第 38 回日本絨毛性疾患研究会
抄録

ワークショップ
一般演題

ワークショップ

JWS-1

絨毛がんの悪性化メカニズム：DNA メチル化による sFLT1 産生抑制に関して

上武大学 医学生理学研究所

笹川忠、澁谷正史

絨毛がんとは、胎盤内の絨毛組織を構成する主要細胞である栄養膜細胞ががん化したもので、増殖能・転移能・血管新生能がともに亢進している悪性度の高い腫瘍である。一般的に、がん細胞は増殖に必要な酸素・栄養の供給を得るために、VEGF などの因子を放出して血管新生を誘導する。このようにして新たに形成された腫瘍血管は、がんの浸潤や転移に非常に重要である。VEGF の受容体(VEGFR1/FLT1)には、細胞外ドメインからなる可溶型フォーム（sFLT1 タンパク質)が存在し、VEGF と直接結合することにより、細胞内への VEGF シグナル伝達を抑制するブレーキ役として機能している。この sFLT1 を生体内で多く発現しているのが栄養膜細胞であるが、がん化するとなぜ血管新生能が高くなるのだろうという疑問が生じる。そこで我々は、「絨毛がんでは sFLT1 産生が抑えられているのではないか」という仮説を立て研究を進めてきた。

その結果、ヒト絨毛がん細胞株（BeWo, JAR, JEG-3)は、ヒト細胞性栄養膜細胞と比較して *VEGF-A* 遺伝子発現が有意に上昇しており、一方で *FLT1* 遺伝子発現は約 1/1000 以下に減少し、タンパク質レベルでの検出もできないほどであった。さらに、三種類のがん細胞株では、*FLT1* 遺伝子プロモーター領域が高メチル化状態にあり、DNA 脱メチル化剤によって sFLT1 産生の回復も観察された。また、sFLT1 を高発現させた絨毛がん細胞をヌードマウス皮下に移植した場合、GFP を発現させたコントロール細胞と比べて腫瘍サイズおよび腫瘍内血管密度の有意な減少が認められた。

以上の結果から、絨毛がんは *FLT1* プロモーターのメチル化を介して sFLT1 の産生を抑制し、血管新生を促進させていることが示唆され、DNA 脱メチル化剤が悪性化を防ぐ手段になり得るのではないかと考えられた。

略歴

笹川忠（ささがわ　ただし）
2000 年　東京工業大学大学院 生命理工学研究科 博士課程 卒業（工学）
2003 年～2005 年　株式会社セルシード
2007 年～2014 年　東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 助教
2014 年～　上武大学 医学生理学研究所 研究員

澁谷正史（しぶや　まさぶみ）
1970 年　東京大学 医学部 卒業、内科臨床研修
1990 年～2007 年　東大 医科研 教授（2007 年 東大名誉教授）
2013 年～　上武大学 学長
新規受容体遺伝子 *FLT1* を発見（1990 年）
日本癌学会学術賞吉田富三賞（2005 年)、高松宮妃癌研究基金学術賞（2007 年）

ワークショップ

JWS-2

絨毛性疾患地域登録データ解析にもとづいた絨毛性疾患患者の背景と発生率の推移

名古屋大学　医療行政学 [1)]
名古屋大学　産婦人科 [2)]
和歌山県立医科大学　産婦人科 [3)]

山本英子 [1)、2)]、新美薫 [2)]、西野公彦 [2)]、井箆一彦 [3)]

絨毛性疾患地域登録は 1974 年に 12 地域で開始し、現在 22 地域の疾患数および絨毛性腫瘍症例が登録されている。PSTT は 1994 年、ETT は 2010 年に登録が開始した。絨毛性疾患発生率の推移および絨毛性腫瘍の患者背景を明らかするため、日本産科婦人科学会および名古屋大学医学部の倫理委員会の承認を得て、1974 年～2017 年の疾患数および 1999 年～2017 年の絨毛性腫瘍症例登録（診断時）データを解析した。

胞状奇胎は、1980 年代初めまでは約 3/1,000 出生であったが、徐々に減少し 2008 年に 1.02/1,000 出生、その後緩やかに上昇し、2017 年には 1.82/1,000 出生であった。絨毛性腫瘍は 12～25/100,000 出生、絨毛癌群（絨毛癌＋臨床的絨毛癌）は 2～5/100,000 出生、PSTT は 0～0.91/100,000 出生であった。2000-2009 年と 2010-2017 年における発生率の平均は、胞状奇胎（/1,000 出生）が 1.2 から 1.7、絨毛性腫瘍（/100,000 出生）が 15.7 から 19.8 と有意な上昇を認めた（$P<0.05$）。胞状奇胎に占める全奇胎の割合も、2000-2009 年の平均値 42.3%に比べて 2010-2017 年は 48.0%と上昇していた（$P<0.05$）。

絨毛性腫瘍登録された 1,608 例から非妊娠性絨毛癌や胞状奇胎が疑われる症例、重複症例などを除いた 1,512 症例を解析した。侵入奇胎群は 1,211 例（侵入奇胎 221 例、臨床的侵入奇胎 775 例、奇胎後 hCG 存続症 215 例）、平均 34.2 歳、先行妊娠は胞状奇胎 84.0%（全奇胎 61.2%）、流産 9.0%、異所性妊娠 0.5%、潜伏期間（中央値）1.6 か月、診断時 hCG 平均値（Log 変換使用）3,719.6mIU/mL、stage は I: 42.3%, II: 1.5%, III: 35.3%であった。絨毛癌群は 267 例（絨毛癌 158、臨床的絨毛癌 109）、平均 35.7 歳、先行妊娠は胞状奇胎 23.6%、流産 25.1%、分娩 45.7%、胞状奇胎既往 33.0%、潜伏期間 8.2 か月、診断時 hCG 平均値 15,438.3mIU/mL、stage は I: 33.7%, II: 6.4%, III: 36.3%, IV: 19.5%であった。PSTT は 31 例、平均 32.9 歳、先行妊娠は分娩 54.8%、流産 25.8%、胞状奇胎 12.9%、潜伏期間 7.8 か月、hCG 平均値 344.9mIU/mL、stage は I: 71.0%, II: 6.5%, III: 12.9%, IV: 6.5%であった。ETT は 3 例のみで、平均年齢 49.3 歳であった。

2010-2017 年の胞状奇胎と GTN 発生率の上昇は母体年齢の高齢化の影響、全奇胎の割合の上昇は、$P57^{kip2}$ 免疫組織染色を含めた病理診断が普及した影響が考えられた。侵入奇胎群、絨毛癌群、PSTT の先行妊娠、潜伏期間、hCG 値および stage について、海外における報告と同様であることが示された。

略歴

山本英子（やまもと　えいこ）
1996 年 3 月　東京医科歯科大学　卒業
1996 年 5 月　東京医科歯科大学産婦人科　研修医
1997 年 7 月　土浦協同病院産婦人科　勤務
1999 年 7 月　都立大塚病院産婦人科　勤務
2002 年 4 月　名古屋大学大学院医学系研究科　産婦人科学専攻博士過程　入学
2006 年 3 月　医学博士取得
2006 年 4 月　名古屋大学医学部付属病院　産婦人科学　助教
2011 年 10 月　名古屋大学医学部付属病院　産婦人科学　講師
2014 年 10 月　名古屋大学アジアサテライトキャンパス学院　特任准教授
2016 年 4 月　名古屋大学大学院医学系研究科　医療行政学　准教授

ワークショップ

JWS-3

がんゲノム医療時代における稀少がんの病態解明アプローチ及び新規治療開発
～絨毛癌を含めた希少がんで期待されるがんゲノムプロファイリング検査の役割とは～

東京大学医学部附属病院　女性診療科・産科・女性外科

谷川道洋

近年、婦人科悪性腫瘍における診断・治療は基礎及び臨床の両面において刮目すべき進歩を遂げ、腫瘍の分子生物学的特性に基づく新たな治療戦略が確立されてきている。特に、卵巣癌においてはこの 5 年間の進歩は著しく、血管新生阻害剤ベバシズマブと PARP 阻害剤オラパリブという二つの分子標的治療薬が国内で承認され、診療が劇的に変化した。また、本邦では既に皮膚科領域・泌尿器科領域に導入されていた免疫チェックポイント阻害剤 PD-1 抗体ペムブロリズマブが、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-high）を有する固形癌に 2018 年 12 月に適応拡大されたことにより、婦人科領域においても少数例ではあるが MSI-high を有する症例に免疫チェックポイント阻害剤を使用できる状況になっている。

分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤は多くの場合コンパニオン診断薬を使用して適応症例を決定する。昨年度より、数十から数百のがん関連遺伝子の変異・遺伝子増幅等を一度に調べ、複数の分子標的治療薬のコンパニオン診断薬を兼ねることが出来るがんゲノムプロファイリング検査が導入され、婦人科悪性腫瘍の診療・研究は大きな転換期を迎えようとしている。保険診療における適応は、標準治療が終了した固形がんが対象であるが、稀少がんはその希少性がゆえに標準治療が確立しておらず治療早期の段階から適応になることが多い。本発表では、当院独自開発のがんゲノムプロファイリング検査 Todai OncoPanel（TOP）の開発段階や先進医療としての経験を発表する。465 遺伝子の DNA パネル及び 467 遺伝子の RNA パネルから成る最大規模のがんゲノムプロファイリング検査で得られた絨毛癌を含めた稀少がんでの知見を振り返り、がんゲノム医療時代の希少がんにおける病態解明のアプローチ及び新規治療開発のあり方を考える。

略歴

谷川道洋（たにかわ　みちひろ）
学歴
平成 15 年　東京大学医学部医学科卒業
平成 21 年　東京大学大学院医学系研究科　生殖・発達・加齢医学専攻博士課程入学
平成 25 年　東京大学大学院医学系研究科　生殖・発達・加齢医学専攻博士課程修了
職歴
平成 15 年　東京大学医学部附属病院　女性診療科・産科医員
平成 16 年　公立昭和病院産婦人科医員
平成 17 年　国立がん研究センター中央病院婦人科レジデント・がん専門修練医
平成 23 年　公立昭和病院産婦人科医長
平成 25 年　東京大学医学部附属病院女性診療科・産科助教
平成 25 年　スウェーデン王国カロリンスカ研究所（Thomas Helleday Laboratory）研究員
平成 28 年 1 月 16 日～　　東京大学医学部附属病院女性診療科・産科助教

ワークショップ

JWS-4

新型ヒト iPS 細胞を用いた絨毛細胞への分化誘導

京都大学大学院医学研究科器官外科学講座　婦人科学産科学教室 [1)]
日本学術振興会　特別研究員 [2)]
京都大学 iPS 細胞研究所　未来生命科学開拓部門 [3)]

伊尾紳吾 [1)、2)、3)]、近藤英治 [1)]、髙島康弘 [3)]、万代昌紀 [1)]

【緒言】胎盤機能不全は妊娠高血圧症候群、胎児発育不全、常位胎盤早期剥離、死産の原因と成り得る。様々な妊娠合併症の病態を解明するためには、正常な胎盤発生を理解することが重要である。これまで胎盤研究で主に用いられてきた絨毛癌細胞株や不死化細胞株は、生体の栄養膜細胞とは性質が異なり、これらを用いた研究成果をそのまま正常細胞へ適用できなかった。着床後胚の性質を示す従来型 iPS 細胞を用いた栄養膜細胞の分化誘導も試みられているが、生体の栄養膜細胞とは特徴が異なる。我々は胚盤胞が将来胎盤となる栄養外胚葉と、将来胎児になる内部細胞塊に分けられることに注目した。本研究では、着床前胚の性質を示すナイーブ型 iPS 細胞を用いて栄養外胚葉を樹立し、栄養膜細胞の発生過程や機能の維持機構を分子レベルで解明することを目的とした。
【方法】従来型 iPS 細胞を初期化し、ナイーブ型 iPS 細胞を樹立した。ナイーブ型 iPS 細胞を無血清培地で培養し、栄養外胚葉を樹立した。化合物の組合せを段階別に変更し、栄養外胚葉から細胞性栄養膜細胞を経て、終末分化段階である合胞体栄養膜細胞と絨毛外栄養膜細胞へ分化させた。生体および iPS 細胞由来の細胞性栄養膜細胞を RNA sequence で比較検討した。
【結果】iPS 細胞由来の細胞性栄養膜細胞は 50 継代にわたって培養可能であった。樹立した細胞性栄養膜細胞は栄養膜細胞の criteria を満たしていた。RNA sequence では、生体および iPS 細胞由来の細胞性栄養膜細胞は高い相関を示した。合胞体栄養膜細胞は多核で、ELISA 法にて hCG の分泌が確認できた。紡錘状の絨毛外栄養膜細胞は HLA-G 蛋白を発現していた。iPS 細胞と ES 細胞を用いた実験結果は同様であった。
【結論】着床前胚の性質を有するナイーブ型 iPS 細胞を用いて、栄養膜細胞の起源から終末分化までの分化過程を模倣することができた。

略歴

伊尾紳吾（いお　しんご）
2009 年　旭川医科大学　医学部　卒業
2009 年　トヨタ記念病院　初期研修医
2011 年　倉敷中央病院　産婦人科　後期研修医
2014 年　倉敷中央病院　産婦人科　専門修練医
2015 年　京都大学医学部附属病院　産科婦人科　特定病院助教
　　（産科・MFICU 副病棟医長）
2017 年　京都大学大学院　医学研究科　医学専攻　入学
2019 年　日本学術振興会　特別研究員（DC2）

一般演題

JO-01

母児間輸血症候群により胎盤内絨毛癌を診断した一例

東京大学医学部付属病院　産婦人科

中島真理恵、利光正岳、眞田裕子、中西恵美、藤井達也、久保田佳穂里、佐山晴亮、瀬山貴博、宮本雄一郎、熊澤惠一、入山高行、永松健、大須賀穣、藤井知行

【背景】
胎盤内絨毛癌は母体への転移症状や胎児・新生児貧血を契機に診断される稀な妊娠絨毛性腫瘍である。今回、胎盤内絨毛癌が原因と考えられる重症な児貧血を呈した症例を経験したので報告する。
【症例】
28 歳、1 妊 0 産。 他医で妊娠初期より健診を実施. 妊娠 35 週より胎動減少と母体両下腿浮腫を自覚し、健診にて胎児に少量の胸水・腹水貯留を認めたため、妊娠 35 週 3 日当院へ紹介受診した。胎児超音波検査にて心胸郭面積比 54%,、全身皮下浮腫、胸水・腹水貯留、中大脳動脈最大血流速度 1.95 Multiples of Median,、胎盤腫大を認めた。 胎児心拍数モニタリングでは基線細変動消失と遅発一過性徐脈を認め、胎児貧血による胎児水腫・胎児機能不全、母体 Mirror 症候群と診断して同日緊急帝王切開を行い、新生児治療へ移行した。児は 2882g、全身蒼白、Hb 2.0 g/dl と重症貧血であった。貧血の原因として、溶血や造血抑制を示唆する採血所見は認めなかった。母体検査では，不規則抗体陰性、ヒトパルボウイルス B-19 IgM 陰性、サイトメガロウイルス IgM 陰性・IgG 陽性、トキソプラズマ IgM 陰性・IgG 陰性、HbF 1.0%、α-FP 3962 ng/mL であり、母児間輸血症候群による失血が児貧血の原因と考えられた。母児間輸血症候群の精査目的に胎盤病理検査を行い、20cm 大の蒼白調の胎盤に 2cm 大の内部に広範囲の壊死を伴う胎盤内絨毛癌を認めた。母体は血中 hCG モニタリングを行い、化学療法を行わず経過観察中である。児は多臓器不全に対して集中治療中である。
【結語】
絨毛癌の診断の遅れは母児の予後に影響するため、原因不明の胎児・新生児貧血を認めた場合は、胎盤内絨毛癌の可能性を考慮した慎重な病理学的検索と母体 hCG の厳重なフォローが必要である。

JO-02

モザイク全胞状奇胎の臨床病理学的検索

新百合ヶ丘総合病院　病理診断科

福永真治、和田幸子

【目的、材料、方法】
組織学的にモザイク像を示す全胞状奇胎(全奇胎)はまれであり、臨床的、病理学的に胎児共存奇胎、部分奇胎等との鑑別診断に難渋する。その正確な診断は治療上重要である。妊娠週齢 12 週以下の 10 症例について臨床病理学的、免疫組織学的(p57、TSSC3 染色)に検索し、その特徴と成因について検討した。
【結果】
初回病理診断は全奇胎 3 例、胎児共存奇胎 2 例、モザイク全奇胎 2 列、部分奇胎 2 例，水腫状流産 1 例であった。再検討にて、5 例は早期の placental mesenchymal dysplasia(PMD)様像を伴う全奇胎で、他の 5 例は non-PMD 像を伴う全奇胎であった。PMD 様絨毛では cytotrophoblast(CT)の増生は無く、stromal cell (CT)の増生がみられた。免疫組織学的に、全奇胎絨毛では CT , SC は p57, TSSC3 ともに染色陰性であった。PMD 様絨毛では CT は p57 陽性、TSSC3 陽性、IC は p57 陰性, TSSC3 陰性であり、CT は biparental, SC は androgenetic が示唆された。Non-PMD 絨毛は CT, SC ともに p57 陽性であった。胎児共存全奇胎や部分奇胎症例は認めなかった。
【結論】
モザイク像を示す全奇胎は、早期 PMD 様像を伴うものと伴わないものに大別される。前者は androgenic/biparental mosaic molar gestation and PMD-like change と考えられる。 p 57、TSSC3 免疫染色は分子学的検索のスクリーニング法として有用である。

