

小寺 千聡 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Clinical manifestations of placental mesenchymal dysplasia in Japan:

A multicenter case series

(本邦における間葉性異形成胎盤の臨床像：多施設共同ケースシリーズ)

間葉性異形成胎盤 (PMD : placental mesenchymal dysplasia) は、巨大胎盤と多嚢胞を特徴とするヒトの胎盤の形態学的異常で、胎児発育不全 (fetal growth restriction, FGR) や胎児死亡 (FD : fetal demise)、Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS) などの胎児合併症や、妊娠高血圧症候群 (HDP : hypertensive disorder of pregnancy) との関連が指摘されている。しかしながら PMD 症例は稀であるため、臨床像に不明な点が多く残されている。本研究では、統一した医療基準を持つ全国多施設共同研究として、本邦における PMD の臨床像を明らかにすることを目的とした。

国内の産婦人科を有する施設に、2000 年から 2018 年に経験した PMD 症例について詳細な臨床情報と胎盤組織の提供を依頼し、妊娠・分娩経過、新生児転帰および胎盤の病理組織学的評価を行った。本研究は熊本大学大学院生命科学研究部倫理委員会の承認を得て実施した。

自験例 4 例を含む 49 例の PMD 症例を検討した。47 例が妊娠を継続し、すべて単胎妊娠であった。母体合併症は 40 例 (85.1%) に認められ、FGR、切迫早産、FD、HDP がそれぞれ 34 例 (72.3%)、14 例 (29.8%)、8 例 (17.0%)、6 例 (12.8%) であった。母体血中 α フェトプロテイン (MSAFP : maternal serum alpha-fetoprotein) が測定された 18 例のうち 15 例 (83.3%) が高値を示し、母体血中絨毛性ゴナドトロピン (MShCG : maternal serum human chorionic gonadotropin) は 28 例のうち 5 例 (17.8%) が一過性に高値を呈した。8 例の死産児を含む 47 例の児のうち、女兒は 40 例 (85.1%) で、BWS は 8 例 (17.0%) であった。HDP の発症は胎児の雄性 (4/6, 66.6%) と BWS (3/6, 50.0%) との関連性が示唆された。39 例 (83.0%) で生児が得られ、新生児合併症は 18 例 (46.2%) にみられた。PMD と診断された症例の胎盤は、肉眼的・病理組織学的に PMD の特徴を示す部位と正常にみえる部位が様々な割合で混在して認められた。以上の結果から、①胞状奇胎との鑑別として、PMD では MSAFP 高値で MShCG 正常値が有用な所見であること、②PMD を伴う母体の HDP 発症は児の雄性および BWS と関連する可能性があること、③FGR に対する分娩誘発又は帝王切開術によって、本邦における FD の頻度が欧米に比して低い可能性があること、が示唆された。

審査において、(1) PMD の臨床研究計画の立て方；(2) 胎児生存例と胎児死亡例における PMD の相違；(3) PMD が女兒に多い理由；(4) PMD における父性ダイソミーの機序；(5) PMD と胞状奇胎の相違に関する考察；(6) PMD 組織の病理学的な特徴；(7) PMD の出生児のその後の経過；(8) PMD の早期診断と臨床的な意義；(9) 生殖細胞の発生に関わる転写因子複合体 (ZFP541 と KCTD19) が発現する組織・時期；(10) ZFP541 と KCTD19 による遺伝子制御；(11) ZFP541 と KCTD19 のノックアウトマウスの表現型、などについて活発な質疑が行われ、申請者から概ね適切な回答が得られた。

本研究は、母児ともにハイリスクである PMD に関する大規模で後方視的検討であり、MSAFP 高値で MShCG 正常値が PMD の有用な所見である可能性を示唆し、今後の周産期管理に資することから、学位論文に相応しいと評価された。

審査委員長 細胞医学担当教授

中尾 光善