

令和 4 年 6 月 5 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07417

研究課題名(和文)産科危機的出血をきたす癒着胎盤におけるプロテアーゼ活性化受容体の局在と機能

研究課題名(英文)The expression and function of protease-activated receptors in placenta accreta

研究代表者

阿萬 紫 (Murasaki, Aman)

宮崎大学・医学部・プロジェクト研究員

研究者番号：50444790

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では病理組織標本を用いて、癒着胎盤の組織学的特徴と臨床病理学的因子との関連性、およびプロテアーゼ活性化受容体や血液凝固に関する因子の発現について検討した。癒着胎盤症例では正常群に比べ出血が有意に多かった。真性癒着胎盤においては、正常群や嵌入、穿通胎盤に比べ、人工授精による妊娠症例が有意に多かった。また、嵌入胎盤、穿通胎盤ではほとんどの症例で帝王切開や筋腫核出の既往が確認された。免疫染色においては、プロテアーゼ活性化受容体や血液凝固に関する因子の発現において正常と癒着胎盤の間に有意差がみられ、癒着胎盤の病態にこれらの因子が関わっていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癒着胎盤は産科危機的出血の原因となる。しかしその発症機序は解明されておらず、多症例を対象とした病理学的検討は数少ない。本研究では病理組織標本を用いることで組織所見と臨床病理学的因子の関連性について詳細な検討を行うことができた。また今回検討を行ったプロテアーゼ活性化受容体は、細胞の増殖や浸潤などの生理活性を示しその発現や機能は多くの組織や腫瘍細胞で証明されているが、ヒトの胎盤での詳細な病理学的検討はなされていない。本研究では、プロテアーゼ活性化受容体や血液凝固に関する因子の発現において正常と癒着胎盤の間に有意差がみられ、癒着胎盤の病態にこれらの因子が関わっている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we used formalin-fixed paraffin-embedded materials to examine the relationship between histological features of placenta accreta (placenta accrete vera, placenta increta and placenta percreta) and clinicopathological factors, the expression of protease-activated receptors (PARs) and several factors related to blood coagulation. Compared with the control group, total blood loss volume was significantly more common in patients with placenta accreta group. IVF pregnancies were significantly more common in the placenta accrete vera group than in the control, placenta increta or placenta percreta group. Most of the cases of placenta increta and placenta percreta had a history of cesarean section or myomectomy. Immunohistochemical study revealed significant differences in the expression of PAR-1 and several factors related to blood coagulation between control group and placenta accreta, suggesting that these factors are involved in the pathogenesis of placenta accreta.

研究分野：胎盤、妊産婦死亡、婦人科腫瘍

キーワード：placenta accreta

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

癒着胎盤が多量出血を引き起こす緊急度の高い病態にも関わらず、癒着胎盤を対象とした研究は数少なく、詳細な発症メカニズム解明、有効な治療法確立には至っていない。これまでの癒着胎盤研究の多くは、特定のタンパクや遺伝子の発現および術前血清バイオマーカーとしての有用性を検討した臨床的研究であり、病理学的な面から詳細に検討をした報告は数少ない。一方でプロテアーゼ活性化受容体(PARs)は正常組織や腫瘍細胞において細胞増殖能・浸潤能、アポトーシスなどの多くの生理機能を有している。申請者らは、子宮平滑筋におけるセリンプロテアーゼ受容体の機能、卵巣癌における PAR-2 発現、また組織因子/凝固系 VIIa 因子 (TF/FVIIa) 複合体の PAR-2 活性化による血管平滑筋細胞の遊走能亢進など、PAR を介する様々な生理作用を見出し報告してきた。以上の結果をふまえ、血液凝固因子やトリプターゼが存在しうる癒着胎盤においては、PARs の活性化が絨毛の増殖・浸潤や平滑筋のアポトーシスに関与しているのではないかとの着想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、人体病理標本を用いて、癒着胎盤における病理組織所見と臨床病理学的因子との関連性、およびセリンプロテアーゼや PARs の発現、機能を明らかにし、癒着胎盤の病態や発症機序を解明することである。

