

令和元年6月2日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10678

研究課題名(和文) 間葉性異形成胎盤の診断・管理指針作成に関する研究

研究課題名(英文) Clinicopathological features of placental mesenchymal dysplasia

研究代表者

大場 隆 (Ohba, Takashi)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・准教授

研究者番号：50244132

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：今回の症例集積により、本邦においても間葉性異形成胎盤(PMD)を有する妊娠では約80%が早産に至り、とくにBeckwith-Wiedeman症候群を合併しない児では胎児発育不全や胎児機能不全、そして胎児死亡を呈する危険が高いことが判明した。
これまでPMDの診断は胎盤の肉眼的所見ならびに胎盤病理学的検討によってなされてきたが、PMDの病変は胎盤の部位によって大きな差があることが明らかになった。PMDの本態は胚におけるエピゲノム変異、特にインプリンティング関連領域のメチル化異常であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦においても間葉性異形成胎盤(PMD)を有する妊娠では約80%が早産に至り、胎児発育不全(FGR)や胎児機能不全(NRFS)、そして胎児死亡(FD)を呈する危険が高いことが判明した。PMDを診断し、病態との関連を検討するためには病変の分布を評価し、複数箇所から標本を採取する必要があることを提言した。

研究成果の概要(英文)：We have clarified that approximately 80% of the cases with mesenchymal dysplastic placenta (PMD) gave preterm birth, and they had increased risks of fetal growth restriction, non-reassuring fetal status and fetal demise especially in fetus without Beckwith-Wiedeman syndrome.

Although the diagnosis of PMD has been made by gross examination followed by the placental pathologic examination, it has become clear that the lesions of PMD were varied on the site of the placenta. PMD was characterized by epigenetic mutations in embryos, in particular, hypomethylation in imprinting related regions.

研究分野：産科婦人科学

キーワード：間葉性異形成胎盤 胎盤 早産 胎児発育不全 エピジェネティック変異 インプリント遺伝子

科学研究費助成事業 研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

間葉性異形成胎盤(PMD)は、超音波断層法にて胎盤の嚢胞状変化を呈するが、組織学的にはトロホプラストの異常増殖を認めない形態異常である。新しい概念の疾患で頻度も極めて低いため、臨床的診断基準も確立されておらず、発生原因も不明である。誤って胞状奇胎や胎児共存奇胎と診断されると無用の人工流産を招いてしまうことがあるため、臨床診断基準と遺伝子診断法の確立は極めて重要なテーマである。23年度の研究(研究代表者:副島英伸)で収集した症例からいくつかの臨床的特徴を見だし、PMD 特異的にメチル化異常を示す候補遺伝子を 15 個同定する一方、全ゲノム父性ダイソミーモザイクを高率に伴うことを見出した。

2. 研究の目的

本研究では、本邦症例を集積・分析することで PMD の臨床遺伝学的診断基準と病型分類を確立し、診療ガイドラインを策定することを目的とした。本研究の成果は、短期的には人工流産の回避と胎児死亡を回避して PMD 妊娠における生児獲得率の上昇が期待でき、長期的には少子高齢化社会における出生率への貢献という社会的意義をもつと考えられた。

3. 研究の方法

- 1) われわれが準備的研究で集積した国内の PMD 症例に新たな症例を追加し検討する。
- 2) 集積した症例の臨床的特徴を解明するとともに、病理組織学的、免疫組織化学的特徴を明らかにし臨床像との連関を分析する。
- 3) PMD における遺伝子変異、エピジェネティック変異について新鮮胎盤標本を用いた検討を行い、臨床像ならびに病理組織学的所見との連関を明らかにする。
- 4) 母体血による PMD の無侵襲的遺伝子診断のための準備的検討を行う。PMD は希少な疾患であるため、PMD と同様に父型ダイソミー型のメチル化を呈する全胞状奇胎を指標として、対照としての正常妊娠および部分胞状奇胎を母体血中 cell free DNA で鑑別しうる測定系を樹立する。

4. 研究成果

- 1) 準備的検討と併せて 49 症例を集積した。本邦における PMD 臨床経過の集積評価としては最大の症例数となった。

Table 1. Maternal clinical features.

