal genetic testing)が広く臨床で利用されるようになっており、高い精度の染色体疾患検出法として世界中で急速に利用が拡大している。この検査の感度は99%以上と極めて高いものの偽陽性が一定頻度で出現するために、確定検査とはならない。その理由は、母体血漿中 cfDNAの胎児成分の大部分が胎児そのものではなく、胎盤に由来しているためである。この検査での偽陽性の最も大きな要因がCPMであることはよく知られている。そこで、重症FGRを対象に妊婦血漿中DNAを次世代シーケンサーを用いたMPS法での解析を用いることで、重症FGRの原因としてのCPMの可能性を評価できると考えた。また、MPS法の確定診断として絨毛検査・羊水検査を行うことで、CPMが妊娠中に診断されることになり、個別化した重症FGRの胎児管理が可能になるものと考えた。

2. 研究の目的

母体血漿中胎児 cfDNAの大部分が胎盤に由来することに着目し、重症FGRの症例の妊婦血漿中DNAを次世代シーケンサーを用いたMPS法で解析し、妊娠中にCPMの可能性を評価すること、またCPMや胎児因子としての胎児染色体異常の有無を検討することで、CPMがどの程度の割合でFGRの発症に関与しているかを解明することを目的とした。

3. 研究の方法

前方視的に重症FGR症例でその原因検索(胎児・胎盤・母体因子)を行うとともに、その一環として本研究について文書を用いて説明し、同意を得て採血を行った。母体血漿中 cfDNAを次世代シーケンサー(NGS)を用いたMPS法で解析し、染色体の量的変化から児の染色体の変化(数的異常や7MB以上の微小欠失・重複)を検索し、CPM疑い症例を確定した。CPM疑い症例では、羊水検査などで児の染色体核型を確定するとともに、出生後の胎盤の検索で胎盤の核型を確定し、CPMの診断をつけた。出生児は小児科との連携で発育を評価していくことで、児の予後への影響を調査した。

分娩後の胎盤染色体検査、臍帯血染色体検査にて最終診断とした。

4. 研究成果

母体血漿中の cfDNA を分析することにより、FGR の原因として CPM を評価することが可能であることを明らかにした。この方法の利点は、出生前に非侵襲的に CPM の存在を評価できることである。本研究において、CPM は FGR の原因の約 10% を占めた。また胎盤中の染色体異数性の割合が高いほど胎盤機能不全および FGR が重度になることがわかった。このことは重症 FGR の個別化した周産期管理および周産期予後の改善に寄与することを示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Keiko Miyagami, Ryu Matsuoka, Mayumi Tokunaka, Nahoko Shirato, Mikiko Izumi, Tatsuko Hirose, Akihiko Sekizawa	4. 巻 8
2. 論文標題 A case of Ewing's sarcoma identified via noninvasive prenatal testing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 867, 871
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ccr3.2673	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Keiko Miyagami, Nahoko Shirato, Mikiko Izumi, Tatsuko Hirose, Osamu Yasui, Shoko Hamada, Ryu Matsuoka, Nobuhiro Suzumori, Akihiko Sekizawa	4. 巻 29
2. 論文標題 Prenatal Identification of Confined Placental Mosaicism in Pregnant Women with Fetal Growth Restriction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reproductive Sciences	6. 最初と最後の頁 896, 903
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s43032-021-00772-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮上 景子
2. 発表標題 重症胎児発育不全の原因としての胎盤性モザイクの関与：母体血漿中cfDNAからの検討
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮上景子
2. 発表標題 母体血漿中cfDNA解析による重症胎児発育不全の原因 としての胎盤性モザイクの検索
3. 学会等名 第70回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮上景子
2. 発表標題 Prenatal testing for confined placental mosaicism associated with severe fetal growth restriction by analysis of cf DNA in maternal plasma
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------