一般演題

JO-03

子宮出血のコントロールにフォーリーカテーテル留置が有効であった分娩後絨毛癌の一例

千葉大学医学部附属病院　婦人科

小川美咲、碓井宏和、佐藤明日香、生水真紀夫

【緒言】
絨毛癌の治療の中心は多剤併用化学療法であるが、制御困難な性器出血に対しては子宮摘出術を行うこともある。多量の子宮出血を呈した若年の分娩後絨毛癌患者に対して、フォーリーカテーテル留置と早期化学療法開始により子宮摘出術を回避できた 1 例を経験したので報告する。
【症例】
24 歳。G1P0。妊娠経過は順調で、3415g の男児を経腟分娩した。産褥 40 日に大量の性器出血があり、分娩した診療所で輸血と子宮内容除去術が行われた。病理検査は胎盤遺残の疑いであった。産褥 52 日に再度性器出血があり、再度子宮内容除去術が行われた。病理検査で絨毛癌と診断された。当院初診時の経腟超音波検査で子宮筋層に 12 mm の病巣を認めた。同日施行の胸部 CT では多発肺転移巣を認め、hCG は 143,249mIU/mL であり、絨毛癌と診断した。3 日後夜間に多量の性器出血あり緊急入院となった。子宮筋層病巣が 33 mm に増大し、hCG は 317,589mIU/mL に上昇していた。凝血塊の混じった持続性の出血を認めたが、子宮頸管内に 16Fr フォーリーカテーテルを留置したところ子宮出血は減少した。翌日より MEA 療法を開始した。hCG は MEA 療法開始 5 日目に 556,441 mIU/mL まで上昇した後順調に低下した。MEA 療法を 16 コース行い治療終了した。
【考察】
本患者では子宮からの持続性出血を認めたが、フォーリーカテーテル留置により出血は減少し、子宮温存が可能であった。早期の化学療法の導入・Drug delivery・子宮温存の点から、本患者には有用であったと考えられる。絨毛癌患者の子宮出血に対しては、子宮全摘術や子宮動脈塞栓術などが検討される。出血量・全身状態・妊孕性温存希望などを踏まえ、フォーリーカテーテル留置・早期化学療法開始も選択肢の一つになると考えられた。

JO-04

絨毛性腫瘍治療後の妊娠予後

千葉大学大学院　医学研究院生殖医学 [1)]
千葉大学医学部附属病院　婦人科 [2)]

碓井宏和 [1)]、佐藤明日香 [2)]、生水真紀夫 [1)]

目的：
絨毛性腫瘍は挙児希望のある女性に発症することが多く、寛解後には妊娠を希望する患者も多い。当科で治療した絨毛性疾患治療後の妊娠予後を検討した。
方法：
2008 年から 2018 年に当院で治療した侵入奇胎群(侵入奇胎・臨床的侵入奇胎・奇胎後 hCG 存続症)82 例、絨毛癌群(絨毛癌・臨床的侵入奇胎)18 例、胎盤部トロホブラスト腫瘍(PSTT)2 例を対象とした。経妊経産回数、治療開始時・寛解時の年齢、子宮全摘の有無、卵巣機能不全の有無、治療内容、妊娠希望の有無、妊娠・分娩有無を後方視的に検討した。
結果：
PSTT2 例は子宮全摘で治療された。絨毛癌群 18 例のうち 2 例は原病死、6 例は子宮全摘された。子宮を有する 10 例のうち、5 例は妊娠希望なし、3 例はすぐの妊娠希望はなかった。妊娠希望があった 2 例中 1 例は分娩した。1 例は不妊治療中である。侵入奇胎群は全例寛解した。治療中に 5 例で子宮全摘が行われた。妊娠希望のある 64 例のうち妊娠予後不明 6 例を除いた 58 例中 47 例が妊娠した(39 例分娩、4 例妊娠中、2 例流産、2 例予後不明)。妊娠希望があり妊娠しなかった 9 例の状況は、子が既にいる(4 名)、積極的な妊娠希望なし(2 名)、未婚(2 名)、不妊治療開始直後(1 名)であった。卵巣機能不全は、絨毛癌群では 94%(17/18)、侵入奇胎群では 10%(8/82)で認めた。侵入奇胎群の一過性卵巣機能不全 8 例中、1 例は MTX 単剤治療例であったが、残りの 7 例は 2 次治療以降にエトポシドで治療した症例であった。エトポシドによる治療が必要であった 18 例中 7 例で一過性の卵巣機能不全を認めたが、全例回復した。
結語：
絨毛癌群では寛解後に妊娠を希望する患者は少なかった。一方、侵入奇胎群では、妊娠を希望する患者が多く、妊娠希望患者の多くは分娩に至っていた。

一般演題

JO-05

絨毛ガン細胞 BeWo に対する sFlt-1 の細胞障害性の検討

大阪大学医学部　産科学婦人科学教室 [1)]
東京大学医学部 [2)]
大阪大学医学部 [3)]

山下美智子 [1)]、熊澤恵一 [2)]、中村仁美 [3)]、木村正 [3)]

Soluble sFlt-1 は Flt-1 と同様 VEGF-A に対し強い親和性をもちながらもキナーゼ活性を持たないため、デコイのように働き VEGF シグナル経路を調節していると考えられており、その抗血管新生作用に着目した抗腫瘍効果が検討されてきた。

今回我々は、絨毛ガン細胞株 BeWo を用し、sFlt-1 の抗腫瘍効果について検討した。BeWo 細胞にリポフェクション法を用いて sFlt-1 を過剰発現させたところ、EGFP 過剰発現細胞に比し細胞数の有意な減少を認めた。Soluble Flt-1 過剰発現細胞における BrdU 取り込みは遺伝子導入を行っていない BeWo 細胞と同等であったことから、細胞増殖の停止ではなく細胞死によって細胞数が減少していた可能性が示唆された。細胞死の際に細胞内より LDH が放出されることを利用し、細胞障害性の評価として LDH assay を行った。Soluble Flt-1 過剰発現細胞では EGFP 過剰発現細胞に比し、有意な細胞障害スコアの上昇を認めた。

続いて、sFlt-1 によってもたらされる細胞死のメカニズムについて検討した。TUNEL 染色では、sFlt-1 過剰発現細胞は無処置 BeWo 細胞に比し、明らかなアポトーシス細胞の増加を認めなかった。Soluble sFlt-1 過剰発現における細胞数の減少が VEGF の中和効果によるものかどうかを検討するため、細胞上清中の PlGF と VEGF を測定した。Soluble Flt-1 過剰発現細胞は EGFP 過剰発現細胞に比し細胞上清中の PlGF, VEGF 濃度に有意差はなく、PlGF や VEGF の中和効果とは関係のない細胞障害が示唆された。

これらの結果より sFlt-1 は BeWo 細胞に対し直接的な細胞障害性をもつ可能性が示唆され、悪性腫瘍の新たな治療法開発につながる可能性があると考えられた。

JO-06

胎児共存奇胎の一例

大阪市立大学　産婦人科

柴田悟、田原三枝、中島安紗海、末包智紀、
中井建策、植村遼、札場恵、羽室明洋、三枚卓也、
中野朱美、橘大介、古山将康

胎児共存奇胎は胎児と胞状奇胎が認められる状態であり、部分胞状奇胎と、正常胎児と全奇胎との双胎（complete hydatidiform mole coexistent with a fetus: CHMCF）の 2 つの病態がある。CHMCF は 2 万 2 千から 10 万妊娠に 1 例と言われる稀な疾患である。部分胞状奇胎の場合、多くは 3 倍体でほとんどは妊娠中期までに胎内死亡する。CHMCF では胎児染色体は正常であり生児を得ることは可能であるが合併症の発症頻度は高い。今回我々は妊娠 15 週に胎児共存奇胎と診断し妊娠 21 週に合併症のため人工妊娠中絶に至った CHMCF の症例を経験したので報告する。

症例は 39 歳、5 妊 1 産、自然妊娠成立後他院で妊娠管理され、妊娠 14 週 2 日に超音波所見より胎児共存奇胎を疑われ、妊娠 15 週 1 日当科に紹介となった。妊娠 17 週 0 日羊水穿刺による胎児染色体検査を施行し正常核型であった。妊娠継続のリスクを本人に十分説明し、本人はリスクを承知した上で妊娠継続を強く希望した。妊娠 20 週 4 日に血圧上昇と蛋白尿を認め、妊娠 20 週 5 日重症妊娠高血圧腎症と診断した。翌日には高血圧症増悪と呼吸困難、SpO2 の低下を認めた。また、子宮の増大に伴う腹部膨満感が強く、子宮頸管長も著明に短縮した。合併症増悪およびそれに伴う本人の苦痛のため妊娠継続を断念せざるを得なかった。妊娠 21 週 0 日、人工妊娠中絶を施行した。肉眼では児に外表奇形はなく正常胎盤と奇胎を認めた。病理組織学検査では共存児の胎盤は正常胎盤であり、胞状奇胎には全奇胎の所見が認められた。妊娠終結後 5 週で経過非順調型となり、臨床的侵入奇胎の診断にて加療を行い、現在は経過観察中である。胎児共存奇胎は妊娠中の合併症や続発性疾患の発生頻度が高く、リスクを十分説明した上での妊娠継続および管理が必要である。

一般演題

JO-07

臨床的侵入奇胎の化学療法抵抗性新出ポリープ状病変に対して摘出術が有効であった 1 例

千葉大学医学部附属病院　産婦人科

佐藤明日香、碓井宏和、生水真紀夫

【緒言】
臨床的侵入奇胎に対する初回化学療法において、10～30％の症例で治療抵抗性や副作用のためレジメン変更を要する。初回パルスアクチノマイシン D 療法中に、hCG 下降不良であったが、ポリープ病変の摘出によりレジメン変更せずに寛解に至った 1 例を報告する。
【症例】
43 歳、3 妊 1 産。全胞状奇胎(術前血中 hCG662,869mIU/ml)に対して子宮内容除去術施行した。2 週間後、hCG 4,229mIU/ml と下降不良であったため再掻爬を施行したが、子宮内は空虚であった。その後 hCG が上昇し(7,759mIU/ml)、3 週 5 日に経腟超音波検査で子宮内膜に接する筋層病変を認め、臨床的侵入奇胎(絨毛癌診断スコア 0 点:子宮筋層病変あり、肺転移なし)と診断した。パルスアクチノマイシン D 療法(1.25mg/m^2,2 週毎)を開始したが、2 コース終了後も不正性器出血が持続しており、hCG は再上昇(5,499mIU/ml)した。経腟超音波検査では、筋層病変は縮小していたが、子宮内腔に突出する新出ポリープ状病変を認めた。子宮鏡検査でポリープ状病変が確認された。静脈麻酔下に胎盤鉗子でポリープを摘出(8 週 2 日)した。術中出血は少量であった。術後 hCG は急速に低下(297mIU/ml)した。アクチノマイシン D による化学療法を継続し 7 コースで寛解した。摘出されたポリープの病理組織検査では壊死組織を中心に、少量の絨毛構造を伴う奇胎組織・栄養膜細胞を認めた。
【考察】
本症例では、侵入奇胎病変がポリープ状に変化し、薬剤抵抗性を示した可能性がある。(臨床的)侵入奇胎で化学療法抵抗性の場合、レジメン変更するのが一般的であるが、本症例では病巣切除が有効であった。

JO-08

脳転移より発症した絨毛癌の 1 例
～当院における絨毛癌脳転移症例の検討～

名古屋大学医学部　産婦人科 [1)]
名古屋大学大学院医学系研究科　医療行政学 [2)]

小田結加里 [1)]、新美薫 [1)]、山本英子 [2)]、渡邉絵里 [1)]、西野公博 [1)]

【目的】
絨毛癌は血行性経路を介して早期より転移する傾向があるが、一般に化学療法感受性が高く、高い治癒率を示す。しかし、脳転移症例では死亡率が高く、脳転移は予後不良因子とされる。今回、我々は頭痛を主訴に診断された絨毛癌脳転移の症例を経験したため、当院で治療した絨毛癌脳転移 10 例の検討を含めて報告する。
【症例】
32 歳、4 妊 2 産経(腟分娩 2 回、流産 2 回)。分娩後 2 ヶ月時に頭痛、貧血症状のため前医を受診。精査で多発脳転移、多発肺転移、噴門部リンパ節転移、左副腎転移と高度貧血(Hb5.2g/dL)を認め入院となった。上部消化管検査で転移性腫瘍を疑う胃病変を認め、同部位の生検組織より choriocarcinoma と診断された。hCG 値は 72,249mIU/mL であった。絨毛癌治療のため当科に紹介となり、MEA 療法を開始した。脳転移巣に対して脳定位照射(40Gy/8fr)も施行した。MEA 療法 6 コース目施行後に hCG 値はカットオフ値以下となったが、薬剤性肺炎疑いを認めたため、EA 療法に変更して 4 コース追加し、寛解と判断した。その後 6 か月再発を認めていない。
【考察】
2008 年 1 月から 2019 年 12 月までの 12 年間に、当院で治療を受けた絨毛癌患者 27 例中脳転移を呈したのは 10 例(37％)であった。初診時より脳転移を認めたのは 7 例で、6 例で頭痛やめまい等の症状を認めたが、4 例は無症候であった。全例で化学療法が施行され、9 例で脳転移巣への追加治療も施行された。寛解 5 例、原病死 5 例で死亡率は 50%であった。初診時に脳転移を認める症例よりも治療中に脳転移をきたした症例の方が死亡率は有意に高かった(29%対 100%)。
【結語】
本検討でも絨毛癌脳転移患者の死亡率は高かった。脳転移巣に対する標準化された治療法はないが、脳転移を認める症例においても症例に応じた積極的な治療が有効であると考えられた。

一般演題

JO-09

臨床的侵入奇胎の化学療法中に脳静脈洞血栓症を発症した一例

昭和大学藤が丘病院　産婦人科 1)
昭和大学藤が丘病院　脳神経内科 2)

宮村知弥 1)、佐々木康 1)、中山健 1)、小島七瀬 1)、池田有里 1)、池袋真 1)、丸山大介 1)、小倉勇輝 1)、藤井歌倫 1)、池本舞 1)、吉泉絵理 1)、田内麻依子 1)、折坂勝 1)、浅野未希 2)、森岡幹 1)

脳静脈洞血栓症は脳血管障害の中でも稀な疾患である。今回我々は、臨床的侵入奇胎のため化学療法を施行中に脳静脈洞血栓症を発症した一例を経験したので報告する。
症例は 41 歳女性。5 妊 2 産。特記すべき既往歴はない。X 年 1 月に妊娠反応陽性となり他院を受診したところ、胞状奇胎が疑われた当院を紹介された。初診時最終月経から 9 週 1 日であった。子宮は新生児頭大、超音波断層法では子宮腔長は 10 cm に及び、内部に多数の嚢胞像を認めた。血中 hCG は 1,172,999.6mIU/ml であった。挙児希望はなく、全胞状奇胎の疑いで X 年 2 月に腹式子宮全摘術、両側卵管摘出術を施行した。病理組織診断は全胞状奇胎、p57kip2 陰性であった。術後 hCG は順調に下降し始めたが、術後 5 週目の hCG 値が 1,776mIU/ml であり、胸部 CT にて両側肺に多発する結節を認め肺転移と診断した。絨毛癌診断スコア 0 点、FIGO stageⅢ：3 より臨床的侵入奇胎の診断で術後 7 週目よりアクチノマイシン D（ACT-D）投与を開始した。ACT-D 3 コース投与終了後に頭痛、めまいが出現、さらに左下肢麻痺と複視を認めた。D-D ダイマーは 7.4μg/ml と高値を示し、全身 CT、頭部 MRI を撮像したところ、上矢状洞、大脳円蓋部の皮質静脈、左横静脈洞～S 状静脈洞の静脈洞血栓症、両下肺野肺動脈血栓症と診断された。脳神経内科併診のもと、ヘパリンナトリウムの持続点滴投与を開始し、頭蓋内圧亢進症状に対してグリセリン点滴、てんかん発作予防にレベチラセタム錠内服を行った。髄液細胞診では異形細胞を認めず血栓症の原因は不明であったが、原疾患の加療も血栓症管理上重要と考え、化学療法を継続した。本治療により hCG は陰性化、また血栓は縮小し症状も軽快した。現在経過観察中である。

JO-10

胞状奇胎における遺伝子診断と新しい分子マーカーの同定

長崎大学　産婦人科

長谷川ゆり、大橋和明、重富典子、朝永千春、三浦清徳

【緒言】
全胞状奇胎(CHM)と部分胞状奇胎(PHM)の鑑別は病理学的診断が主体となる。奇胎除去後の続発症発症率にも両者には大きな差があるため両者を確実に診断することが重要である。
【対象と方法】
2013 年から 2019 年の間、当科で診断した胞状奇胎を対象とした。手術により得られた嚢胞化絨毛組織の病理学的診断を行った。さらに嚢胞化絨毛、患者および配偶者の血液から遺伝子診断を行った。遺伝子診断は STR-PCR 法を用いた。また、嚢胞化絨毛組織の microRNA(miR518b, 520b, 323-3p)の発現量を比較し、CHM と PHM の鑑別が可能かどうかを検討した。統計学的解析は Mann-Whitney U test を用いた。
【結果】
対象期間で病理学的に CHM と診断したのは 14 例、PHM と診断したのは 6 例であった。病理学的に CHM と診断したが、遺伝子診断により PHM と確定診断したのは 1 例、病理学的に PHM と診断したが遺伝子診断より CHM と確定診断したのは 3 例であった。このうち CHM11 例と PHM3 例について microRNA の定量を行った。CHM、PHM の順に平均値(最小値-最大値)copies/mL として、miR518b; 7,237,222(1,443,087-11,115,139) vs 4,623(3,656-6,467) 、 miR520b;46900(13053-96715) vs 25(14-36), miR323-3p; 190(42-658) vs 833(712-1,390)であり、miR518b および miR520b は有意に CHM に発現量が多く(p<0.01)、miR323-3p は有意に PHM に発現量が多かった(p=0.024)。
【結語】
CHM と PHM の鑑別には遺伝子診断が有用である。また、3 種の microRNA が両者を鑑別する分子マーカーとなり得ることが示唆された。

