

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Novel insights into normal karyotype miscarriage: distinctive patterns and implications for diagnosis based on next-generation sequencing analysis

正常核型流産に関する新たな知見：特徴的なパターン
および次世代シーケンシング解析に基づく診断への示唆

日本医科大学大学院医学研究科 女性生殖発達病態学分野

研究生 久保田 夢音

Reprod Med Biol. 2026 May 11;25:e70053.掲載

DOI: 10.1002/rmb2.70053

流産の約半数は胎児染色体異常に起因するとされ、妊娠産物 (products of conception : POC) の染色体解析は、その後の妊娠管理方針を決定する上で重要な検査である。胎児染色体異常が確認された場合には特別な治療介入を要しないことが多い一方、正常核型流産では、抗リン脂質抗体症候群、子宮形態異常、内分泌・代謝異常など母体因子の検索が必要となる。しかし、正常核型流産の臨床的特徴については十分に明らかにされていない。また、従来の G バンド法による染色体解析には培養不成功や母体細胞混入などの問題があり、近年では次世代シーケンシング (next-generation sequencing : NGS) 法による高精度な解析が可能となっている。本論文において申請者は、NGS 法による染色体解析に基づき分類した正常核型流産と異常核型流産の臨床的特徴を比較するとともに、経膈超音波所見および子宮内細菌叢との関連について検討した。

2021 年 1 月から 2025 年 5 月までに日本医科大学付属病院で早期流産と診断され、NGS 法による POC 染色体解析を施行した 117 例を対象に後ろ向き解析を行った。NGS 結果に基づき正常核型 47 例、異常核型 70 例に分類し、患者背景、妊娠歴、反復流産関連因子、経膈超音波所見、妊娠経過などを比較した。また、一部症例では流産後に採取した子宮内膜検体を用い、16S rRNA 遺伝子シーケンスによる子宮内細菌叢解析を実施した。

その結果、正常核型流産は異常核型流産と比較して、卵黄嚢および胎児心拍確認前の極めて早期に発症する頻度が有意に高かった。一方、胎児心拍確認後に流産した症例では、正常核型流産の頭殿長は異常核型流産より有意に大きく、正常核型流産は妊娠週数に対して二峰性の分布を示したことから、発症時期により異なる病態が存在する可能性が示唆された。また、生化学的流産を 2 回以上経験した既往は正常核型流産と有意に関連しており、極早期妊娠喪失では胎児側因子よりも母体側因子の関与が大きい可能性が示された。さらに、子宮内細菌叢解析では、非 *Lactobacillus* 優位細菌叢を有する症例で卵黄嚢・胎児心拍確認前の正常核型流産が多い傾向を認め、子宮内細菌叢異常が正常核型流産の一因となる可能性が示唆された。

本研究では、NGS 法による染色体解析を用いて、正常核型流産と異常核型流産の臨床像に明確な相違が存在することを示した。特に、経膈超音波所見が染色体異常の有無を推定する有用な手がかりとなる可能性を示すとともに、正常核型流産には子宮内細菌叢を含む母体因子が関与する可能性を明らかにした点は新規性が高い。本研究は、正常核型流産の病態理解を深めるとともに、流産後の追加検査や個別化された妊娠管理戦略の構築に寄与する重要な知見を提供するものと考えられる。

第二次審査では、正常核型流産における子宮内細菌叢異常の病態学的意義、正常核型流産が二峰性分布を示した機序、NGS 法の臨床的有用性および限界、正常核型流産に対する今後の診療応用などについて幅広い質疑応答が行われた。申請者は、いずれの質問に対しても的確に回答し、さらに本研究の臨床応用および今後の研究展望についても明確かつ妥当な方向性を示したことから、本研究に関する十分な学識と自立した研究者としての資質を有することが確認された。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。