Number of subjects	49*
Age (years)	30.1 ±4.6
Advanced age (≥ 35)	9 (18.3%)
Parity	
Nullipara	26 (53.1%)
Multipara	21 (42.9%)
N/A	2
Cycle for pregnancy	
Natural	39 (79.6%)
IUI	2 (4.0%)
IVF-ET	1 (2.0%)
N/A	7

2)本邦においても、PMD は児が女児であることと強く関連し、早産や胎児発育不全、胎児死亡の発症率が高かった。生殖補助医療との関連は認められなかった。

Table 2. Pregnancy outcomes.

Artificial abortion	2
Total number of deliveries	47
Mean gestational weeks at delivery	32.5 ±5.9
Premature delivery*¹	33□70.2%□
< 28 weeks	8□17.0%□
29-36 weeks	25□53.2%□
Mode of delivery	
Vaginal	20□42.6%□
Caesarean section	27□57.4%□
Complications of pregnancy*²	
FGR	33□70.2%□
HDP	6□12.8%□
Threatened premature labor	14□29.7%□
FD	8□17.0%□

3)胎児死亡は Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS)を合併しない症例のみに認められ、その多くが胎児発育不全を呈していた。胎児死亡率は 17.0%と海外における先行研究の 35.6%に比して低く、PMD にテーラーメイド化された管理体制が確立していない現在においても、本邦の胎児発育不全に対する妊娠管理体制が PMD に対して有効であることが示された。

4)胎盤における PMD の病変は肉眼的にも組織学的にも均質でなく、正しく診断するためには標本を採取する部位や検体数について注意が必要である。

5)PMD の原因として、遺伝子変異やゲノムの構造異常が関与している可能性は否定

的で、ゲノムワイド UPD が PMD の発症に関与していると考えられた。

- 6) 全胎状奇胎 2 症例を対象として、母体血中 cell free DNA を抽出し父型ダイソミーの検出を試みたが、測定系樹立すには至らなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 6 件)

1. 青木早織、東元 健、樋高秀憲、大塚泰史、三嶋博之、吉浦孝一郎、大場 隆、片淵秀隆、副島英伸
間葉性異形成胎盤におけるインプリント DMR のエピジェノタイプ変化
第 22 回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会(2015.10.3)九州大学医学部同窓会館、福岡市
2. 青木早織、東元 健、樋高秀憲、渡邊英孝、大塚泰史、三嶋博之、吉浦孝一郎、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、大場 隆、片淵秀隆、副島英伸
間葉性異形成胎盤に関するゲノム・エピゲノム解析。
日本人類遺伝学会第 60 回大会(2015, 10, 16-18)京王プラザホテル、東京都
3. 青木早織、東元 健、樋高秀憲、渡邊英孝、大塚泰史、三嶋博之、吉浦孝一郎、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、大場 隆、片淵秀隆、副島英伸
間葉性異形成胎盤の分子遺伝学的解析
第 23 回日本胎盤学会学術集会(2015.11.5, 6)JA 共済ビルカンファレンスホール、東京都
4. 副島英伸
間葉性異形成胎盤とインプリンティング異常
第 25 回日本胎盤学会学術集会(2017.11.24, 25)ホテル東洋館
5. Kodera C, Aoki S, Ohba T, Higashimoto K, Soejima H, Katabuchi H.
Clinicopathological features and genomic/epigenetic aspects of placental mesenchymal dysplasia
IFPA 2018, (2018.9.21-24) The Jikei University school of Medicine, Tokyo
6. 小寺千聡、青木早織、大場 隆、片淵秀隆
本邦における間葉性異形成胎盤症例の臨床病理学的検討
第 70 回日本産科婦人科学会学術講演会(2018.5.10-13)仙台国際センター、仙台市

〔図書〕(計 1 件)

1. 大場 隆、佐藤勇一郎

胞状奇胎、侵入胞状奇胎

『一冊でわかる婦人科腫瘍・疾患』 片淵秀隆, 森谷卓也編 文光堂 2017

pp110-111

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：副島英伸

ローマ字氏名：Soejima Hidenobu

所属研究機関名：佐賀大学

部局名：医学部分子生命科学講座・分子遺伝学

職名：教授

研究者番号(8桁): 30304885

研究分担者氏名：片淵秀隆

ローマ字氏名： Katabuchi, Hidetaka

所属研究機関名：熊本大学

部局名：大学院生命科学研究部・産科婦人科学

職名：教授

研究者番号(8桁): 90224451

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。