一般演題

JO-11

異所性妊娠との鑑別が困難であった侵入奇胎が自然寛解したと思われた一例

東京医科大学 産科婦人科学分野

今井美成、西洋孝

【緒言】
侵入奇胎は胞状奇胎除去後に hCG 値の下降不十分で発見されることが多く、臨床上血清 hCG 値の測定は重要である。今回、hCG 値が自然下降し寛解が得られた一例を経験したので報告する。
【症例】
32 歳、1 妊 0 産。無月経で妊娠反応陽性のため前医を受診した。初診時の尿中 hCG 値は 9980mIU/mL であり、経腟超音波検査で胎嚢を認めなかった。13 日後に尿中 hCG 値は 382994mIU/mL と高値であり、胞状奇胎が疑われ子宮内容除去術を施行。病理組織学的検査で全奇胎と診断され、精査加療目的に当院紹介となった。当院初診時は、胞状奇胎除去後第 22 病日で血中 hCG 値は 371mIU/mL、経腟超音波検査上異常所見を認めなかった。術後第 34 病日の血中 hCG 値は 340mIU/mL で、第 56 病日は 28.2mIU/mL と低下した。第 84 病日に 188mIU/mL と hCG 値の再上昇を認め、問診で避妊に失敗していたことが判明し再妊娠または侵入奇胎を疑った。妊娠とすると最終月経から 5 週相当であったが、子宮内に胎嚢を確認できなかった。8 週時でも胎嚢は確認できず、右付属器領域に腫瘤影を認めたため異所性妊娠をも疑った。第 104 病日に再度子宮内容除去術を施行したが、病理組織学的検査でトロホブラストを認めなかった。第 115 病日に血中 hCG 値が 1744mIU/mL とさらに上昇し、MRI と CT スキャンで付属器領域に明らかな病変を認めず、子宮底部に造影効果のある結節影を認めた。侵入奇胎を強く疑い、審査腹腔鏡後のメトトレキサート投与を提案したが、本人の強い希望で経過観察の方針となった。第 120 病日に血中 hCG 値は 1568mIU/mL、第 133 病日に 396mIU/mL と低下傾向となり、第 161 病日には検出感度以下となった。その後血中 hCG 値は上昇していない。
【考察】
侵入奇胎と異所性妊娠流産との鑑別が困難な一例を経験した。文献的には侵入奇胎の自然寛解の報告が散見される。本症例では、積極的に異所性妊娠を疑う所見を認めず、画像評価上も侵入奇胎が強く疑われたため、侵入奇胎の自然寛解という稀な症例であったと判断した。胞状奇胎の管理中は避妊を徹底する必要性があることを再認識した。

第 28 回日本胎盤学会学術集会
抄録集

特別講演

ワークショップ

相馬賞候補演題

一般演題

特別講演

周産期の母子における必須脂肪酸の役割

麻布大学 生命・環境科学部

守口徹

多価不飽和脂肪酸の ω-3 系脂肪酸と ω-6 系脂肪酸は生体内では生成できないため，食事による摂取が必要な必須脂肪酸である． また，これらの脂肪酸は生体内での作用が相反しているため，両者の摂取バランスが重要である． ω-6 系脂肪酸は，さまざまな食材に含まれているため不足する心配はないが，ω-3 系脂肪酸は限られた植物油や魚介類にしか含まれておらず，近年の魚食離れなど食の欧米化により，日本人でも ω-3 系脂肪酸を摂取しにくい食生活に変遷している． 特に，若年世代では深刻である． これにより，生体内の ω-6/ω-3 の上昇が起因となる種々の臓器機能の低下が憂慮されている．

栄養源を母体に依存している胎児，新生児期は，脂質の代謝酵素活性も低いため，母親側から，胎盤や母乳を介した直接的なアラキドン酸（ARA）やドコサヘキサエン酸（DHA）の供給が必要となる．これまで，我々は食餌性 ω-3 系脂肪酸欠乏妊娠マウスの血中 DHA 濃度変化を観察し，妊娠第 3 三半期以降の胎仔脳が急速に発達し，脳内 DHA を蓄積する期間では，母獣は平常時よりも血中 DHA 濃度を高めて胎仔へ供給していることを確認している． したがって，妊娠前後は普段よりも多い ω-3 系脂肪酸の摂取が必要となるが，葉酸ほど強く推奨されていないのが現状である． また，母獣の ω-3 系脂肪酸摂取量が十分でない場合は，母獣自身が蓄積していた脳内 DHA を削って胎仔へ供給するため，産後うつなどの気分障害の引き金になっていることもわかった． 実際，ω-3 系脂肪酸欠乏母獣マウスが，出産後に育児拒否行動や母性行動の発動遅延を起こすことを見出している．

本講演では，これら脳機能を中心とした周産期の母体と新生児の ω-3 系脂肪酸の重要性と，新生児期の脂質栄養について，出生後 48 時間以内から脂肪酸を調整した人工乳で哺育する世界的にも珍しい人工哺育法と脂肪酸不飽和化酵素欠損マウスを組み合わせた検討結果も含めてご紹介したい．

略歴

守口徹（もりぐち　とおる）
1982 年 横浜市立大学を卒業後，製薬会社の薬理部門に勤務． 国立がんセンター研究所，東京大学薬学部に研究出向後, 同大学で博士号を取得したのち, 1997 年 客員研究員として米国国立衛生研究所（NIH）で脂肪酸と脳機能を研究． 2008 年より，麻布大学 生命・環境科学部教授に着任． 本年より，日本脂質栄養学会理事長． 現在は，主にマウスを用いて必須脂肪酸であるオメガ 3 系脂肪酸の有用性を「妊娠・胎児期，乳幼児期，成熟期，老年期」の 4 つのライフステージ別に研究している． テレビ・ラジオの出演のほかに,「カラダがかわる！油のルール」（朝日新聞出版）などの著書，多くの健康雑誌の監修に携わっている．

ワークショップ

TWS-1

人工子宮システムを用いた成育限界期のヒツジ胎仔の成育

東北大学

渡邊真平

【背景】成育限界期の早産児の予後改善を目的とした Ex-vivo uterine environment (EVE)　therapy では、児は新生児循環への適応と肺呼吸を強制されず，自身の心ポンプのみで胎児循環を維持しながら膜型人工肺によりガス交換が可能である。これまでに妊娠末期のヒツジ胎仔を用いた動物実験において、この EVE therapy により胎仔を長期成育できることはすでに示されているが、成育限界期の胎仔への応用についての報告は未だない。
【目的】成育限界期のヒツジ胎仔に対する EVE therapy による成育の安全性について検証する。
【方法】妊娠日齢 95 日（ヒト妊娠 24 週相当）のヒツジ胎仔 17 頭を 2 群に分け、EVE therapy により 5 日間成育した胎仔（EVE 群；n=8）と妊娠日齢 100 日に帝王切開で娩出した胎仔（対照群；n=9）を比較した。EVE 群では胎仔心拍数、人工胎盤回路内圧、回路流量を持続的に記録し、血液ガス分析や血液培養の評価のために臍帯動脈血を定期的に採取した。両群の胎仔は妊娠 100 日に剖検に供し、組織学的に脳障害の有無を検討した。
【結果】ＥＶＥ群は 8 例中 7 例が 5 日間生存し、安定した生理学的データを示した（87.5 %）。　胎仔の剖検時の体重、体重補正後の脳重量と肺重量は両群に有意差を認めなかった（$p < 0.05$）。胎仔の白血球数にも有意差を認めず（$p < 0.05$）、EVE 群の全例で血液培養は陰性であった。また全ての胎仔に脳室内出血は認められず、脳白質損傷は EVE 群の 1 例にのみ認められた。
【考察】成育限界期のヒツジ胎仔も EVE therapy を用いて安全に管理できることが示された。今後の改良により、EVE therapy はここ数十年予後が大きく変化していない成育限界期の早産児に対する有効な治療法の 1 つの選択肢に成り得るかもしれない。

略歴

渡邊真平　（わたなべ　しんぺい）
平成 17 年 3 月　東北大学医学部医学科　卒業
平成 20 年 4 月　東北大学病院周産母子センター　医員
　　胎児生理学実験室にて人工子宮・人工胎盤研究に従事
平成 23 年 5 月　神奈川県立こども医療センター新生児科
平成 25 年 4 月　神奈川県立こども医療センター循環器科
平成 26 年 4 月　東北大学病院総合周産期母子医療センター　助手

ワークショップ

TWS-2

胎盤形成とヒト内在性レトロウイルス由来タンパク：サプレシン

広島大学大学院医系科学研究科　産婦人科

杉本潤

【目的】ヒトの血絨毛性胎盤では、細胞融合を伴う合胞体栄養膜細胞の形成が必須である。この細胞融合の過程には、内在性レトロウイルス由来で促進的な働きをするシンシチンと、我々が初めて報告した細胞融合を抑制的に調節するサプレシンの関与が重要であると考えられている。ここで、サプレシン発現と胎盤形成との関わりを明らかにするため、正常及び病的妊娠における胎盤組織中のサプレシン局在ならびに母体血中における分泌型サプレシンのタンパク動態を検証した。これらの結果に基づいて、本講演では、サプレシンが、絨毛組織の形成に深く関わる可能性を紹介したい。
【方法】免疫組織染色により、サプレシンの胎盤内での局在を検証した。また、サプレシン特異的モノクローナル抗体を用いたサンドイッチ ELISA 法を開発し、正常または胎盤形成不全を伴う病的妊娠における母体血中のサプレシンタンパク濃度を定量解析した。
【結果】サプレシンタンパクは、未融合の単核細胞(栄養膜細胞，　セルカラム，　細胞外栄養膜細胞（EVT))、さらに母体らせん動脈内に浸潤した EVT 細胞で強く発現していた。興味深いことに、多核化した融合細胞がらせん動脈内に存在することが明らかとなった。また、正常妊娠由来の母体血清を用いた ELISA 解析の結果、妊娠週数依存的なサプレシンタンパクの上昇が認められた。一方、胎盤形成不全を伴うトリソミー21、妊娠高血圧症候群の血清中では、正常妊婦に比べサプレシンタンパクの発現が有意に上昇していた。
【考察】胎盤形成不全を伴う病的妊娠の胎盤及び母体血中では、正常妊婦に比べサプレシンタンパクの発現が上昇していた。細胞融合を抑制するサプレシンは、絨毛組織だけでなく、正常らせん動脈形成にも関与する可能性がある。

略歴

杉本潤（すぎもと　じゅん）
1999 年　富山大学大学院物質生命工学科博士課程　修了
1999 年　琉球大学医学部沖縄アジア医学研究センター　助手（助教）
2006 年　アメリカ・ミズーリ大学産婦人科講座　研究員
2009 年　アメリカ・ケースウェスタンリザーブ大学産婦人科講座　研究員
2010 年　富山大学大学院医学薬学研究部再生医学講座　助教
2011 年　琉球大学大学院医学研究科ゲノム医科学講座　助教
2017 年　広島大学大学院医系科学研究科産婦人科学　助教

ワークショップ

TWS-3

妊娠期の化学療法に向けた高分子ミセル型ナノキャリアの構造最適化

神奈川県立産業技術総合研究所

宮崎拓也

妊娠期においては子癇前症や乳がん、早産などの難治性疾患が発症することから、化学療法による治療が求められている。しかしながら、低分子薬剤単体の全身投与に関して、薬剤が胎盤を透過し胎児に集積することから、多くの薬剤の使用が制限されている。そこで、本研究では薬剤を高分子ミセル型ナノキャリアに内包することにより母体選択的な化学療法の実現を目指した。具体的には、ヒト胎盤還流モデルを用いてサイズの異なるミセルの胎盤透過性を評価し、最適なサイズのミセルに早産の治療に最適な薬剤を内包することにより疾患モデルマウスに対する早産治療の奏功を目指した。30 nm および 70 nm サイズのミセルの胎盤透過性をヒト胎盤還流モデルにより評価したところ、薬剤単体が高い胎盤透過性を示した一方で 30 nm および 70 nm サイズのミセルは胎盤を透過しなかったことから、30 nm 以上のサイズを有するミセルの高い安全性が示唆された。さらに、胎盤透過性の抑制のための詳細なサイズの閾値を決定するために 10 nm および 20 nm サイズの金ナノ粒子の胎盤透過性を評価したところ、10 nm および 20 nm サイズの金ナノ粒子が高い胎盤透過性を示したことから、安全なナノキャリアのサイズの閾値は 30 nm であることが示唆された。そこで、30 nm サイズのミセルに抗炎症剤であるインドメタシンを内包し、子宮における炎症反応の抑制および早産治療の奏功を目指した。早産モデルマウスを用いてインドメタシン内包ミセルの有効性を評価したところ、インドメタシン単体が高い胎盤透過性を示し胎児死亡を誘導した一方で、インドメタシン内包ミセルは胎盤を透過することなく子宮への高い集積性を示し、その結果、安全かつ効率的な早産抑制効果を示した。以上より、サイズが 30 nm 以上のミセルに疾患の治療に最適な薬剤を内包することにより安全かつ効率的な治療を達成したことから、ミセル型ナノキャリアによる妊娠期の化学療法の実現を目指す。

略歴

宮崎拓也(みやざき　たくや)
2014 年 3 月東京大学工学部マテリアル工学科卒業
2016 年 3 月東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻修士課程修了
2019 年 3 月東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻博士課程修了　工学博士
2019 年 4 月神奈川県立産業技術総合研究所　常勤研究員
東京大学大学院工学系研究科　客員研究員
東京医科歯科大学生体材料工学研究所　客員研究員
ナノ医療イノベーションセンター　客員研究員

ワークショップ

TWS-4

胎盤における NLRP3 インフラマソームの役割

東京農業大学　農学部　動物科学科

白砂孔明

次世代を残すための様々な妊娠機構に対して免疫応答が関与する。例えば、マクロファージが卵巣機能を調節して着床・妊娠を維持する、半異物である胎児の許容には制御性 T 細胞が重要であるなど、その働きは多岐に渡る。一方、免疫機構の破綻や過剰な炎症性サイトカイン産生等によって着床障害、流・早産、妊娠高血圧腎症（preeclampsia、PE）等が起きる。多くの異常妊娠では病原体等の感染は関与しておらず、どのように炎症が惹起されるのかは不明である。このような炎症は『無菌性炎症』と認識され、その誘導経路の 1 つであるインフラマソームと呼ばれるタンパク質複合体が注目されている。

インフラマソームは、体内に蓄積した様々な danger/damage-associated molecular patterns(DAMPs)や主に病原体由来で外因性の pathogen-associated molecular patterns(PAMPs)に反応して炎症応答を誘導し、代表的な炎症性サイトカインであるインターロイキン(IL)-1β 産生を厳密に制御する免疫機構である。研究が最も進んでいるのが NLRP3 インフラマソームであり、NLRP3 とアダプター分子 ASC が会合し、その下流で Caspase-1 が活性化される。IL-1β は前駆体として存在し、活性化 Caspase-1 により切断されて分泌・生理活性を発揮する。NLRP3 インフラマソームは、尿酸結晶、遊離脂肪酸、細胞外 DNA や細胞外小胞など、多岐に渡る内因性 DAMPs に応じて活性化が起きる。

過剰な NLRP3 インフラマソーム活性化は、痛風、糖尿病、動脈硬化やアルツハイマー病など様々な炎症性疾患を誘導する。近年になって、NLRP3 インフラマソームが PE、肥満妊娠や流・早産などの多くの異常妊娠に関与することが分かってきた。PE 発症には胎盤の免疫異常が関与し、胎盤が慢性的な低酸素や炎症環境に暴露され、増加した抗血管新生因子や IL-1β 等の炎症性サイトカインが母体に流出することで血管内皮障害を惹起し、PE 病態が出現する。本発表では、胎盤を中心に NLRP3 インフラマソームが暴走することで異常妊娠が誘導される事象について紹介したい。

略歴

白砂孔明（しらすな　こうめい）
2007 年 9 月　岩手大学大学院博士課程短期修了
2007 年 10 月　日本学術振興会特別研究員
2008 年 4 月　大塚製薬株式会社　安全性研究センター研究員
2009 年 4 月　帯広畜産大学　畜産衛生学専攻　助教
2012 年 3 月　自治医科大学　分子病態治療研究センター　助教
2014 年 4 月　東京農業大学　農学部　畜産学科　助教
2017 年 4 月　東京農業大学　農学部　動物科学科　准教授
2020 年 4 月　東京農業大学　農学部　動物科学科　教授

ワークショップ

TWS-5

脳性麻痺の発症制御を目指した羊水幹細胞治療の開発

慶應義塾大学医学部　産婦人科

落合大吾

【目的】
羊水幹細胞（Human amniotic fluid stem cells：hAFSC)は、新生児期に自家移植可能な間葉系幹細胞(MSC)である。本研究の目的は、脳性麻痺の主原因である低酸素虚血性脳症（HIE)と脳室周囲白質軟化症(PVL)、の動物モデルを用い、hAFSC による脳性麻痺の発症制御の可能性を示すことである。
【実験 1】
方法：日齢 9 の BL6 マウスに右総頸動脈結紮と低酸素負荷を行い、HIE モデルマウスを作成した。日齢 19 に治療群では hAFSC 懸濁液を、非治療群には PBS を鼻腔内投与した。日齢 30 に運動機能評価の後、脳冠状断面の患側/健側半球比を計測し、脳組織標本で神経系細胞の患側/健側比や神経炎症を検討した。さらに PKH-26 標識 hAFSC を鼻腔内投与し幹細胞の脳への生着を評価した。
結果：hAFSC は HIE モデルマウスの運動障害を改善した。hAFSC は灰白質や白質を保護し患側/健側半球比を改善し、神経炎症やグリオーシスを軽減した。また、鼻腔内投与された幹細胞は一過性に脳に生着した。
【実験 2】
方法：日齢 3 の SD ラットに LPS を腹腔内投与し、PVL モデルを作成した。治療群では、LPS 投与 3 時間前に hAFSC 懸濁液を、非治療群では生理食塩水を腹腔内投与した。生存率、血液中の炎症性サイトカイン、各臓器の病理組織像や免疫組織染色で治療効果を検討した。
結果：hAFSC 前投与で生存率が約 30%改善した。hAFSC は血液中の炎症性サイトカイン群を減少させ、肺・肝・脳の炎症性臓器障害を軽減した。
【結論】
本研究では、HIE と PVL 動物モデルを用いて hAFSC の有効性を明らかにした。新生児期に hAFSC の自家移植を行い脳性麻痺の発症を制御する、という治療戦略の可能性が実験的に示された。

略歴

落合大吾（おちあい　だいご）
平成 12 年 3 月　慶應義塾大学医学部 卒業
平成 12 年 4 月　慶應義塾大学病院および関連病院にて臨床研修
平成 16 年 4 月　慶應義塾大学医学部大学院医学研究科　博士課程
平成 20 年 4 月　さいたま市立病院　産婦人科医長
平成 26 年 1 月　慶應義塾大学医学部　助教（産婦人科学）
平成 30 年 6 月　慶應義塾大学医学部　専任講師、産科病棟医長
現在に至る
【免許・資格】
医師免許、博士（医学）慶應義塾大学
日本産科婦人科学会産婦人科専門医・指導医、日本専門医機構産婦人科専門医
日本周産期・新生児医学会周産期専門医・指導医（母体・胎児）
日本胎児心臓病学会胎児心エコー認証医
日本再生医療学会再生医療認定医

