

組織学的絨毛羊膜炎を合併した常位胎盤早期?離の発症機序に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 安藤, 勝秋 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1462

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 185号	学位授与年月日	平成 6年 9月16日
氏名	安藤勝秋		
論文題目	組織学的絨毛羊膜炎を合併した常位胎盤早期剥離の発症機序に関する研究		

博士(医学) 安藤 勝 秋

論文題目

組織学的絨毛羊膜炎を合併した常位胎盤早期剝離の発症機序に関する研究

論文の内容の要旨

常位胎盤早期剝離(早剝)とは子宮の正常部位に着床した胎盤が妊娠20週以降に、胎児娩出前に子宮壁より部分的または完全に剝離し母児共に重篤な臨床像を呈する症候群である。早剝の発症頻度は全妊婦に対して0.49~1.29%と稀であるが、その胎児及び新生児死亡率は30~50%と高率である。また産科DICの原因の50%を占めるとされ、妊産婦死亡の原因となる疾患の一つである。それ故早剝の発症機序の解明、発症の予知、予防が急務である。早剝の原因として従来は妊娠中毒症の占める割合が高かったが最近ではその割合は低下し原因不明なものが多い。また在胎37週未満の早産例の早剝においてその約40%に絨毛羊膜炎(Chorioamnionitis: CAM)が認められるという。

早剝とは児娩出前に胎盤と子宮壁が剝離する現象であるが、これは脱落膜細胞内とその間質で剝離が起きることにより、脱落膜細胞及びその間質に存在するフィブロネクチン(FN)、フィブロネクチンレセプター(FNR)は胎盤と子宮壁との接着に重要な役割を果たしていることから、それらは早剝の発症機序に深く関わると考えられる。一方、CAM等の炎症では各種炎症性mediatorが関与するが、炎症性mediatorの一つである顆粒球エラスターゼ(ELA)が切迫早産、前期破水の病態に関与することを、申請者及び共同研究者らが既に発表してきた。本症発症機序にはこれと上記接着性物質とが関わる可能性がある。そこでCAMによる早剝発症の機序について早剝例および非早剝例の胎盤、卵膜の脱落膜細胞に存在するFN、FNRとELAを酵素抗体法により免疫組織学的に検討することにより、早剝の発症にこれらの接着性物質が関与しているかどうかを検討した。

その結果CAMによる早剝例では胎盤、卵膜に高度のELAの放出が認められ、妊娠中毒症及びCAMのない非早剝例(正常胎盤)と比較して剝離部分、非剝離部分共に脱落膜細胞のFNRの染色性の低下が認められた。CAMのある非早剝、早産例ではCAMによる早剝ほどのELAの放出は認められず、脱落膜細胞のFNR染色性に変化はなかった。妊娠中毒症を合併した例では早剝例、非早剝例共にELAは認められず脱落膜細胞のFNRは濃染し間質に滲み出すような所見を呈した。妊娠中毒症及びCAMのない(原因不明)早剝例ではELAは認められずFNRの染色性も正常胎盤と同じであった。FNはいずれの症例でも差を認めなかった。

ELAとFNRの二重染色による検討では、ELAの浸潤した部位でのFNRの染色性の低下が確認された。また脱落膜細胞にELAを添加して培養したのちFNRを免疫染色したところ、FNRの染色性の低下が認められた。そこでELAによってFNRが実際に分解、不活化されるかどうかをin vitroにて検討した。FNRにELAを添加してFNRに対するELAの作用について検討(Western blotting)したところ、FNRはELAによって濃度依存性にも時間依存性にも分解された。

胎盤の子宮壁への接着にはフィブリン、第XIII因子、フィブロネクチンとそのレセプターが重要な役割を果たしており、これらの因子が欠損すると早剝が起きることが知られている。CAMを合併した早剝では胎盤へ好中球が浸潤し大量のELAが放出され脱落膜細胞のFNRがELAにより分解、不活化の作用を受ける。その結果脱落膜細胞と間質の接着性が低下して胎盤の剝離が起きると考えられた。本研究から通常の早剝でも脱落膜細胞とその間質の接着分子の欠乏あるいは不活化により胎盤の剝離が起きることが推測された。

論文審査の結果の要旨

常位胎盤早期剥離（早剥）は子宮の正常部位に着床した胎盤が20週以降に胎児娩出前に子宮壁より部分的又は完全に剥離し母児共に危険におちいる重篤な症候群である。申請者はその病態を研究し早剥の発症機序を明らかにする目的で本研究を行った。

在胎37週未満の早産例の早剥の約40%が絨毛羊膜炎（Chorioamnionitis : CAM）を合併することから炎症による各種 mediator の関与が考えられる。

（対象及び方法）申請者は炎症のマーカーとして頸管粘液中顆粒球エラスターゼ（ELa.）、胎盤の接着性物質としてフィブロネクチン（FN）、フィブロネクチンセプター（FNR）に注目し、早剥例、非早剥例の胎盤・卵膜に存在するこれらの物質を酵素抗体法により免疫組織学的に検討することにより、早剥の発症機序に接着性物質がどのように関与しているかを検討した。

（結果）CAMによる早剥例では胎盤・卵膜に高度のELa.の放出が認められ、脱落膜細胞のFNRの染色性の低下が認められた。ELa.とFNRの二重染色の結果、ELa.の浸潤した部位でのFNRの染色性の低下を確認した。又 *in vitro* の実験においてFNRがELa.により濃度依存性にも時間依存性にも分解されることをWestern blotting法を用いて確認している。

（結論）CAMを合併した早剥例では、炎症により誘導される好中球から放出された大量のELa.により脱落膜細胞のFNRが分解され、その結果胎盤の脱落膜細胞と子宮壁との接着性が低下して早剥が起きることが推測され、新しい予防法、治療法の開発につながる有益な論文であると判定した。

審査過程において次の様な質問がなされた。

方法に関して

1. 免疫染色の特異性判定をどの様に行ったか
2. 好中球のペルオキシダーゼ活性をどの様に染色時ブロックしたか

結果について

1. ELa.はFNRとFNの両方を分解するといわれているがFNRのみ染色性が低下している理由
2. chorioamnionitisの定義について
3. CAMに関する外国での発表状況
4. 頸管炎とCAMの関連性、その原因菌と治療方針
5. FNRは妊娠時期による消長はあるのか
6. plasma中にreceptor活性があるので血液があると染色されないか
7. fibronectinの染色性と接着性との関係

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も充分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 馬場 正三

副査 教授 高田 明和 副査 教授 中島 光好

副査 助教授 小林 隆夫 副査 助教授 三浦 克敏