3. 研究の方法

真性癒着胎盤 (31例)、嵌入胎盤(8例)、穿通胎盤 (10例)、正常胎盤症例 (33例) の病理組織標本を用いて、絨毛周囲の出血やフィブリン沈着、浸潤部に接する非浸潤部での脱落膜の変化、浸潤部の平滑筋の形態など詳細な胎盤の詳細な病理組織所見について群間比較した。また形態学的観察項目と以下の臨床病理学的因子との関連性を明らかにする。

母体年齢、既往帝王切開の有無、子宮内膜全面搔爬既往の有無、体外受精の有無、胎盤の位置、胎盤剥離困難の有無、分娩時出血量、子宮摘出の有無。

正常胎盤と癒着胎盤におけるPARs (PAR-1,-2,-3,-4) やプロテアーゼ (トロンピン、トリプターゼ、MMP-1, Xa/VIIa因子など) の発現を免疫染色で明らかにする。それらの絨毛、脱落膜、子宮筋層における分布や、臨床病理学的因子との関連性も評価する。

4. 研究成果

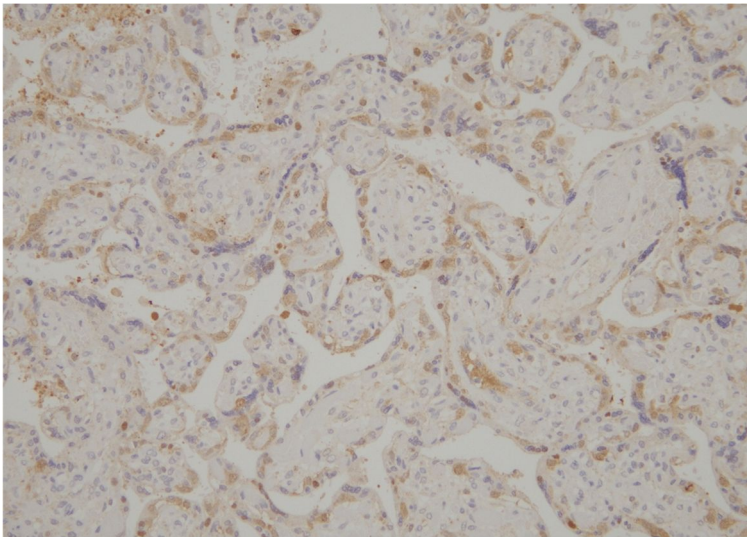
本研究では病理組織標本を用いて、癒着胎盤の組織学的特徴と臨床病理学的因子との関連性、およびプロテアーゼ活性化受容体の発現と血液凝固に関する因子の発現について検討した。癒着胎盤症例では正常群に比べ出血が有意に多かった。真性癒着胎盤においては、正常群や嵌入、穿通胎盤に比べ、人工授精による妊娠症例が有意に多かった。また、嵌入胎盤、穿通胎盤ではほとんどの症例で帝王切開や筋腫核出の既往が確認された。

	Control	Accreta	Increta	Percreta
	n=33	n=31	n=8	n=10
Maternal age (years)	32.1 ± 5.8	35.8 ± 5.5	30.0 ± 3.7	33.4 ± 3.9

Gastational weeks	37.0±3.9	36.8±3.1	33.3±4.0	34.0±4.0
Previous C/S (%)	6.1	22.6	87.5	90
Previous D&C (%)	33.3	29	25	0
Artificial pregnancy(%)	18.2	45.2	0	0
Total bleeding (ml)	746.7	2621.9	4719.4	4484.6

プロテアーゼ活性化受容体の発現を免疫染色で検討したところ、正常胎盤と癒着胎盤症例において発現に有意差がみられた。

代表写真：嵌入胎盤における PAR-1 発現



またプロテアーゼ活性化受容体の活性化に関与するとされる複数の血液凝固関連の因子についても正常胎盤と癒着胎盤症例において発現に有意差がみられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sato Y, Aman M, Maekawa K, Yamashita A, Kodama Y, Doi K, Sameshima H, Asada Y.	4. 巻 477
2. 論文標題 Pathologically diagnosed superficial form of placenta accreta: a comparative analysis with invasive form and asymptomatic muscular adhesion.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Virchows Arch.	6. 最初と最後の頁 65-71
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00428-019-02723-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐藤 勇一郎 (Sato Yuichiro) (90347055)	宮崎大学・医学部・准教授 (17601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関