ワークショップ

TWS-6

高分子ナノミセルによる胎盤通過性を制御した新規早産治療薬の開発

東京大学産婦人科

鈴木研資

インドメタシン（IND）は強力な子宮収縮抑制作用を有するが、胎盤通過性に伴う胎児毒性の懸念があり切迫早産の治療薬としての使用には制約がある。そこで我々は、高分子ナノミセルに IND を搭載することで胎盤通過性をコントロールし、胎児への薬物移行の少ない新規早産治療薬の開発を目指して検討を行った。

親水性のポリエチレングリコールと、疎水性のポリアミノ酸から成るポリマーの疎水基に IND を結合させ自己会合させることで、親水性の IND 搭載高分子ナノミセル（IND/m）を生成した。

ヒト胎盤灌流モデルを作成して、PEG 化金粒子を用いた事前検討により IND/mと同様の構造を持つ物質におけるヒト胎盤通過のカットオフサイズを検証し、それに基づいて生成した IND/m の胎盤通過性について検証した。また、妊娠マウスを用いて胎児や胎盤、母獣各臓器への IND/mの分布を評価した。そして、子宮頸管への LPS 投与により早産を誘導するモデルにおいて、IND、IND/m による早産抑制効果を検証した。

ヒト胎盤灌流実験では、胎盤通過性の無い PEG 化金粒子のカットオフサイズは 30nm であった。そこで、40nm の IND/m を生成して胎盤通過性を検証したところ、IND 自体の通過性は 35%に対して IND/m では 0.5%であった。また、妊娠マウスにおける胎児への通過性は、IND/m では IND と比較して有意に胎児への薬剤移行が少なかった（0.013% vs 0.57%, n=3, $p<0.05$）。早産モデルにおいて、IND/mは vehicle 投与のコントロールに対して有意な早産抑制効果を示した（17% vs 86%, n = 12-14, $p < 0.01$）。

高分子ナノミセル技術により、IND の胎盤通過性をコントロールし、胎児への移行を制御しながら早産抑制効果を有する IND/mの生成に成功した。この技術は胎児への安全性の高い子宮収縮抑制薬開発の端緒となる。

略歴

鈴木研資（すずき　けんすけ）
2012　東京医科大学　卒業
2012-2014　社会福祉法人三井記念病院　初期研修
2014-2015　東京大学医学部附属病院産婦人科入局　大学病院勤務
2015-2017　静岡県焼津市立総合病院産婦人科
2017　東京大学大学院　生殖発達加齢医学専攻　入学
2020　現在、大学院での研究を継続中

ワークショップ

TWS-7

高齢妊娠モデルマウスの作成：高齢母体における妊娠高血圧症候群の新たな発症機序の可能性

University of Nottingham, りんくう綜合医療センター

古谷毅一郎

【背景】生殖技術の進歩・晩婚化などに伴い**高齢妊娠（Advanced Maternal Age: AMA）**が増加している。AMA は子宮内胎児発育遅延/死亡の増加・妊孕性低下・妊娠高血圧症候群（Hypertensive Disorders of Pregnancy: HDP）など重篤な産科合併症を発症する。しかし、母体の加齢性変化による産科合併症を基礎研究レヴェルで検討した報告は殆ど存在せず、病態生理は未知のままだった。そこで我々は加齢雌マウスを自然妊娠させた「**AMA モデルマウス**」を作成し検討を行った。
【方法】6 か月齢以上の自然妊娠マウスを AMA モデルマウス、8-13 週齢の妊娠マウスを Control マウスと定義し、表現型・妊娠アウトカム・血圧などを検討した。
【結果】①**AMA モデルマウスはヒト AMA と良く似た身体的特徴を呈し**、胎仔数減少、胎仔重量低下、妊娠率低下、子宮内胎児死亡率増加など**ヒト AMA と同様の合併症も認められた**。②AMA 群は妊娠後期に血圧が上昇、分娩後に正常化を認め、HDP を合併した。しかし **HDP のキーファクターである血清 soluble VEGF receptor-1 (sFlt-1)値は予想に反し AMA 群で有意に低下した**。**ヒト AMA 妊婦血清でも検証の結果、同様の結果を得た**。③ ②であるにも関わらず AMA 群で血圧が上昇する原因の一つとして、母体組織の加齢マーカー発現増加・NO 低下など母体の加齢性変化が血圧上昇に寄与する可能性を見出した。
【結論】
従来の HDP 仮説である「two stage theory」は、妊娠初期の胎盤形成異常・進行性の胎盤機能異常が母体血圧に悪影響を与えるというものだったが、**AMA ではむしろ「母体の加齢」に伴う変化が胎盤・血管に影響し高血圧を生じている可能性が本研究で示唆された**。AMA は少子高齢化を迎えた我が国にとってニーズの高いテーマであり、新しい視点で研究を進めている。

略歴

古谷毅一郎（ふるや　きいちろう）
【学歴・職歴】
2007 年　金沢医科大学医学部医学科　卒業
2007 年　順天堂大学医学部附属順天堂醫院　初期臨床研修医
2009 年　大阪大学医学部附属病院　産婦人科　専攻医
2010 年　大阪労災病院　産婦人科　専攻医
2012 年　大阪大学医学部産婦人科　医員
2013 年～2018 年　大阪大学大学院医学系研究科 博士課程
2013 年　旧大阪厚生年金病院　産婦人科　医長（大学院生兼任）
2017 年　市立伊丹病院　産婦人科　副医長・医長（大学院生兼任）
2018 年　大阪大学大学院医学系研究科　産婦人科学　助教
2019 年　Visiting Researcher, School of Biosciences, University of Nottingham, UK
2020 年　コロナパンデミックによる英国ロックダウンに伴い避難のため一時帰国し、
大阪府泉佐野市 りんくう総合医療センター産婦人科 で現在勤務中。
【受賞歴】
2016 年　日本周産期新生児学会 FAOPS 2016 Taipei
若手研究者派遣助成補助者
2018 年　24th IFPA 2018 Y. W. (Charlie) Loke's New Investigator Award
2018 年　第 39 回日本妊娠高血圧学会学術集会 学術奨励賞（基礎部門）
【主な研究領域】
高齢妊娠モデルマウスの作成、およびモデルマウスを用いた高齢妊娠合併症のメカニズム解明

ワークショップ

TWS-8

KikGR(光変換蛍光タンパク)マウスを用いた着床前子宮における樹状細胞のサブセット解析

富山大学大学院　医学薬学研究部　産科婦人科学 [1)]
大阪大谷大学　薬学部　免疫学講座 [2)]
日本学術振興会特別研究員 [3)]
Uppsala University　Genetics and Pathology　Department of Immunology[4)]
富山大学 [5)]

安田一平 [1),2)], 島友子 [1)], 牛島明美 [1)], 守屋大樹 [2)], 池渕良洋 [2),3),4)], 楠本豊 [2)], 中島彰俊 [1)], 戸村道夫 [2)], 齋藤滋 [5)]

【目的】子宮樹状細胞(uterine dendritic cells; uDCs)は、妊娠時の免疫寛容誘導に関与するため、着床成立と胎盤形成に不可欠な細胞である。uDCs は T 細胞へ父親抗原を提示し、免疫寛容の中心的役割を果たす制御性 T 細胞(regulatory T cells; Tregs)を誘導し、母児間免疫寛容に寄与する。性交後の炎症により uDCs の maturation が誘導されるが、一方で、着床前までの短期間のうちに uDCs は immature state が優位となる。この immature DCs の由来は不明であり、光変換蛍光タンパク Kikume Green Red (KikGR)マウスを用いることで、その由来を明らかにすることした。
【方法】全身の細胞に KikGR を発現した C57BL/6 雌マウスと BALB/c 雄マウスのアロ交配で用いた。KikGR は緑色に自然発光する蛍光タンパクで、紫色光(405nm)を照射することで、赤色へ変換し、臓器特異的な細胞の入れ替わりと遠隔臓器への細胞移動の評価を可能とする。子宮の光照射は、照射後 2 4 時間での細胞移動をフローサイトメトリーで評価した。Virgin マウスは、Medroxyprogesterone を投与し、性周期を diestrous に統一した。妊娠マウスは、plug を確認した日を Day0.5 とし、Day0.5→1.5、1.5→2.5、2.5→3.5 での光照射後子宮と子宮所属リンパ節(draining lymph nodes; dLNs)を解析した。
【結果】子宮の $PI^{-}CD45^{+}F4/80^{-}CD11c^{+}$DCs を CD86 と MHC class II の発現により、$CD86^{dim}$MHC class II^{dim}-immature DCs と $CD86^{high}$MHC class II^{high}-mature DCs に分けた。Virgin や day1.5 では uDCs の割合は、子宮に留まり続けた DCs（remaining DCs: rDCs）と新しく子宮内に移入してきた DCs（immigrating DCs: iDCs）は、同等の割合であった。一方で、day3.5 には、uDCs は主に iDCs（70%）で構成されていた。また、iDCs では mature DCs（25%）と immature DCs（25%）を同等程度に認めていたのに対して、rDCs はほぼ mature DCs（95%）であった。これらの結果から、着床前に増加する immature DCs は iDCs に由来することが示唆された。さらに、免疫系に抑制性に働く PD-L2 の発現については、子宮の rDCs と iDCs では PD-L2 の発現は同等であったが、dLNs における uterus-derived DCs には有意な PD-L2 発現（75%）を認めた。これらの結果から、着床前子宮において PD-L2 の発現が母子間免疫寛容の誘導に関与している可能性が示唆された。
【結論】今回我々は KikGR マウスを用いて、マウスの妊娠子宮における細胞の入れ替わりについて報告した。Day3.5 の子宮における immature DCs の増加は、子宮外から流入してくる DCs の増加に由来することを初めて明らかにした。着床前子宮における免疫系動態の解明が着床不全の新しい治療標的につながる可能性が示唆された。

略歴

安田一平（やすだ　いっぺい）
2012 年　富山大学医学部卒業
2014 年　富山大学大学院　医学薬学研究部　産科婦人科学　医員
2017 年　大阪大谷大学　薬学部　免疫学講座　内地留学
2019 年　富山大学大学院　医学薬学研究部　産科婦人科学　医員

相馬賞候補演題

SO-01

サイトメガロウィルス感染による絨毛細胞の分化・オートファジー抑制とそれに対するトレハロースの効果

東京大学医学部附属病院　女性診療科・産科

三村暢子、永松健、森田一輝、田口歩、熊澤惠一、入山高行、大須賀穣、藤井知行

【目的】
胎盤機能不全は先天性サイトメガロウイルス(HCMV)感染症による胎児発育不全の病因の一つであることが知られている。胎盤にはオートファジーやサイトカインなどの様々なバリアがあるが、そのバリアを越えてHCMV 感染をきたす可能性があり、その機序は明らかではない。本研究では、 HCMV 感染が胎盤機能不全に関する絨毛細胞に与える影響と胎盤バリア改善することでの効果を検討した。
【方法】
胎盤は、妊娠 37-38 週の予定帝王切開を受ける女性より説明同意に基づいて収集した。胎盤から抽出した初代培養の絨毛細胞に HCMV を感染させた。HCMV 感染の有無による CTBs (cytotrophoblasts) の合胞体化の評価を hCG の分泌量と細胞表面のデスモプラキンの免疫染色により行ない、血管新生に関する評価を PlGF 及び sFlt-1 を測定した。また、オートファジー活性を調べるため LC3-II の発現を調べ、感染後にオートファジーを活性化させるトレハロースを投与した際の PlGF 及び sFlt-1 の値を測定した。
【結果】
HCMV 感染により合胞体化によって分泌される hCG の分泌量は HCMV 感染により減少し、細胞表面のデスモプラキンの免疫染色でもHCMV感染によりCTBsの融合は阻害されていた。さらに HCMV 感染により PlGF の発現は有意に低下した($p<0.05$)。sFlt-1 は有意な変化は認めなかった。また感染によりオートファジー活性化を示す LC3-II の発現低下を認めた。感染細胞にトレハロースを投与すると sFlt-1 は有意な変化は認めなかったが、PlGF の発現が有意に上昇した($p<0.05$)。
【結論】
HCMV 感染は絨毛細胞の分化及び、オートファジーを阻害する。阻害されたオートファジーをトレハロースにより活性化することで HCMV 感染による胎盤機能不全を改善させる可能性が示唆された。

SO-02

パルミチン酸はマウス胎盤の NLRP3 フラマソーム機構を活性化する

東京農業大学　農学部　動物生殖学研究室 [1)]
自治医科大学　分子病態治療センター　炎症・免疫研究部 [2)]

嶋崎紗也華 [1)]、佐野宙矢 [1)]、金子泰昭 [1)]、唐澤直義 [2)]、高橋将文 [2)]、岩田尚孝 [1)]、桑山岳人 [1)]、白砂孔明 [1)]

【目的】近年、世界中で肥満妊婦の増加が問題となり、肥満は妊娠糖尿病や流産などの異常妊娠のリスク要因となる。肥満妊婦では IL-1β や IL-6 などの炎症性サイトカインや飽和脂肪酸(パルミチン酸：PA)の上昇が見られ、胎盤へ蓄積した PA は炎症を引き起こすことが分かっている。このような炎症応答は“無菌性炎症”であることから、無菌性・自然炎症を制御する NLRP3 インフラマソーム機構に着目し、本研究では PA によるマウスの妊娠機能や NLRP3 インフラマソームへの影響を検討した。
【方法・結果】①ICR 雌マウスを交配(膣栓確認日を Day1)させ、Day12 と 13 に PA を静脈内に投与した。PA 投与によって母体体重の抑制や胎盤重量の低下、高い胚吸収率を示した。PA 投与により胎盤内の IL-1β と NLRP3 インフラマソームの構成分子のタンパク質や mRNA 発現が増加した。また、PA 投与により胎盤内ケモカインの mRNA 発現が増加し、好中球やマクロファージの集積がみられた。②PA による免疫細胞動員と NLRP3 インフラマソームの関係性を検討するため、PA 投与後に腹腔免疫細胞を回収すると、PA 投与区で多くの免疫細胞動員が見られたが、NLRP3 欠損マウスでは動員が抑制された。③マウス胎盤細胞に PA 添加すると IL-1β 分泌量が増加した。また NLRP3 阻害剤を前処理した胎盤細胞に PA を添加すると IL-1β 分泌量が減少した。④ヒト胎盤および免疫細胞株に PA を添加すると IL-1β 分泌量が増加した。CRISPR/Cas9 で NLRP3 欠損胎盤および免疫細胞株を作製し、これらの細胞に PA を添加すると PA 誘導性 IL-1β 分泌が抑制された。
【結論】PA は胎盤細胞や免疫細胞で NLRP3 インフラマソームを活性化し、胎盤内に免疫細胞を誘引することで過剰な胎盤炎症を誘発することにより、胚吸収を引き起こすことが示唆された。

相馬賞候補演題

SO-03

胎盤のヒストン修飾によるエピゲノム変化に着目した妊娠高血圧腎症の発症機序の検討

東京大学医学部附属病院　産婦人科

松井遥香、入山高行、稲岡直子、鈴木研資、
吉川美登利、佐山晴亮、瀬山貴博、曾根　献文、
熊澤惠一、永松健、大須賀穣、藤井知行

【緒言】
正常な胎盤機能の維持にはエピゲノム制御による適切な遺伝子発現調節が必須である。エピゲノム制御の主因子である DNA メチル化異常が妊娠高血圧腎症(PE)発症の契機となることは多くの研究から示されているが、他の主因子であるヒストン修飾のうちヒストンメチル化と PE との関連を検討した報告はない。本研究は PE 胎盤におけるヒストンメチル化状態の変化を解析し、病態への関与の可能性を検討することを目的とした。
【方法】
PE9 例、正期産の正常妊娠 12 例、PE 症例と妊娠週数を一致させた正常血圧の早産 7 例の 3 群で、胎盤での 9 種類のヒストンメチル化酵素の mRNA 発現を real time RT-PCR で解析した。ウェスタンブロット法(WB)と免疫組織化学染色(IHC)を用いて、胎盤および低酸素刺激を加えた HTR-8/SVneo(HTR)細胞および BeWo 細胞でのヒストンメチル化酵素のタンパク発現とヒストンメチル化状態を検討した。本研究は所属機関の倫理委員会の承認を得て行われた。
【結果】
real time RT-PCR の結果、ヒストン 3 の 4 番目リジン残基（H3K4）メチル化酵素である SETD1A、SMYD3 の mRNA 発現が PE 群の胎盤で増加していた。WB の結果、SETD1A と SMYD3 タンパクの発現とこれらが触媒する H3K4 メチル化が PE の胎盤で亢進していた。IHC の結果、PE の胎盤では cytotrophoblast と syncytiotrophoblast で SETD1A と SMYD3 の発現および H3K4 メチル化が亢進していた。 HTR および BeWo 細胞に低酸素刺激を加えると SETD1A、SMYD3 の発現が誘導され H3K4 メチル化状態が亢進した。
【結語】
PE の胎盤ではヒストン(H3K4)メチル化状態が亢進しており、これを触媒するメチル化酵素発現が増加していた。低酸素を契機としたヒストンメチル化亢進による胎盤のエピゲノム変化が PE 病態に寄与している可能性がある。

SO-04

前置癒着胎盤における血清中 microRNA 発現パターンの解析

名古屋大学　産婦人科
藤田医科大学　産婦人科

田野翔、吉原雅人、吉田康将、森山佳則、飯谷友佳子、
牛田貴文、今井健史、小林知子、小谷友美

【緒言】
microRNA の発現異常は様々な疾患の病態形成に関与し、近年は分泌型 microRNA が主に癌の分野でバイオマーカーとして診断や治療に応用できる可能性が報告されている。本研究の目的は、妊娠後期の血清中 microRNA が前置癒着胎盤のバイオマーカーとなりうるかを検討することである。
【方法】
病理学的に前置癒着胎盤と診断した症例と非癒着全前置胎盤例を選択した。産科的または内科合併症のある症例、生殖補助医療による妊娠成立例は除外した。対象者の採取時期を一致させた保存血清を用いて microRNA の網羅的解析(miSeq)を実施した。
【結果】
前置癒着胎盤群(n＝5)と前置非癒着胎盤群(n＝5)の母体年齢(32.6 歳 vs.33.2 歳、p=0.801)、血清保存週数(34.0 週 vs33.5 週、p=0.517)妊娠前 BMI(19.6vs19.0、p＝0.648)、分娩週数(36.5 週 vs.36.8 週、p＝0.570)、出生体重(2,620vs.2,970g、p＝0.100)でいずれも有意差はなかった。miSeq の結果について階層クラスタリングを行うと、癒着胎盤(4/5 例)、前置胎盤(4/5 例)がそれぞれ同じクラスターを形成した。発現変動遺伝子の解析では hsa-let-7c-5p(p＝0.03)、hsa-miR-320a-3p(p＝0.02)、hsa-miR-423-5p(p＝0.01)を含む 11 種類の miRNA で有意差を認めた。
【結論】
前置胎盤症例において、癒着胎盤症例は非癒着胎盤と比較して妊娠後期血清で特有の microRNA 発現パターン示すことが示された。hsa-miR-423-5p は妊娠高血圧腎症で発現変動し絨毛浸潤を制御するという既報告があり、絨毛浸潤が亢進している癒着胎盤の血清では発現が低い結果であった。以上より、血清中 microRNA は前置癒着胎盤のバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。

