



Decrease in sphingomyelin (d18:1/16:0) in stem villi and phosphatidylcholine (16:0/20:4) in terminal villi of human term placentas with pathohistological maternal malperfusion

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-05-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 成瀬(山崎), 香織 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/3007">http://hdl.handle.net/10271/3007</a>

博士(医学) 成瀬(山崎) 香織

論文題目

Decrease in sphingomyelin(d18:1/16:0) in stem villi and phosphatidylcholine (16:0/20:4) in terminal villi of human term placentas with pathohistological maternal malperfusion

(病理組織学的に母体循環不全が存在する胎盤では、幹絨毛で sphingomyelin (d18:1/16:0)が、終末絨毛で phosphatidylcholine(16:0/20:4)の発現が低下する)

論文の内容の要旨

[はじめに]

胎盤絨毛組織は、胎児-母体循環の中心的な役割を担っており、リン脂質は絨毛の膜組織の主要な構成成分である。リン脂質は、ヒト胎盤の脂質の 3/4、総乾燥重量の 9%を占め、主にフォスファチジルコリン(PC)、フォスファチジルエタノールアミン、スフィンゴミエリン(SM)で構成されている。近年、質量顕微鏡法(IMS)が発展し、質量分析と同時に発現パターンを記録することで、リン脂質の2次元での分布情報が得られるようになった。我々はこの技術を使って正常な妊娠末期のヒト胎盤を解析し、幹絨毛には SM(d18:1/16:0)が、終末絨毛には PC(16:0/20:4)が特異的に発現していることを発見した。しかし、幹絨毛の SM(d18:1/16:0)、終末絨毛の PC(16:0/20:4)の病態生理学的役割は不明である。妊娠初期の胎盤形成不全に起因する疾患として、妊娠高血圧症候群(pregnancy induced hypertension; PIH)や、胎児発育不全(fetal growth restriction; FGR)が知られている。PIH の確定的な原因は未だ明らかではないが、子宮筋へのトロホブラストの浸潤不全と脱落膜でのらせん動脈の形成異常によるといわれている。PIH や FGR は、ともに妊娠中から分娩時にかけての母体・胎児合併症の発症率を高める代表的な妊娠合併症であり、周産期医療において大きな問題である。今回は、このような胎盤形成不全にともなう合併症妊娠の胎盤絨毛組織におけるリン脂質の発現の変化について IMS を用いて解析を行った。

[患者ならびに方法]

浜松医科大学医学部附属病院周産母子センターで分娩となった妊娠 36 週から 39 週の、PIH 症例 4 例、FGR 症例 5 例の胎盤から凍結切片を作成した。マトリックス支援レーザー脱離イオン化 IMS 法(MALDI-IMS)により解析をした。連続切片の HE 染色像との比較により絨毛組織におけるリン脂質発現パターンを評価した。9 例の母体もしくは胎児合併症のある胎盤の組織病理学的所見を HE 染色で評価し、villitis of unknown etiology(VUE)、thrombus、atherosis、chorioamnionitis(CAM)、immature terminal villi、multiple branched terminal villi の 6 種類の代表的な胎盤病理所見が 6 つ中いくつあるかをスコア化した(6 つあれば 6 点)。

絨毛組織におけるリン脂質発現パターンと胎盤の病理組織学的所見スコアとの関係を調べた。本研究は、浜松医科大学倫理委員会の承認を得て(No.24-265)、書面による

インフォームドコンセントを得ている。

#### [結果]

胎盤病理所見は、VUE、thrombus はそれぞれ 9 例中 1 例ずつ、atherosis は 2 例、CAM は 3 例、immature terminal villi は 4 例、multiple branched terminal villi は 7 例にみられた。病理組織学的所見スコアは、5 点が 1 例、3 点が 1 例、2 点が 3 例、1 点が 4 例であった。臨床的背景では、2 例が重症妊娠高血圧、2 例が重症妊娠高血圧腎症、5 例が FGR を合併していた。スコアが 3 点以上であった 2 例は、臨床的に重症妊娠高血圧を合併し、胎盤病理所見では脱落膜血管に atherosis が認められた。

IMS による解析で多数のピークが検出されたが、以前の研究から、正常な妊娠末期のヒト胎盤において、幹絨毛には SM(d18:1/16:0)が、終末絨毛には PC(16:0/20:4)が特異的に発現していることが明らかとなっており、今回はこの 2 つのピークについて発現パターンを解析した。病理組織学的所見スコアが 3 点以上と高かった 2 例では、終末絨毛における PC(16:0/20:4)の発現、幹絨毛における SM(d18:1/16:0)の発現がともに低下していた。病理組織学的所見スコアが 2 点以下のものについては、終末絨毛において PC(16:0/20:4)のみが発現し、SM(d18:1/16:0)の発現が消失していたものが 4 例、終末絨毛における PC(16:0/20:4)の発現、幹絨毛における SM(d18:1/16:0)の発現がともにみられたものが 3 例であった。

#### [考察]

以前の研究で、正常な妊娠末期のヒト胎盤の幹絨毛には SM(d18:1/16:0)が、終末絨毛には PC(16:0/20:4)が特異的に発現していることがわかっている。胎盤の病理組織学的所見スコアが 3 点以上と高く、atherosis が陽性であったものは、終末絨毛での PC(16:0/20:4)、幹絨毛での SM(d18:1/16:0) の発現が共に消失していた。PC(16:0/20:4)、SM(d18:1/16:0)が低下した原因としては、絨毛管腔の循環不全が原因として考えられる。atherosis は脱落膜らせん動脈の壊死性変化で、その結果絨毛間腔への母体血循環不全が生じる。multiple branched terminal villi は、絨毛間腔の母体血循環不全に対する適応変化であり、病理学的には胎盤絨毛組織の増加と局所的な絨毛の融合であり、多くは syncytial knot を伴う。atherosis と multiple branched terminal villi は、PIH の胎盤病理所見として特徴的な所見として知られている。今回の研究で病理組織学的所見スコアが高く絨毛組織に特徴的なリン脂質の発現が低下していた 2 例にも、重症妊娠高血圧を合併し、atherosis と multiple branched terminal villi がみられた。このことから、atherosis のような脱落膜の血管異常による絨毛管腔への母体血循環不全の結果、multiple branched terminal villi などの終末絨毛の機能変化が起こり、終末絨毛での PC(16:0/20:4)、幹絨毛での SM(d18:1/16:0)の発現が低下したと考えられる。

#### [結論]

これまで病理学的にしか明らかとなっていなかった PIH、FGR 合併妊娠の胎盤の特徴が、IMS によりリン脂質の観点から今回初めて明らかとなった。