相馬賞候補演題

SO-05

抗β2 グリコプロテインⅠ/HLA クラスⅡ複合体抗体は不育症の主要リスク因子である

神戸大学医学部附属病院
総合周産期母子医療センター

谷村憲司

【目的】
我々は、β2 グリコプロテインⅠ(β2GPI)と HLA class Ⅱの複合体に対するネオ・セルフ抗体(aβ2GPI/HLA class Ⅱ)が抗リン脂質抗体症候群(APS)の病態に関連することを報告した。また、APS 患者から採取した流産組織の脱落膜内の血管内皮細胞に β2GPI と HLA-DR の共局在を認めた。不育症と β2GPI/HLA class Ⅱ複合体に対するネオ・セルフ抗体との関連性を調べた。
【方法】
多施設前向き横断研究として倫理委員会と患者同意のもと、2016～2018 年の間に不育症カップル 227 組において、aβ2GPI/HLA-DR 測定と HLA-DR タイピングを行った。また、抗リン脂質抗体(aPL：aCL-IgG/IgM, aβ2GPI/CL-IgG, aβ2GPI-IgG/IgM, LA)測定などの不育症の原因・リスク因子検索のための検査を実施した。aβ2GPI/HLA-DR の正常値上限(52.6 ABH-U)は、健常女性 208 人の 99%tile から決定した。
【結果】
不育症女性 227 人中 52 人(23%)で aβ2GPI/HLA-DR 陽性であった。さらに、不育症の原因・リスク因子が不明であったカップルは 121 組で過半数(53%)を占め、そのうち 24 組(20%)において aβ2GPI/HLA-DR のみが陽性であった。また、aβ2GPI/HLA-DR 陽性 52 人中 35 人(67%)で APS 検査基準の何れの aPL も陰性だった。APS と不育症に感受性アリルである HLA-DR4 のアリル頻度は、aβ2GPI/HLA-DR 陽性不育症女性 52 人において陰性女性 175 人に比し、有意に高かった(32% vs 21%, p<0.05)。
【結論】
β2GPI/HLA class Ⅱ複合体に対するネオ・セルフ抗体は、不育症の主要なリスク因子である可能性が示された。

SO-06

帝王切開瘢痕部妊娠に対する MTX 単回局注療法は有用かつ安全な治療法である

熊本大学大学院生命科学研究部　産科婦人科学講座 [1)]
熊本市民病院　産婦人科 [2)]

山口宗影 [1)]、本田律生 [2)]、大場隆 [1)]、片渕秀隆 [1)]

【緒言】
帝王切開瘢痕部妊娠(CSP)は前置癒着胎盤に進展する危険が高いことから、そのリスク回避のために様々な治療法が提言されてきた。しかしながらその治療法は定まっておらず、胎児心拍を認める、あるいは血中 hCG 値が高値を示す症例では外科的治療が必要との報告もある。われわれが 2005 年から CSP に対して行っているメトトレキサート(MTX)単回局所投与法の有効性と安全性を検討したので報告する。
【方法】
2005 年 4 月から 2020 年 4 月の間に、熊本大学病院で CSP と診断し MTX の単回局所投与を行った症例を対象として臨床背景と治療転帰を後方視的に検討した。MTX50mg を蒸留水 2ml に溶解し、21G の PTC 針を用いて超音波ガイド下に経腟的に、瘢痕部の繁性絨毛膜を中心に局所投与した。本研究は本学倫理委員会の承認を得て行った。
【結果】
対象は 41 例で、年齢は 33.0±4.6 歳 (23-41 歳)、MTX 投与を行った週数は 7.7±1.7 週(5 週-12 週)、投与時の血中 hCG 値は 53,051±40,608 mIU/mL (2,307-187,898mIU/mL) であった。3 例に MTX の追加投与を要したが、全例で子宮温存が可能で、9 名は加療後に生児を獲得した。MTX 投与以外の追加治療、輸血や子宮動脈塞栓術を要した例はなかった。胎児心拍を認めた症例(n=24)、あるいは血中 hCG 値 10 万 mIU/mL 以上(n=4)においても、hCG 陰性化までの平均日数が対照より長い傾向があった(94.9 日 vs 81.0 日, p=0.21、113.7 日 vs 86.2 日, p=0.25)が、いずれも有意差はなく、安全に治療し得た。
【結語】
CSP に対する MTX の単回局所投与は、胎児心拍の有無や血中 hCG 値に関わらず、低侵襲で妊孕性温存を可能とする有用な方法である。

一般演題

TO-01

胎盤剥離困難であった子宮角部妊娠に対し待機的管理を行った 4 症例

国立大学法人大阪大学医学部附属病院　産婦人科

味村和哉、吉野愛、中塚えりか、遠藤誠之、三宅達也、柿ヶ野藍子、松崎慎哉、川西陽子、冨松拓治、木村正

【目的】
子宮角部妊娠は流産に終わることも多いが、妊娠経過とともに胎嚢の位置が正常化し生児を得られることも十分期待できる。一方、妊娠初期に気付かれておらず、帝王切開時や経腟分娩後に胎盤が角部に嵌頓し剥離ができないような症例も、子宮角部妊娠や間質部妊娠として報告されている。そのような症例では子宮摘出が選択されていることが多いが、今回保存的に管理し子宮を温存できた症例を 4 例経験したので報告する。
【症例報告】
症例 1
30 歳初産婦、妊娠 39 週に自然経腟分娩で出産した。胎盤は子宮の右角部に付着したまま剥離せず、待機的に管理した。産後 9 日目に胎盤は多量出血なく娩出した。
症例 2
31 歳初産婦は、妊娠 36 週で誘発不成功のため、緊急帝王切開を実施。子宮の左角部の膨隆を認め、胎盤はその部位に嵌頓し剥離せず。術後、子宮動脈塞栓術により出血を制御しえた。 産後 136 日目の MRI にて、胎盤はほぼ消失した。
症例 3
31 歳の 1 回経腟分娩歴のある経産婦。骨盤位のため、妊娠 37 週で帝王切開が行われた。胎盤が子宮の右角部に嵌頓し容易に剥離せず。子宮を圧迫し、徐々に胎盤を牽引剥離しえた。
症例 4
35 歳の初産婦、胎児発育不全と骨盤位のために妊娠 32 週で帝王切開実施。間質部にある胎盤は全く剥離せず。保存的に待機し、胎盤は産後 9 日目に自然に娩出した。
【結論】
ときに妊娠初期には気づかれず、または子宮角部・間質部妊娠の様相を全く呈さない“angular placenta attachment”と呼ぶべき概念があると考えている。このような症例では、胎盤のみが子宮角部に位置するが、胎児はきちんと子宮内腔で発育する。この存在は、帝王切開時に診断されるか、経腟分娩後に胎盤が剥離されない場合の鑑別診断として発見されうる。また、このような付着胎盤については、待機的管理で子宮を温存することが十分可能であると考えている。

TO-02

プロゲステロンによるα-GC 誘導性マウス流産の予防効果-新たな治療作用点を探る

日本医科大学　微生物学免疫学教室 [1)]
日本医科大学　産婦人科 [2)]

根岸靖幸 [1)、2)]、桑原義光 [2)]、竹下敏行 [2)]、森田林平 [1)]

【目的】
流産、早産で使用されるプロゲステロンは子宮収縮抑制作用、頸管熟化抑制作用、抗炎症作用を有すると考えられているが、その作用点について不明な点が多い。本研究では invariant natural killer T (iNKT)細胞の活性化剤である糖脂質α-galactosylceramide(α-GC)を用いた無菌性マウス流産モデルを用いてプロゲステロンのマウス流産予防効果を検討し、そのメカニズムを考察した。
【方法】
syngeneic 系の C57BL/6 妊娠マウスについて、α-GC を妊娠 8.5 日に腹腔内投与し、妊娠 12.5 日に流産判定を行った。この系でプロゲステロンの後投与（妊娠 8.5, 9.5, 10.5, 11.5 日に腹腔内投与(3μg/匹)）および前投与(妊娠 5.5, 6.5, 7.5, 8.5 日に腹腔内投与)も行い同様に流産判定を行った。さらにプロゲステロン非投与群および前投与群では、α-GC 投与 24 時間後に子宮筋層、脱落膜を摘出し、細胞分離後フローサイトメーターにより免疫細胞を解析した。
【結果】
α-GC 投与ではおよそ 70%のマウス流産率が惹起された。この系にプロゲステロンの後投与を行ってもマウス流産率は変化しなかったが、前投与では有意な流産率の低下が認められた。子宮局所の免疫細胞の解析では、プロゲステロン非投与群に比べて前投与群では iNKT 細胞、NK 細胞上の活性化マーカーの発現低下、IFN-γ、パーフォリン、グランザイム B の産生低下が認められた。さらに樹状細胞、マクロファージ上の CD80、CD86 の発現低下とともに IL-12 産生低下も認められた。
【結論】
プロゲステロンの治療作用点は、自然免疫系の抑制や抗原提示細胞の免疫刺激活性の抑制にある可能性が示唆された。その効果は予防的投与によって発揮された。現在各免疫細胞のプロゲステロンレセプターを解析中である。

一般演題

TO-03

胎児鏡下レーザー凝固術を行った一絨毛膜双胎妊娠の胎盤の病理組織学的特徴

大阪母子医療センター 産科[1)]
大阪母子医療センター　病理診断科[2)]

城道久[1)]、山本亮[1)]、市川千宙[2)]、中西研太郎[1)]、川口晴菜[1)]、林周作[1)]、竹内真[2)]、石井桂介[1)]

【目的】
一絨毛膜性二羊膜双胎妊娠一絨毛膜性二羊膜（以下MCDA）に対し胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術（以下 FLP）を実施した胎盤の病理組織学的特徴を明らかにする。
【方法】
2010年10月～2018年12月にFLPを実施したMCDA双胎（以下F群）が対象の後方視的コホート研究である。同期間に当院で分娩し、FLP を実施していないMCDA双胎（以下C群）を対象とした。他院で分娩した胎盤は当院で病理検査を実施した。絨毛膜羊膜炎、臍帯炎、その他の所見の頻度を比較した。分娩週数での絨毛膜羊膜炎の影響を調整するため、分娩週数によるF群とC群のマッチングを行った。
【結果】
F群は292例、C群は356例であった。分娩週数でマッチング後、F群とC群は各々194例となった。妊娠37 週未満の前期破水は F 群で(32.5% vs. 14.4、P<0.001)、妊娠高血圧症候群はC群で(2.6% vs. 19.1%、P<0.001）多かった。Blanc 分類での絨毛膜羊膜炎(F群 vs. C 群）(stage Ⅰ、6.2% vs. 3.1%、crude odds ratio(以下 cOR）＝3.1、P＝0.052；stage Ⅱ、7.2% vs. 5.7%、cOR＝1.6、P=0.30；stage Ⅲ、2.1% vs. 2.6%、cOR＝0.66、P＝0.52）および臍帯炎(臍帯動脈、5.2% vs. 3.6%、cOR＝1.3、P＝0.63；臍帯静脈、7.2% vs. 4.1%、cOR＝1.6、P＝0.29）共に頻度に差は無かった。部分梗塞の頻度はF群で高かった(10.3% vs. 3.1%、cOR＝4.3、P＝0.004、adjusted OR＝2.8、P＝0.031)。血栓、微小膿瘍、胎盤早期剥離の頻度に差は無かった。
【結論】
FLPで絨毛膜羊膜炎、臍帯炎は増加しないが、胎盤の部分梗塞は増加した。

TO-04

羊膜シートにハンモック様胎盤を伴った1症例

大阪大学　産科学婦人科学教室[1)]
大阪母子医療センター 病理診断科[2)]

八木一暢[1)]、味村和哉[1)]、竹内真[2)]、小松伶奈[1)]、原武也[1)]、松山達也[1)]、祝小百合[1)]、谷口茉莉子[1)]、川西陽子[1)]、前中隆秀[1)]、冨松拓治[1)]、遠藤誠之[1)]、木村正[1)]

緒言：
羊膜シートは超音波で子宮腔内に認める索状の卵膜構造物であり、発症原因は不明だが子宮内癒着がリスクとされている。羊膜シート自体の発症頻度は 0.14～0.75%で認められるが、羊膜シート上に胎盤を認める報告はこれまでに1例しかなく、“ハンモック様胎盤”として報告されている。
症例：
39歳、5経妊1経産(妊娠40週で経腟分娩後、稽留流産に対し3度の子宮内容除去術)、既往歴はなく今回は自然妊娠であった。妊娠 31 週に他院から超音波検査で子宮腔内に突出物を認め、その突出物に胎盤が付着していると評価され当院へ紹介受診となった。当院超音波検査で胎盤は子宮前壁付着で胎盤中央から連続する羊膜シートが子宮後壁に付着し、羊膜シートに胎盤を認めた。妊娠29週の骨盤部MRI所見で羊膜が子宮前壁から後壁にかけて付着し、中心部に胎盤がハンモック様にぶら下がっていることが明らかになった。妊娠29週以降、骨盤位で妊娠が経過した。妊娠37週5日の妊婦健診で臍帯下垂していたため、同日緊急帝王切開術の方針となり 3252g　女児 アプガースコア 1分8点、5分9点で娩出となった。胎盤病理所見では、ハンモック様の胎盤内の絨毛構造は正常で両側羊膜に囲まれていた。子宮後壁のわずかに胎盤が付着する部位には脱落膜も認め、ある程度の血液供給はされているものと予想された。
結論：
ハンモック様胎盤を認めた時、胎位の異常と臍帯下垂や臍帯脱出などの臍帯異常を念頭に置いた周産期管理が必要と考える。

一般演題

TO-05

臨床的侵入奇胎の治療後に癒着胎盤をきたした一例

千葉大学医学部附属病院　婦人・周産期母性科

向山文貴、尾本暁子、秦利衣、廣澤聡子、長澤亜希子、
鈴木義也、岡山潤、中田恵美里、佐藤明日香、
碓井宏和、生水真紀夫

【緒言】
臨床的侵入奇胎の既往は癒着胎盤のリスクと考えられるが実際の報告は少ない。今回、臨床的侵入奇胎の治療後に癒着胎盤となった症例を経験したので報告する。
【症例】
38 歳、5 妊 1 産(自然流産 2 回、分娩停止による帝王切開 1 回、部分胞状奇胎 1 回)。33 歳時に稽留流産の診断で子宮内容除去術が行われた。病理学的に部分胞状奇胎と診断されたため当科に紹介された。子宮内に遺残を認め再掻爬を行ったが、術後の hCG 低下が不良で子宮底部後壁筋層内に臨床的侵入奇胎と思われる病巣を確認したため、メソトレキセート療法を施行した。寛解 9 か月後の子宮鏡検査では子宮内腔に異常をみとめなかった。妊娠許可後も自然妊娠にいたらず、複数回の体外受精・凍結融解胚盤胞移植受けた。38 歳で妊娠が成立し、妊娠管理のため再び当科に紹介された。Th1/Th2 高値に対してタクロリムスが妊娠 35 週まで投与されていた。妊娠経過は順調で、超音波検査では癒着胎盤を示唆する所見を認めていなかった。帝王切開既往のため妊娠 38 週 3 日に選択的帝王切開術を行った。胎盤は子宮底部後壁付着の部分癒着胎盤で、3cm 大の胎盤を残存させたまま閉創した。術中出血量は 2340g(羊水込み)で、産褥期の出血量も通常量であった。術後 5 日目に超音波検査で残存した胎盤に血流がないことを確認し退院とした。産褥 4 週の現在出血はみられず、外来で経過観察中である。
【結語】
複数回の子宮内膜掻爬術の既往および、臨床的侵入奇胎の既往が今回の癒着胎盤の一因と考えられた。超音波検査で癒着胎盤と診断出来ない場合でも、癒着胎盤の可能性を考えておく必要がある。

TO-06

β-ヒドロキシ酪酸は胎盤において NLRP3 インフラマソーム機構を抑制する

東京農業大学大学院　畜産学専攻動物生殖学研究室 [1)]
自治医科大学　産婦人科学講座 [2)]

平田良樹 [1)]、高橋宏典 [2)]、大口昭英 [2)]、岩田尚孝 [1)]、
桑山岳人 [1)]、白砂孔明 [1)]

【目的】
免疫応答は妊娠に重要であるが、過剰な場合は流産・早産・妊娠高血圧腎症などの発症につながる。これらの疾患では胎盤炎症が関与し、炎症性サイトカイン IL-1β を制御する NLRP3 インフラマソーム機構(NLRP3・ASC・Caspase-1 の複合体)が注目されている。一方、肝臓で合成されるケトン体のβ-ヒドロキシ酪酸(BHB)が NLRP3 インフラマソームを阻害することで炎症性疾患を抑制することが分かってきており、本研究では胎盤における BHB の効果を検証した。
【方法と結果】
健常妊婦の胎盤組織を培養し、BHB(50 or 100 mM)または炎症応答を誘導するため Lipopolysaccaride(LPS)を添加した。LPS 刺激で胎盤組織の ASC や活性型 IL-1β のタンパク質発現が増加し、培養液中 IL-1β 分泌の増加がみられ、BHB 前処理によりこれらの応答が抑制された。不死化ヒト絨毛細胞株(SW71)に NLRP3 インフラマソームの活性化因子を添加すると ASC 凝集体形成と Caspase-1 活性化が誘導されたが、これらは BHB 処理によって抑制された。生体では ICR マウスの妊娠 Day 1(プラグ確認＝Day0)から Day14 まで BHB(100ug/g)または Vehicle(PBS)投与を行い、Day14 に LPS(0.1ug/g)を投与した。両区で LPS 投与による脾臓重量増加に変化は認められなかった。Vehicle 区では LPS 投与で胎仔死亡率が 64.8%まで増加し、半数の個体が全胎仔損失をした(3 匹/6 匹)が、BHB 区では 45.9%に抑制され、全胎仔損失をした個体はいなかった。NLRP3 欠損妊娠マウスに LPS を投与した際の胎仔死亡率は 24.6%であった。
【結論】
BHB は胎盤の NLRP3 インフラマソーム機構を抑制し、LPS 誘導性の胎仔死亡を軽減させる可能性が明らかになった。

一般演題

TO-07

Mirror 症候群の発症予測と病態解明を目的とした血清プロテオミクス解析

名古屋大学大学院医学系研究科　産婦人科学教室

吉原雅人、田野翔、今井健史、牛田貴文、小林知子、小谷友美

【緒言】
Mirror 症候群は、胎児水腫に伴い母体及び胎盤に浮腫を生じる疾患である。妊娠高血圧腎症に関連した病態が示唆されているものの、明確な発症機構は未だ解明されていない。今回我々は、疾患予測と発症機構解明を目的として、Mirror 症候群患者の血清プロテオミクス解析を行なった。
【方法】
Mirror 症候群と診断した患者血清中の蛋白質を、質量分析機を用いて網羅的に分析した。継時的な変化を調べる為、診断時と比較して分娩後 5 日、1 ヶ月双方の時点において統計学的に有意な変化を生じた因子を抽出し、各種データ解析を行った。
【結果】
患者は 35 歳、G2P 0、既往歴なし。巨大頸部嚢胞を伴う胎児水腫を認め、羊水過多、切迫早産の診断で妊娠 23 週より管理入院となった。入院後も血中 hCG、BNP 値は漸増し、全身性浮腫と肺水腫を認め、Mirror 症候群の診断にて妊娠 24 週 2 日に緊急帝王切開術を施行した。分析の結果、同定された 867 種類の蛋白質の内、分娩前後で有意に変動したものが 47 種類同定された。この中には、Thrombospondin-3 や Angiotensinogen といった凝固系及び体循環に影響する物質や、HGF activator、IGF-binding protein 6 などの液性因子関連物質が含まれており、パスウェイ解析では、Renin-angiotensin system や Complement and coagulation system の有意な関連が示唆された。
【結論】
Mirror 症候群では、分子生物学的に炎症や凝固障害、循環不全といった病態の関与が示唆された。また、本研究で同定された血清蛋白質は、バイオマーカーとしての Mirror 症候群の発症予測に有用である可能性がある。今後、更なる症例の集積と多面的な解析を通じて、本病態の解明と発症予測及び標的治療の開発が望まれる。

TO-08

iPS 細胞を用いた立体的胎盤器官芽の作成

京都大学医学部大学院　婦人科学産科学教室

佐藤麻衣、近藤英治、髙井浩志、川崎薫、川村洋介、千草義継、最上晴太、万代昌紀

【目的】
胎盤機能が妊娠中期に不全状態に陥ると、児が神経学的障害や発達障害を合併する頻度は高くなる。現在は可能な限り妊娠期間を延長する待機療法が主流であるが、予後不良な症例も未だ多数存在している。再生医療の分野では iPS 細胞を用いた器官芽の作成や移植が各種臓器で報告されているが、胎盤に関する報告は未だない。我々は iPS 細胞から誘導した絨毛様細胞を基に胎盤の立体的器官芽を作成し、それをマウス子宮へ移植する事に成功したためこれを報告する。
【方法】
BMP4 添加により iPS 細胞から絨毛様細胞への誘導を行った。8 日間の誘導期間中は 2 日毎に細胞を回収し、絨毛細胞の各種分化マーカー発現を PCR 法で評価した。次いで誘導した絨毛様細胞と血管内皮細胞、羊膜間葉系幹細胞を共培養することで立体的胎盤器官芽を作成した。作成した器官芽を免疫不全マウスの子宮内へ移植し、7 日後に摘出した子宮と生着した器官芽を免疫染色で観察した。
【結果】
PCR で CK7 は誘導 4 日目をピークに減少し、HLAG、hCG は誘導 4 日目から 8 日にかけて漸増していることを確認した。誘導 4 日目の絨毛様細胞を用いて共培養により器官芽を作成し、免疫不全マウスの子宮へ移植した。9 例の移植を行い 2 例の器官芽生着を確認した。生着した器官芽内部にはヒト細胞由来の血管様管腔構造とマウスからの血液供給を確認できた。
【結論】
iPS 細胞による絨毛様細胞の誘導およびそれらを用いた器官芽作成は、絨毛細胞の分化や胎盤機能・構築に関する新たな研究手法として有用である。加えて生着した器官芽の生物学的性質を解析できれば、胎盤機能不全の新規治療法が開発できるだけでなく、その本質的な病態解明の可能性を高めることもできると考える。

一般演題

TO-09

羊膜中のマクロファージは TGF-β1 を介した
上皮間葉転換により破水部の治癒を促進する

京都大学医学部附属病院　婦人科学産科学

川村洋介、最上晴太、猪早阿紗子、上田優輔、川崎薫、
千草義継、近藤英治、万代昌紀

[緒言]
妊娠中期に卵膜が破綻して羊水が流出する前期破水は、早産の主要な原因であり周産期医療の大きな課題である。我々の作成した妊娠マウスの非感染性の前期破水モデルでは卵膜の治癒が起こり、卵膜は再生能力を有していることがわかる。今回我々はヒトの破膜時の卵膜の再生のメカニズムについて、マクロファージ(Mϕ)との関連から検討した。
[方法]
前期破水を発症した 3 症例の卵膜について破水部と非破水部を比較した。ヒト羊膜上皮細胞(AEC)とヒト Mϕ を共培養し相互作用を解析した。
[結果]
破水部の羊膜では CD68 陽性の Mϕ が集積し(x2.9、$P<0.05$)、また Ki67 陽性の AEC が増加し(x17、$P<0.05$)、これらは非破水部ではみられなかった。さらに羊膜上皮細胞層では vimentin 陽性の AEC が増加しており(x3.9、$P<0.05$)、上皮間葉転換が生じていることが示唆された。migration assay において AEC の遊走能は Mϕ との共培養で亢進し(x1.7、$P<0.05$)、共培養群では vimentin 陽性となる AEC が増加した(x2.4、$P<0.01$)。共培養群の培養液中の TGF-β1 は AEC または Mϕ 単独群より増加した(x14、x16、$P<0.05$ by ANOVA)。TGF-β1 を添加すると AEC の遊走能は亢進し($P<0.05$)、vimentin 陽性の AEC は増加した(x1.5、$P<0.05$)。一方、TGF-β1 阻害剤を添加すると AEC の遊走能は低下した($P<0.05$)。
[結論]
羊膜中の Mϕ は TGF-β1 を介した上皮間葉転換により破水部の治癒を促進することが示唆された。

TO-10

ヒト胎盤高発現 lncRNA の妊娠高血圧腎症胎盤における発現解析

日医大分子解剖[1)]、自治医大産婦人科[2)]

小古山学[1)、2)]、王珺晓[1)]、趙東威[1)]、高橋宏典[2)]、
松原茂樹[2)]、大口昭英[2)]、瀧澤俊広[1)]

【目的】 Long non-coding RNA（lncRNA）は、ヒトでは 20,000 種以上同定されており、遺伝子発現調節などへの関与が報告されているものもあるが、多くの lncRNA の機能は不明である。胎盤における役割も不明な点が多い。今回、in silico 解析を用いてヒト胎盤で発現している lncRNA を検索し、それらの妊娠高血圧腎症（preeclampsia：PE）患者の胎盤における発現変動を検討した。
【方法】 FANTOM5 データベース（https://fantom.gsc.riken.jp/5/）を用いてヒト胎盤で発現している lncRNA の発現プロファイル解析を行った。発現量上位 10 種の lncRNA について、リアルタイム PCR により妊娠初期胎盤（n=12）vs 後期胎盤（n=10）、さらに PE 胎盤（n=11）vs 正常妊娠胎盤（n=10）の発現比較を行った（倫理委員会承認済）。
【結果】 in silico 解析からヒト胎盤高発現 lncRNA として、MALAT1、PLAC4、NEAT1、H19、などを見出した。ヒト胎盤で同定されている全ての lncRNA の総発現量に占める割合は MALAT1 が 40.1%、PLAC4 が 13.0%とこれらで過半数を占めた。ヒト胎盤発現量上位 10 種の lncRNA のリアルタイム PCR 解析から、MALAT1、H19 などが妊娠初期に有意に高発現していた（$p<0.05$）。PE 胎盤解析において、MALAT1、NEAT1、H19 などが有意に高発現していた（$p<0.05$）。
【結論】 FANTOM5 データの解析から見出された胎盤 lncRNA が、妊娠期間を通じて、さらには PE 胎盤においても有意に発現変動しており、lncRNA が胎盤形成および PE の分子病態形成に関与している可能性が示唆された。

一般演題

TO-11

3'-sulfo-Lea & Lex エピトープリモデリングによる胎盤形成への影響

大阪大学大学院　医学系研究科　産婦人科 [1)]
Maternal and Fetal Health Research Centre, Division of Developmental Biology and Medicine, School of Medical Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester, United Kingdom[2)]
Manchester Academic Health Sciences Centre, St. Mary's Hospital, Manchester, United Kingdom, Maternal and Fetal Health Research Centre, St. Mary's Hospital, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Sciences Centre, Manchester, United Kingdom[3)]

中村仁美 [1)]、八木一暢 [1)]、John D. Aplin[2)、3)]、Carolyn J.P. Jones[2)、3)]、味村和哉 [1)]、冨松拓治 [1)]、木村正 [1)]

着床はトロホブラストにおけるL-selectinと子宮内膜の6-sulfo sLexを含む糖鎖リガンドの結合から始まり、子宮受容能に多くのglycocalyxの関与が知られている。我々は着床に備えて子宮のglycocalyxは硫酸化およびシアル酸化される事、局所の電気生理学的パラメータによりこれを評価する事が可能であり、その測定値によりマウスおよびヒトにおいて子宮の着床能を評価できる事を報告してきた。プロゲステロン値は正常であるにもかかわらず着床不全を呈する、着床期一過性に子宮局所で Stat3 活性を抑制させたマウスはglycocalyx の特に硫酸化が阻害される。そこで、glycocalyx の硫酸化を促進する事により着床現象に対して促進的に作用するのかを検討するために3'-sulfo-Lewis a および3'-sulfo-Lewis x epitopes のリモデリングシステムを用いてマウスを用いて検討を行った。HVJ-E ベクターを用いてGal 3-O-sulfotransferase (GP3ST)- および FucT-III-expressing plasmid DNAsを子宮内膜に一過性に遺伝子導入を行い、検討を行った。

発情前期にGP3ST+ FucT-III導入群においては、組織学的検討において glycocalyx の硫酸化およびシアル酸化を認め、膣生体インピーダンス測定値(VZ)は有意な低下を認めた。しかしながら、交配後1.5日目に導入した群においては、コントロール群と比して逆にVZ値の有意な上昇を認めた。交配後6.0日目、Evans Blueを尾静脈から投与した着床数の検討において、コントロール群と有意差は認めないものの、組織学的検討において、脱落膜化の明らかな抑制、上皮細胞の閉鎖の障害を認め、胎盤形成が阻害される事が示唆された。

TO-12

母体喫煙は羊膜上皮細胞の多能性を阻害する

日本大学医学部　病態病理学系微生物学分野 [1)]
日本大学医学部　生体機能医学系生理学分野 [2)]

高野智圭 [1)]、三木敏生 [2)]、早川智 [1)]

背景：
羊膜上皮細胞（AEC）は胎盤の羊膜から分離できる胎盤由来幹細胞の一つで、多能性を有することが知られている。免疫原性が低く、腫瘍形成のリスクも少ないことから、細胞移植など臨床応用に適した細胞であると考えられている。しかし AEC の多能性とドナーである母体の社会的・臨床的背景との関連は殆ど知られていない。母体の背景因子として、喫煙は主要な酸化ストレス因子であることはよく知られており、この酸化ストレスが形質転換促進因子である TGF-β 産生を誘導することが報告されている。そこで本研究では、母体喫煙が AEC の多能性に及ぼす影響を検証した。
方法：
2019 年 10 月から 2020 年 6 月までの期間に、予定帝王切開より得られた胎盤から AEC を分離した(IRB No. 29-4-1)。4 日間培養した細胞から RNA を抽出し、RT-qPCR 法を用いて上皮間葉転換（EMT）関連マーカー（SNAIL、TWIST、E-Cadherin、N-Cadherin）および多能性マーカー（NANOG、OCT4）の mRNA 発現を解析した。母体の年齢、妊娠分娩歴、妊娠週数、既往歴、喫煙歴、胎盤重量、出生児の体重を診療録から収集し、上記mRNA 発現との相関を解析した。
結果：
対象は 8 例で、うち 3 例に喫煙歴があった。喫煙母体の胎盤は非喫煙母体の胎盤に比して軽量であった。AEC における mRNA 発現解析では、喫煙母体で EMT マーカーの上昇、および多能性マーカーの低下を認めた。
結論：母体喫煙は AEC の形質転換を促進し、多能性を低下させる可能性が示唆された。喫煙量や喫煙期間と、AEC の機能不全やエピジェネティックな変化を含む病態生理学との関係性を明らかにするためには、症例の蓄積が必要である。さらに、他の背景因子との因果関係を検討することで、母体の臨床的背景が AEC の多能性に及ぼす影響を明らかにすることができると考えられる。

一般演題

TO-13

胎盤・臍帯病理組織学的検査により急変の原因を一過性骨髄異常増殖症と診断した 2 例

熊本大学大学院生命科学研究部　産科婦人科学講座 [1)]
熊本大学大学院生命科学研究部　病理診断科 [2)]

中村董 [1)]、山口宗影 [1)]、楠木槙 [1)]、吉村早織 [1)]、松尾勇児 [1)]、大場隆 [1)]、三上芳喜 [2)]、片渕秀隆 [1)]

【緒言】
21 トリソミーの約 10%に合併する一過性骨髄異常増殖症（TAM）の多くは新生児期に診断され予後は良好であることが多いが、胎児期発症例は一般に予後不良であり、経過には不明な点が多い。今回われわれは胎盤・臍帯病理組織学的検査から胎児が急変した原因を胎児期発症 TAM と診断し得た 2 例を経験したので報告する。
【症例】
症例 1 は 44 歳の 2 妊 1 産女性である。妊娠 15 週に胎児の後頚部透亮像を認めたが、胎児の染色体検査は希望しなかった。妊娠 33 週に胎動減少を主訴に来院し、子宮内胎児死亡と診断された。帝王切開術の既往があるため、帝王切開術により 1,915g の女児を死産した。病理組織学的検査で絨毛内腔と臍帯血管に多数の巨核芽球が認められ、TAM と診断された。
症例 2 は 34 歳の 3 妊 1 産女性である。第 2 子の妊娠後、バセドウ病に対してプロピルチオウラシル、1 型糖尿病に対してインスリンを投与されており、今回の妊娠中に明らかな異常はみられていなかった。妊娠 37 週 2 日の胎児心拍数陣痛図（CTG）で異常はみられず、帝王切開術の既往のため、妊娠 38 週 0 日に帝王切開術を予定しその前日に入院となった。CTG で基線細変動の減少と遅発一過性徐脈がみられたため、胎児機能不全の適応で緊急帝王切開術を施行し、3,569g の女児（アプガースコア 1 分後 4 点 5 分後 7 点）を娩出した。病理組織学的検査で絨毛内腔と臍帯血管に多数の巨核芽球が認められ、TAM と診断された。児は生後 21 トリソミーと診断された。巨核芽球は自然に減少し日齢 51 に消失し、日齢 99 に退院し、生後 9 か月を経て外来通院中である。
【結語】
胎盤・臍帯病理組織学的検査から胎児期に発症した TAM を診断し、これが胎児急変の原因と推定した。胎盤・臍帯はしばしば胎児のみならず胎児の機能を反映するため、胎児機能の後方視的評価に加え、新生児疾患の早期診断にも有用である。

TO-14

歯周病原菌は羊膜においてサイトカインの発現を亢進させる

広島大学病院　産科婦人科 [1)]
三次中央病院　産婦人科 [2)]
東広島医療センター 産婦人科 [3)]

寺岡有子 [1)]、小西晴久 [2)]、占部智 [3)]、杉本潤 [1)]、工藤美樹 [1)]

【緒言】
我々は歯周病原菌の一つである Porphyromonas gingivalis（P.g）を用いて歯性感染マウスを作成し、慢性炎症早産モデルとしての有用性を報告した。P.g 感染マウスでは血清中のサイトカイン濃度が上昇し、卵膜において IL-1β や COX-2 の遺伝子発現が亢進していた。本モデルでは全身炎症に加え、卵膜での局所的炎症が早産を引き起こす要因の一つであると考えられた。しかし、歯周病原菌である P.g が卵膜において炎症を惹起するかは明らかではない。
【方法】
院内倫理委員会の承認及び患者の同意の下、帝王切開後の妊婦胎盤から羊膜を採取した。トリプシン・コラゲナーゼ処理により、羊膜上皮細胞（hAEC）と羊膜間葉系細胞（hAMC）を分離し培養した。P.g-LPS を添加後、炎症性サイトカインおよび COX-2 の遺伝子発現をリアルタイム RT-PCR 法で測定した。また NF-κB 経路の活性化を抗リン酸化抗体を用いたウェスタンブロット法により検証した。
【結果】
hAMC では Pg-LPS の濃度依存的刺激により IL-1β や IL-6 などの炎症性サイトカインおよび COX2 の遺伝子発現が亢進し、Pg-LPS 濃度 1μg/ml で有意な上昇が確認された。一方で、hAEC では P.g-LPS 添加後に発現量に有意な変化は認められなかった。また hAMC において NF-κB 経路に関わるタンパク質がリン酸化された。
【結論】
hAMC では、P.g-LPS 刺激により NF-κB 経路が活性化された。また hAMC では IL-1β や COX-2 の遺伝子発現が亢進しており、hAMC が羊膜においてサイトカインを産生する細胞の一つだと考えられた。P.g はヒト羊膜においても NF-κB 経路を活性化し炎症を惹起する可能性が考えられた。

一般演題

TO-15

胎盤栄養膜細胞における α1 アンチトリプシンと HTRA の発現

東京薬科大学　薬理学 1)
九州大学　産科婦人科学 2)
日本医科大学　産婦人科学 3)
東京医科大学　産科婦人科学 4)

吉田佳乃子 1)、草間和哉 1)、吉江幹浩 1)、加藤聖子 2)、石川源 3)、西洋孝 4)、田村和広 1)

【目的】
妊娠高血圧症候群(HDP)は胎児のみならず母体の生命を脅かす重篤な疾患である。近年、HDP 関連因子として α1 アンチトリプシン(A1AT)が同定されている。A1AT は主に肝臓によって生成されるセリンプロテアーゼ阻害剤・急性炎症反応物であり炎症性サイトカイン産生を減少させ、アポトーシスを制限することにより局所炎症反応を調節する。しかしながら、HDP における A1AT の病態生理学的意義や胎盤における役割については不明である。そこで今回、HDP から得られた胎盤および培養栄養膜細胞における A1AT の役割を検討した。
【方法】
正常および HDP 患者の胎盤組織切片にて A1AT 及びセリンプロテアーゼ HTRA の局在を調べた。また、妊娠末期胎盤を採取し、分離した栄養膜細胞の A1AT をノックダウンした際の転写産物を RNA-seq にて解析した。RNA-seq により得られた結果に基づき、A1AT の詳細な機能を培養栄養膜細胞株を用いてさらに解析した。
【結果】
A1AT タンパク質は、胎盤形成に必須な合胞体栄養膜細胞と脱落膜に局在した。RNA-seq 解析において、妊娠末期胎盤由来の栄養膜細胞の A1AT ノックダウンはインターロイキン 6 等などの炎症関連因子群の発現を上昇させた。また、A1AT と生理学的に相互作用することが報告されている HTRA の発現が変動した。HTRA タンパク質も、A1AT と同様に合胞体栄養膜細胞や絨毛外栄養膜細胞に局在していた。
【考察】
A1AT は炎症状態を調節するだけでなく、HTRA との相互作用により胎盤形成に関与しており、A1AT 欠損はこれらの機能不全を介して HDP の病態を増悪することを示唆した。

TO-16

小胞体ストレスはヒト不死化絨毛細胞 HTR-8 / SVneo 細胞を風疹ウイルス感受性にする

日本大学医学部　病態病理学系　微生物学分野

Trinh Duy Quang、髙田和秀、Pham Thi Kim Ngan、髙野智圭、相澤(小峯)志保子、早川智

【目的】
風疹の経胎盤感染は臨床的に重要な問題であるが、その機序は不明である。従来, trophoblast は風疹ウイルス(RuV)に感受性がないと考えられてきたが、我々は小胞体ストレスがウイルス感受性を誘導することを明らかにしたので報告する。
【方法】
不死化ヒト絨毛細胞 HTR-8/SVneo を低グルコース(0.5 mM)や高グルコース(25 mM)など様々な ER ストレス処理した後に MOI 5~10 で、風疹ウイルス(臨床分離株)に感染させた。感染後 24 時間および 48 時間後(hpi)に、フローサイトメトリー(FCM)や蛍光顕微鏡で RuV カプシドタンパク質の局在を確認し、培養液中でのウイルス抗原を定量した。また、ウイルス RNA を定量した。HTR-8/SVneo 細胞のアポトーシス、上皮マーカーである cytokeratin 7 の発現を FCM で検討した。
【結果】
未処理の HTR-8/SVneo 細胞には RuV は感染しえないが、ER ストレスを受けることにって、24 hpi より FCM で、48 hpi では蛍光顕微鏡でウイルス抗原が染色された。しかし 48 hpi においても R u V 感染細胞の有意なアポトーシスの増加は認めず cytokeratin 7 の発現も変化しなかった。上清中へのウイルスの粒子の産生は 24 時間から 7 日間継続して認められた。
【結論】
従来、胎盤の細胞は RuV 非感受性と考えられてきたが、特定の条件では RuV に感染し持続的にウイルスを産生する。我々の知見は、高血糖や炎症など妊娠中の ER ストレスが trophoblast を RuV 感受性に変換することを明らかにした。風疹の子宮内感染機序の解明に一石を投じる可能性がある。

一般演題

TO-17

シンシチウム化 BeWo 細胞におけるニコチン輸送の解析

広島大学病院　産科婦人科

定金貴子、杉本潤、工藤美樹

【目的】
母体の喫煙によるニコチン暴露は子宮内胎児発育不全など様々な合併症に関与するとされているが、ニコチンの経胎盤的な移行機序は明らかとなっていない。これまでの我々の研究で、ヒト胎盤トロホブラストのモデル細胞である BeWo 細胞におけるニコチン移行には、特異的なトランスポーターが関与していることが示唆された。また、BeWo 細胞は forskolin 添加により細胞内 cyclicAMP が上昇し、多核化し細胞融合する(シンシチウム化)ことが知られている。胎盤における物質輸送はシンシチオトロホブラストを介して行われていると考えられていることから、本研究では、forskolin によってシンシチウム化させた BeWo 細胞を用いてニコチン移行の解析を行った。
【方法】
BeWo 細胞を forskolin 添加培地で培養し細胞融合を誘導し、放射性標識［^{3}H］ニコチンを基質としたトレーサー実験を行った。
【結果】
シンシチウム化した BeWo 細胞におけるニコチン移行は、時間、温度、pH 依存性を認め、濃度依存的な飽和性を示した。Eadie-Hofstee prot は直線を示し、単独のトランスポーターの関与が示唆された。これらの特性は、forskolin 処理をしていない BeWo 細胞におけるニコチンの輸送特性と同様であった。一方、Michaelis-Menten 式における Vmax 値は 14.6±2.4 nmol/mg protein であり、未融合の BeWo 細胞の Vmax 値 7.1±1.1 nmol/mg protein と比較し有意に上昇していた。
【結論】
シンシチウム化した BeWo 細胞においても、ニコチン移行には特異的なトランスポーターを介した輸送系が関与していることが示唆された。また、シンシチウム化はニコチン輸送の kinetics に影響を及ぼす可能性がある。

TO-18

子宮内膜症合併妊娠が胎盤位置異常に及ぼす影響に関する検討

東京慈恵会医科大学　産婦人科

永江世佳、佐藤泰輔、近藤息吹、小西晶子、伊藤由紀、髙橋健、上出泰山、佐村修、岡本愛光

【目的】
近年、子宮内膜症の合併で早産や前置胎盤などの産科合併症が増加する可能性が報告されるが，日本での報告はまだ少ない。また，前置胎盤、低置胎盤は近年増加傾向で、妊娠中期以降に大量性器出血や分娩時に大量出血を起こすことがあり、ハイリスク妊娠として管理する必要がある。今回、当院において子宮内膜症の合併が胎盤位置異常(前置胎盤または低置胎盤)に与える影響について検討した。
【方法】
2014 年から 2019 年において当院で分娩した単胎妊婦を対象とした。その中で、胎盤位置異常を認めない正常群と胎盤位置異常を認める胎盤位置異常群の 2 群で後方視的に比較し、子宮内膜症が前置胎盤や低置胎盤の発生率を上昇させるか否かを検討した。尚、子宮内膜症合併群は，妊娠前か妊娠中に組織学的または骨盤 MRI 検査で子宮内膜症と診断し、子宮腺筋症を合併しないものと定義した。患者背景に関して $\chi 2$ 検定，Mann–Whitney U 検定を施後、Logistic 回帰分析で背景因子を調整した。
【結果】
当院で分娩した単胎妊婦 4,755 例のうち、正常群は 4,640 例(97.58%)、胎盤位置異常群は 115 例(2.42%)であった．経産回数，非妊時 BMI、喫煙・飲酒習慣に 2 群間で有意差は認めなかったが、出産時母体年齢，生殖補助医療での妊娠成立率、子宮筋腫合併率は胎盤位置異常群で有意に高かった。子宮内膜症の合併は正常群 80 例(1.7%)、胎盤位置異常群 7 例(6.1%)であり、胎盤位置異常群で有意に高かった。Logistic 回帰分析で調整したところ、子宮内膜症は胎盤位置異常の独立した危険因子であった。
【結語】
子宮内膜症合併妊娠は、出血リスクの高い胎盤位置異常の発生率を上昇させる危険因子であることが示された。子宮内膜症の既往がある妊婦の管理では胎盤位置異常を合併する可能性を念頭に慎重な管理が必要である。

一般演題

TO-19

マウス胎盤に発現している lncRNA *1600012P17Rik* の組織化学解析

日本医科大学 分子解剖学 [1)]
哈爾浜医科大学附属第一医院 老年医学 [2)]

王珺曉 [1)]、三沢彩 [1)]、瀧澤敬美 [1)]、羅善順 [2)]、
瀧澤俊広 [1)]

【目的】
近年、長鎖ノンコーディング RNA(lncRNA)は、様々な生理機能や分子病態に関与することが示唆されている。我々は、lncRNA である *1600012P17Rik*(P17Rik)が、マウス妊娠後期胎盤に特異的に発現していることを報告した。今回、in situ ハイブリダイゼーション(ISH)法により、P17Rik の発現解析を行ったので報告する。
【方法】
B6D2F1 マウスの胎盤(E10.5 と E16.5)を用いてパラホルムアルデヒド固定後、パラフィン切片を作製し、branched DNA によるシグナル増幅法による ViewRNA Tissue Assay Kit(Thermo Fisher)を用いて ISH 解析を行った。P17Rik プローブ(アンチセンスプローブ)をハイブリさせ、Fast Red にて可視化した。
【結果】
ISH 解析より、P17Rik のシグナルは、胎盤の接合部(Junctional zone)に、E10.5 で弱い反応を、E16.5 で強い反応を認めた。P17Rik は、海綿状栄養膜細胞およびグリコーゲン栄養膜細胞に陽性であり、栄養膜巨細胞は陰性であった。P17Rik の細胞内局在は、主に細胞質に局在していた。
【結論】
P17Rik lncRNA は、マウス妊娠後期胎盤の特定のサブタイプの栄養膜細胞に発現していることが明らかとなった。

TO-20

妊娠高血圧腎症における母体血液中カルレティキュリンの上昇の病態意義の検討

和歌山県立医科大学　産科婦人科学講座 [1)]
和歌山県立医科大学　生化学講座 [2)]

岩橋尚幸 [1)]、池崎みどり [2)]、山本円 [1)]、井原義人 [2)]、
井箆一彦 [1)]

【背景】
小胞体シャペロンであるカルレティキュリン(CRT)は、妊婦の胎盤や血液中で検出され、妊娠高血圧腎症(PE)患者の母体血液中でレベルが上昇すると報告されている。我々は以前に、BeWo 細胞において CRT が E-カドヘリンの細胞表面への正常な輸送に関与することにより細胞間接着とシンシチウム化を制御していることを報告した。PE の病因となる胎盤形成不全には小胞体(ER)ストレスが関与するといわれているが、他分野の研究では CRT の ER ストレス下での細胞外分泌が注目されている。今回、PE における母体血液中 CRT の上昇の病態意義について検討した。
【方法】
正常妊娠および PE 症例の胎盤と母体血の CRT 発現を解析した。次に BeWo 細胞および正常胎盤由来の初代培養 CTB 細胞(pCTB)に対して ER ストレス誘導剤や抗 CRT 抗体/精製 CRT を用い、シンシチウム化関連タンパクを評価した。本研究は倫理委員会承認のもと行った。
【結果】
胎盤組織の CRT 発現は正常妊娠と PE で差を認めなかったが、母体血の CRT 濃度は正常妊娠に比べ PE で高かった。BeWo 細胞および pCTB に ER ストレスを誘導したところ、E-カドヘリン発現およびβ-hCG 細胞外分泌が減少した一方で、CRT の細胞外分泌が増加した。さらに ER ストレス誘導 BeWo 細胞から回収した高 CRT 培養上清を未処理 BeWo 細胞に添加したところ、同様に E-カドヘリン発現およびβ-hCG 細胞外分泌が減少したが、高 CRT 培養上清に対し抗 CRT 抗体を用いて免疫除去処理することにより E-カドヘリン発現およびβ-hCG 細胞外分泌が改善した。また精製 CRT の添加によっても同様に E-カドヘリン発現およびβ-hCG 細胞外分泌が減少した。
【結語】
ER ストレスにより細胞外に過剰に分泌された CRT がシンシチウム化に影響を及ぼし、妊娠高血圧腎症の病態に関与する可能性が示唆された。

一般演題

TO-21

フォンタン術後妊娠での胎盤の組織学的変化

国立循環器病研究センター　産婦人科 1)
国立循環器病研究センター　病理部 2)

小西妙 1)、大郷恵子 2)、神谷千津子 1)、塩野入規 1)、
中西篤史 1)、岩永直子 1)、植田初江 2)、吉松淳 1)

【目的】
単心室循環であるフォンタン術後妊娠はハイリスク妊娠であり周産期予後が悪い。高い中心静脈圧、低心拍出量および低酸素により流早産、胎児発育不全が高率に生じる。フォンタン術後妊娠で胎盤に生じる変化を明らかにすることを目的とした。
【方法】
2006-2019 年に当院で分娩管理した 7 例 8 妊娠を対象とし母体背景、妊娠前の母体心機能、周産期合併症、児合併症、出生体重、胎盤重量を診療録から後方視的に検討した。胎盤低酸素所見を中心に maternal vascular malperfusion (MVM)、fetal vascular malperfusion (FVM)、その他の hypoxic change を検討した。また絨毛の線維化、血管密度、マクロファージ数、HIF–1α の発現を正常胎盤と比較した。
【結果】
妊娠前の中央値[範囲]はそれぞれ SpO2 95 [91－96] %、中心静脈圧 10 [8－16] mmHg、心係数 2.70 [2.19－3.67] L/min/m2 、peakVO2 21.4 [16.0 － 27.4] ml/kg/min であった。分娩週数の中央値[範囲]は 36 [30-37] 週であり早産を 4 例(50%)に認めた。胎児発育不全を 5 例(62.5%)で認めた。5 例の胎盤が週数に比して軽量で 7 例で慢性の絨毛膜下血腫を認めた。7 例で MVM、1 例で FVM、全例でその他の hypoxic change を認めた。正常胎盤との比較では絨毛の血管密度が増加し線維化の割合が高かった。マクロファージ数、HIF–1α の発現については有意な変化はなかった。
【結論】
全例で胎盤に低酸素による変化が認められた。フォンタン循環での絨毛間腔への環流は低下しており、その結果、胎盤に病理学的変化をもたらすと考えられる。

TO-22

正常妊娠と異常妊娠における脱落膜 CD8＋T 細胞の TCR 配列と PD－1 発現の検討

富山大学産科婦人科 1)
富山大学学術研究部医学系　免疫学講座 2)
富山大学 3)

森田恵子 1)、津田さやか 1)、小林栄治 2)、浜名洋 2)、
津田桂 1)、島友子 1)、中島彰俊 1)、岸裕幸 2)、齋藤滋 3)

【緒言】
CD8＋T 細胞は脱落膜中に最も多く存在する T 細胞で胎児を攻撃する可能性がある。正常妊娠と異常妊娠で、胎児を認識している可能性のあるクローナルに増殖する CD8＋T 細胞と免疫を抑制する PD－1 発現率を検討した。
【方法】
初期正常妊娠 10 例、染色体正常流産 6 例、後期正常妊娠 9 例、妊娠高血圧腎症(PE)9 例より母体末梢血と脱落膜を採取した。CD3＋CD8＋CCR7－CD45RA－T 細胞(CD8＋TEM)と CD3＋CD8＋CCR7＋CD45RA＋T 細胞(CD8＋TN)を単一細胞ソーティングし、TCR β 鎖の cDNA を RT－PCR で増幅し TCR のアミノ酸配列を解析し、各細胞の PD－1 発現率を検討した。
【結果】
4 群全てで抗原刺激の既往がない CD8＋TN は末梢血に多く存在し、抗原刺激の既往がある CD8＋TEM は脱落膜で有意に増加していた。CD8＋T 細胞中の CD8＋TEM の割合は 4 群間で差は認めなかったが、クローナルに増殖している CD8＋TEM の割合は、正常妊娠初期より染色体正常流産で高かった(27.6% vs 13.3%, p=0.042)。妊娠後期ではクローナルに増殖している CD8＋TEM の割合は正常妊娠と PE で同等であったが、PE ではクローナルに増殖している CD8＋TEM の PD－1 発現率が低下していた(40.0% vs 63.6%, p=0.047)。
【結論】
CD8＋TEM は脱落膜でクローナルに増殖しており、これらは胎児抗原を認識している可能性がある。染色体正常流産では CD8＋TEM のクローナリティーの上昇による胎児抗原特異的免疫反応の増強が、PE ではクローナルな CD8＋TEM での PD－1 経路による抑制が不十分であることが示唆され、異なる免疫学的機序が関与していることが初めて明らかとなった。

一般演題

TO-23

癒着胎盤のリスク因子の検討

神戸大学　産科婦人科

今福仁美、谷村憲司、山田秀人

【目的】
癒着胎盤のリスク因子として子宮手術既往（帝王切開（CS）、子宮内容除去術・掻把術（D&C）、子宮鏡手術）、前置胎盤、生殖補助医療（ART）による妊娠などが知られる。子宮動脈塞栓術（UAE）既往をリスク因子として検討した報告はなく、UAE 既往も含めた癒着胎盤のリスク因子を明らかにすることを目的とした。
【方法】
2010 年 1 月から 2019 年 12 月の妊娠 22 週以降分娩例を対象とし、倫理委員会承認のもと前向きコホート研究を行った。妊娠方法、子宮手術既往、前置胎盤有無、分娩時所見について調査しステップワイズロジスティック回帰分析にて癒着胎盤のリスク因子を決定した。
【結果】
4,147 分娩中 90 例（2%）に癒着胎盤を認めた。多変量解析にて CS 既往（OR 2.9, 95% CI 1.8-4.9; $p<0.01$）、3 回以上の D&C 既往（OR 5.0, 95% CI 2.2-11.6; $p<0.01$）、子宮鏡手術既往（OR 3.8, 95% CI 1.5-10.1; $p<0.01$）、UAE 既往（OR 42.8, 95% CI 13.3-138.0; $p<0.01$）、ART 妊娠（OR 4.6, 95% CI 2.7-7.8; $p<0.01$）、前置胎盤（OR 15.1, 95% CI 9.1-25.0; $p<0.01$）がそれぞれ独立したリスク因子となった。癒着胎盤予測における感度（SE）、特異度（SP）はそれぞれ CS 既往で SE 37%, SP 85%、D&C 既往で SE 20%, SP 97%、子宮鏡手術既往で SE 12%, SP 99%、UAE 既往で SE 10%, SP 100%、ART 妊娠で SE 41%, SP 87%、前置胎盤で SE 41%, SP 96%であった。
【結論】
UAE、CS、D&C や子宮鏡手術の既往、ART 妊娠や前置胎盤は、癒着胎盤のリスク因子である。

TO-24

当科での Retained Products of Conception の検討

長崎大学　産婦人科

朝永千春、松本加奈子、長谷川ゆり、北島道夫、三浦清徳

【目的】
Retained Products of Conception1（RPOC）とは、妊娠終了後に胎盤や胎児組織が子宮内に残存する状態で、産後出血の原因となる。管理方法は確立しておらず、大量出血のために可及的速やかに侵襲的治療を行う例もあれば、無症状のため待機療法で自然消失する例もみられる。今回、当科の RPOC 症例を後方視的に検討し、治療や管理方法について考察した。
【方法】
2016 年 1 月から 2020 年 6 月までに当科で RPOC と診断された 27 例を対象とし、患者背景、治療方法について検討した。
【結果】
患者の平均年齢は 34.0±4.7 歳で、6 例(22.2%)が生殖補助医療を行っていた。妊娠終了時の週数は妊娠 22 週未満が 15 例(55.6%)であり、この 15 例中 7 例が子宮内容除去術を施行されていた。初発症状として 24 例(88.9%)で出血を認め、輸血を要した症例は 5 例(18.5%)であった。診断時の腫瘤のサイズは平均 29.5±14.8mm であり、治療に関しては子宮動脈塞栓術のみが 11 例(40.8%)、経過観察のみが 10 例(37.0%)、子宮動脈塞栓術＋子宮鏡下腫瘤摘出術が 3 例(11.1%)、メソトレキセート治療が 2 例(7.4%)、子宮摘出が 1 例(3.7%)であった。経過観察を行った 10 例において、腫瘤のサイズは平均 26.3±7.8mm で、このうち 7 例で腫瘤消失を確認でき、その平均日数が 89.2±55.2 日であった。病理組織学的検査は全症例中の 5 例(18.5%)で行われており、全例で絨毛成分または胎盤ポリープの診断であった。
【結論】
当科の結果から、ほとんどの症例で子宮温存が可能であり、また約 40%が介入治療を必要とせず、経過観察による待機療法で管理可能と考えられた。しかし、腫瘤のサイズや出血量により迅速な介入が必要となる場合があり、症例に応じた方針が重要である。

一般演題

TO-25

慢性早剥羊水過少症候群の 1 例

長崎大学病院 産婦人科

西真輝、朝永千春、野口将司、松本加奈子、
長谷川ゆり、三浦清徳

【緒言】
妊娠 17 週より性器出血を認めた慢性早剥羊水過少症候群（Chronic abruption oligohydramnions sequence; CAOS）の 1 例を経験したので報告する。
【症例】
28 歳、1 妊 0 産。自然妊娠し、経過は順調であった。妊娠 17 週に下腹部痛ならびに性器出血を認め、切迫流産の診断で前医に入院した。このとき、超音波検査では明らかな絨毛膜下血種は認められず、抗菌薬および子宮収縮抑制薬の投与が行われた。その後徐々に羊水量が減少し、羊水過少と診断された。性器出血は入院後も持続しており、妊娠 22 週 3 日に当科へ転院した。当科での超音波検査および MRI 検査では胎盤辺縁から連続した絨毛膜下血種ならびに羊水過少が認められ、CAOS と診断された。妊娠 23 週 4 日に破水を認め、妊娠 26 週ごろより徐々に子宮収縮および出血量の増加が認められた。 妊娠 27 週 6 日に大量の性器出血が認められ、分娩が急速に進行し、1346 g の男児を、Apgar score 2 点（1 分値）/6 点（5 分値）、臍帯動脈血 pH 6.99 で経腟分娩した。出生後、児は人工呼吸器で管理され、40 生日の全身状態は安定している。胎盤には陳旧性の凝血塊が付着し、卵膜の黄染は認められなかった。病理組織検査では、絨毛膜羊膜炎 stage II とヘモジデリンの絨毛組織への沈着が認められた。
【結語】
CAOS は周産期予後を悪化させる疾患であるが、切迫流・早産として管理されていることもある。持続する性器出血や絨毛膜下血種は CAOS への進行を念頭に慎重に管理する必要がある。本例では、MRI 検査を CAOS と診断する一助となった。

TO-26

母児間輸血症候群を契機に発見された胎盤内絨毛癌の 1 例

東京医科大学　産婦人科 [1)]
東京医科大学　人体病理学分野 [2)]

鈴木知生 [1)]、永井毅 [2)]

絨毛癌のうち胎盤内絨毛癌は、妊娠約 1/50,000 の頻度で発生し、かつ妊娠中の胎盤に原発する。胞状奇胎の既往がリスク因子とされるが、正常妊娠と比較した場合は、その頻度は 1000 倍以上にもなる。今回、妊娠経過中は異常が無く、分娩時の母児間輸血症候群を契機に病理診断に提出された胎盤に偶発的に胎盤内絨毛癌が発見された症例を経験したので報告する。
症例は 32 歳。1 妊 1 産。既往に特記すべきことなし。自然妊娠で妊娠が成立し、妊娠経過に特記すべき異常を認めなかった。妊娠 39 週 6 日で微弱陣痛と胎児機能不全のため、吸引娩出術により体重 2,768g の女児を娩出。アプガールスコアは 1 分後 6 点、5 分後 6 点、臍帯動脈血 pH は 7.306 であった。児は全身蒼白であり、Hb が 3.7g/dl と著明な貧血を認め、母児間輸血症候群の診断により当院 NICU へ新生児搬送された。母体の産褥経過は良好であったが、胎盤の肉眼的所見で約 4cm の壊死巣を認め、胎盤内絨毛癌との病理診断であった。骨盤部造影 MRI、頭部単純 MRI、胸腹骨盤部造影 CT 検査では、明らかな転移巣は認められなかった。母体は、退院後精査加療目的に当院へ紹介された。分娩後 7 日目の血中 hCG 値は 2,688IU/L であったが、徐々に低下したため経過観察としていた。分娩後 22 日目に 173IU/L であった血中 hCG 値が、分娩後 29 日目に 639IU/L と再上昇したため、分娩後 41 日目から EMACO 療法を開始した。治療経過は良好で、3 コース後に血中 hCG 値は cut off 値以下となり、地固め療法として EMACO 療法を 4 コース追加し治療終了となった。治療終了後 145 日(分娩後 274 日)現在、再発兆候を認めていない。母児間輸血症候群は原因が不明なことも多いが、胎盤内絨毛癌の可能性も考慮し胎盤の病理学的検索は必須であると考えられた。

一般演題

TO-27

EG-VEGF は PROKR2 を介して絨毛外トロホブラスト浸潤を促進する

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科　産科･婦人科学

谷和祐、三島桜子、大平安希子、牧尉太、光井崇、
衛藤英理子、早田桂、増山寿

【目的】
妊娠初期における EVT の浸潤は胎盤形成過程において重要な因子である。EG-VEGF および MMP-2 と MMP-9 はトロホブラストの浸潤に作用し、らせん動脈のリモデリングに関与していると考えられているが、その機序には不明な点が多い。そこで、ヒト絨毛外トロホブラスト細胞株(HTR-8/SVneo)を用いて EG-VEGF とその受容体である Prokineticin Receptor; PROKR1, 2 および MMP-2,-9 の関連を明らかとすることを目的とした。
【方法】
HTR-8/SVneo に recombinant EG-VEGF を付加して 24 時間培養を行い、real time RT-PCR を用いて MMP-2,-9 の発現量を、ウェスタンブロット法を用いて MAPK, Akt の発現量を測定した。さらに, recombinant EG-VEGF に加えて PROKR1 antagonist, PROKR2 antagonist を付加し、real time RT-PCR、ウェスタンブロットを用いて MMP-2,-9 の発現量を、ウェスタンブロット法を用いて MAPK, Akt の発現量を測定、また細胞浸潤能・遊走能について測定した。
【結果】
recombinant EG-VEGF を付加することで MMP-2,-9, ERK1/2 の発現量は増加した。recombinant EG-VEGF と PROKR2 antagonist を付加することで MMP-2,-9、ERK1/2 の発現量は低下し、細胞浸潤能・遊走能も低下した。
【結論】
EG-VEGF は PROKR2 を介して活性化し、EVT の浸潤を促進している可能性が示唆された。このシグナル伝達の異常によりらせん動脈のリモデリング不全を惹起し、妊娠高血圧腎症や子宮内胎児発育遅延、流産等の発症に関与している可能性が考えられた。

TO-28

流早期産胎盤における脱落膜炎の臨床的・病理学的特徴

浜松医科大学　産婦人科

堀越義正、谷口千津子、松本雅子、磯村直美、
内田季之、伊東宏晃

【目的】
流早期産の原因の一つに上行感染による絨毛膜羊膜炎(CAM)が知られている。そのような症例の胎盤組織には脱落膜に強い炎症を伴う「脱落膜炎(Deciduitis)」を認めることがある。今回、自然流早期産胎盤における脱落膜炎症例の臨床背景や病理所見について後方視的に検討した。
【方法】
対象は、2012 年 1 月から 2018 年 12 月の期間に、妊娠 16 週から 32 週未満に陣痛や破水によって自然流早期産に至った 64 例である。対象の胎盤に HE 染色を行い、脱落膜炎の有無により 2 群に分け(D＋群・D－群)母体・臨床背景・その他病理所見を 2 群間で検討した。「脱落膜炎」は、脱落膜における好中球・形質細胞・リンパ球などの炎症細胞浸潤、脱落膜から絨毛への炎症細胞の波及や脱落膜の変性・壊死を認めるものと定義した。
【結果】
対象症例中 D+群 26 例(41%)、D－群は 38 例(59%)であった。母体背景は、母体年齢・非妊時 BMI と経産回数に差はなかった。臨床背景では、組織学的 CAM が D+群で 23 例 (88.4%)、D一群で 26 例 (68.4%) に併発しており、組織学的 CAM の合併率は D+群で高い傾向にあったが、重症度に差は見られなかった。分娩時週数は D+群で有意に早く(D+群 24 週 2 日±34 日、D一群 27 週 3 日±23 日、$P<0.01$)、脱落膜ポリープを合併している傾向にあった。妊娠中の性器出血と細菌性腟炎の有無に有意差はなかった。病理所見では後期早期産で D+群に辺縁出血が多い傾向にあった。
【結論】
脱落膜炎を胎盤に認める場合、有意に分娩時週数が早いことが示された。臨床的に脱落膜ポリープを合併している傾向にあり、子宮内に炎症が波及する危険因子となっている可能性が示唆された。後期早期産における脱落膜炎群では辺縁出血を合併する傾向にあり、上行感染以外の炎症反応が早期産に関与している可能性が考えられた。

一般演題

TO-29

流死産の胎盤病理

大阪医科大学　産婦人科学教室[1)]
都立大塚病院　周産期病理科[2)]
大阪医科大学　病理学教室[3)]

藤田太輔[1),2)]、布出実紗[1)]、澤田雅美[1)]、永易洋子[1)]、佐野匠[1)]、有澤正義[2)]、山田隆司[3)]　大道正英[1)]

【目的】
流死産における胎盤病理は、死因の究明、病態の解明、臨床診断の検証、臨床上の疑問点の解決などに役立つ。そのためには産婦人科医、病理医が協力しなければならない。産婦人科医は胎盤だけを病理に提出するのみで、病理医も所見を並べるだけでは死産の病態、原因追求をできない。それらの問題を解決したいと考え、まずは胎盤病理を病理医と臨床医で再検討した。今回その結果を発表するだけでなく、臨床的に死産を回避できるか、その方法について検討した。
【対象・方法】
対象は 2014 年から 2019 年に流死産の胎盤病理標本 40 例とした。胎盤病理の診断はアムステルダム分類に準じ、1.MVM（maternal vascular malperfusion）、2.FVM（fetal vascular malperfusion）、3.絨毛発育遅延（異型絨毛を含む）4. CAM（絨毛膜羊膜炎）に分類して検討した。産婦人科医は診療録から胎児・母体の病態を検討し、死産を経験した患者に対し次回妊娠でどのように管理するかについて検討した。
【結果】
MVM が 11/40 例、FVM が 7/40 例、絨毛異常が 13/40 例、CAM11/40 例であった。それぞれの症例において次回妊娠についての方針が検討された。
【考察】
病理診断の妥当性について病理医と産婦人科医で再検討した。MVM では、合併症があれば（例えば、高血圧や耐糖能異常）は妊娠前から治療する。FVM では、胎児超音波や胎児心拍数モニタリングで well-being の評価を慎重に行う。CAM では、腟内細菌叢の正常化を目指した治療を検討する。

TO-30

初期流産の病理革命

大塚病院　周産期病理科

有澤正義

【目的】
妊娠の最高頻度の合併症は流産であり、約 40%あることは、産婦人科医は誰でも知っている。12 週未満の流産の原因の多数が染色体異常や遺伝子異常であることは臨床医も病理医も知っている。自然淘汰という意味である。しかし妊婦はほとんど知らない。流産に遭遇すると女性は深い悲しみに陥る。自責の念に駆られる。医学は進み、医療機器特に超音波機器の発達は目覚ましい。しかし、流産を経験した女性の心の医療は私が研修医であった 35 年前とほとんど変わらない。私は、流産の原因を流産物の病理で解明し治療ができるものは妊娠前から治療できればもっと医療は進み、自然淘汰の意味を女性に説明して上げられれば少しは女性の心が癒されるのではないかと思い、この研究をした。
【材料】
390 例の流産物から得られた絨毛を用い顕微鏡検査を施行した。それと同時に子宮内膜も顕微鏡で精査した。
【結果】
異型絨毛は 203 例/390 例(52.1%)で。子宮内膜の顕微鏡検査では、脱落膜への白血球浸潤だけでなく脱落膜血管内に多数の白血球浸潤が認められるものが 16 例あった。脱落膜血管に血栓を認めその血栓が絨毛間腔に広がり絨毛機能を不能にし、流産に至る例が 21 例あった。
【考察】
私が初めて流産に出会ったのは研修 1 か月たたない頃であった。先輩の医師が処置をしているのを見学しそのあと女性の説明に立ち会った。女性は泣くこともできないような深い悲しみに陥っていることを感じた。流産の中で染色体検査や遺伝子検査で自然淘汰であることは 70%証明されているが、実際はそのような検査は全例に行っていない。今回の研究では、染色体異常や遺伝子異常と関係する異型絨毛を 52%診断している。今流産した女性に、自然淘汰の意味を教えて上げれればよいと思った。さらに、この研究では Septic abortion や凝固異常による流産についても病理的な一定の線引きをしたので報告する。

一般演題

TO-31

単一臍帯動脈における 1 本の動脈の無形成と萎縮

大塚病院　周産期病理科

有澤正義

【目的】
SUA(single umbilical artery)は頻度の高い先天異常の 1 つである。その頻度は約 1%と報告されている。死産や子宮内胎児発育制限(FGR)、奇形症候群の候合併率で知られている。また、母体の耐糖能異常の合併も知られている。また、SUA には、2 つの型があることが知られている。1 つは無形成、もう 1 つは萎縮である。これら 2 つの型の臨床的な違いはあるのかどうか、また、2 つの型で胎盤病理に違いはあるのかを検討した。
【方法】
約 6.000 の分娩中 41 例の SUA を胎盤病理で診断した。これらについて児の合併症、母体合併症について検討した。
【結果】
SUA の頻度は 0.68%であった。無形成 SUA36 例、萎縮 SUA が 5 例あった。死産は無形成 SUA に 2 例、萎縮 SUA は 1 例であった。奇形症候群は無形成 SUA に 5 例、萎縮 SUA に 0 例認めた。無形成 SUA に 22 例の FGR 合併を認めた。萎縮 SUA に 3 例 FGR を認めた。DM あるいは GDM の合併を無形成 SUA に 3 例、萎縮 SUA に 1 例認めた。胎盤病理では、幹絨毛血管の閉鎖、萎縮、抹消絨毛の無血管などは無形成 SUA にも萎縮 SUA にもほとんどの症例でみとめられた。また、絨毛のうっ血も認められた。
【考察】
日本人の頻度は欧米の SUA 合併の 1%と比べると少し少ない。人種による違いだと考えた。合併症については、死産、奇形症候群、FGR については頻度の違いはなかった。また、母体の合併症や胎盤の異常も両型で違いはなかった。両型の SUA は妊娠初期の発生異常なので、合併症については変わらないのかもしれない。いずれの型の SUA も児のリスクが高いので児の follow up が必要と考えた。

TO-32

臍帯の付着異常　辺縁付着と卵膜付着

大塚病院　周産期病理科

有澤正義

【目的】
臍帯に付着異常として辺縁付着や卵膜付着は知られている。その頻度はそれぞれ 7%、1%と報告している。辺縁付着や卵膜付着が早産、NRFS(non-reassuring fetal status)、FGR(fatal growth restriction)や奇形症候群と関係があるかを検討した。
【材料】
約 6 年間の胎盤病理検査。それらの肉眼所見で辺縁所見、卵膜付着を診断した。診断基準は卵膜付着については胎盤に付着するのではなく胎盤外の卵膜に付着する臍帯付着、辺縁付着は胎盤の端に付着するものとした。辺縁付着は胎盤外縁から 2cm 以内、1cm 以内と違った定義があるが今回はどの定義が一番良いかを検討するために、胎盤のまさに端、0cm、端から 1cm 以内、端から 1-2cm 以内の 3 つに分けて検討した。検討する臨床的な合併症として HDP(hypertensive disorders of pregnancy)、FGR、NRFS、早産、奇形症候群を用いた。
【結果】
6 年間で胎盤検査は 2098 件あった。その中で辺縁付着は 415 件(19.8%)あった。卵膜付着は 74 件(3.5%)あった。辺縁付着ではどの位置に付着しても NRFS や早産の合併は変わらなかった。HDP や FGR の合併もそれほど高率ではなかった。膜付着では NRFS、早産の合併はそれほど高率ではなかったが、HDP、FGR,奇形症候群の合併率が高かった。
【考察】
付着異常として辺縁付着は NRFS や早産の合併のため提出されていることが多くこれが病理提出の理由となっていたが、HDP や FGR はそれほど合併していなかった。卵膜付着に関しては NRFS や早産だけでなく HDP や FGR の合併率が高くよりハイリスクであることがわかった。今後の妊婦管理に役立てていただきたいと思ったので報告する。