

令和 6 年 6 月 15 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07775

研究課題名(和文)胎盤血栓症における組織因子、プロテアーゼ活性化受容体の役割

研究課題名(英文)The role of tissue factor and PARs in thrombosis of placenta

研究代表者

佐藤 勇一郎 (Sato, Yuichiro)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：90347055

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)：組織因子、プロテアーゼ活性化受容体群(PARs)は、凝固活性に重要な因子であり、成人の血栓症では、これらが血栓形成に深くかかわっている。今回我々は胎盤血栓における組織因子、プロテアーゼ活性化受容体の役割について検討した。胎盤血栓形成には、母体の高血圧症、糖尿病、さらに臍帯の異常が関連することがあきらかになった。組織因子、プロテアーゼ活性化受容体は、組織学的に発現の違いがみられず、胎盤血栓形成への関与は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胎盤血栓症は、子宮内胎児死亡や胎児発育不全に関連する重要な疾患である。妊娠高血圧症では、胎盤のTF発現が亢進しているという報告があるが、胎児血管の血栓形成に関する詳細な検討はない。プロテアーゼ活性化受容体群(PARs)は、TFとともに凝固活性に重要な因子である。人体サンプルを用いた検討で、胎盤血栓症と妊娠高血圧、糖尿病と関連した。TFは胎盤平滑筋細胞に発現し、またPARsは、絨毛の間質細胞に発現していた。これらの発現は、胎児血管血栓症との関連はみられなかった。また母体年齢、妊娠高血圧症などの因子とも関連しなかった。

研究成果の概要(英文)：Placental thrombosis is associated with fetal demise or intrauterine growth retardation. Tissue factor (TF) and protease activated receptors (PARs) may be associated with gestational hypertension or placental thrombosis. We examined the placental thrombosis and gestational disease, and studied the TF and PARs. Placental thrombosis was associated with gestational hypertension and diabetes. TF was expressed smooth muscle cells and PARs was expressed stromal cells of villi, but not associated with gestational disease.

研究分野：Diagnostic pathology

キーワード：placenta thrombosis tissue factor

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、妊娠高血圧症では、胎盤の TF 発現が亢進しているという報告があるが、胎児血管の血栓形成に関する詳細な検討はない。プロテアーゼ活性化受容体群(PARs)は、TF とともに凝固活性に重要な因子である。AR1~PAR4 まで 4 種類のサブタイプがクローニングされており炎症や細胞増殖、遊走、アポトーシスなど様々な生理活性を示し、その機能は多くの組織や腫瘍細胞で証明されている。申請者らもセリンプロテアーゼ受容体を介した子宮平滑筋細胞の収縮増強反応 (Br J Pharmacol, 2005)や、TF/FVIIa 複合体の PAR2 活性化による血管平滑筋細胞の遊走能亢進 (Thromb Res, 1999, 2002)などを証明した。ヒト胎盤では PAR1~3 の発現が確認されており、妊娠高血圧性腎症と PAR1,2 が関連するという報告もある。しかし、胎盤血栓症における PARs の発現や、細胞増殖、遊走能に注目した検討はなされていない。胎盤血栓症では、血栓症を形成した血管壁には成人の動脈硬化病変と類似した病変が観察されることより、血液凝固因子や炎症細胞により血管壁の TF および PARs を活性化させ、血栓形成に関与することが推測された。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、人体病理標本を用いて、胎盤血栓における TF や PARs の発現、機能を明らかにし、胎盤血栓症の病態や発症機序を解明することである。現在までに、正常胎盤における TF, PARs の発現、さらに妊娠高血圧における TF 発現亢進は報告はあるが、詳細な臨床病理学的因子、分子学的特徴を総合的に解析した報告はみられず、胎盤血栓症の病態と発症機序については現在も不明である。申請者らは、これまでに未熟児、双胎妊娠、慢性炎症、癒着胎盤の胎盤病理、成人の動脈硬化、血栓形成における TF の発現、その役割、さらに平滑筋細胞の TF/FVIIa の PAR2 を介する遊走能について人体病理の立場から研究を進めてきた。本研究は、これらの経験に基づき、病理学の長所を生かして胎盤血栓症の発症機序に迫る独創的な研究と考えられる。正常胎盤と胎盤血栓症における TF、PARs (PAR1~4)やプロテアーゼ(トロンビン、トリプターゼ、Xa/VIIa 因子など)の発現を免疫染色で明らかにする。それらについて血管壁、絨毛細胞における分布も検討する。さらに平滑筋細胞の形質についても、Caldesmon, Calponin を用いて収縮型か合成型かを検討する。

### 3. 研究の方法

人体病理学的研究により、癒着胎盤の臨床病理学的特徴、PARs やセリンプロテアーゼの発現と局在を明らかにする。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。さらに母体年齢 妊娠高血圧症の有無 妊娠性糖尿病の有無 胎盤の重量 出生時体重 子宮内胎児発育不全の有無 胎児仮死の有無 胎児モニタリング異常の有無との関連を検討する。

### 4. 研究成果

胎盤血栓症は、子宮内胎児死亡や胎児発育不全に関連する重要な疾患である。妊娠高血圧症では、胎盤の TF 発現が亢進しているという報告があるが、胎児血管の血栓形成に関する詳細な検討はない。プロテアーゼ活性化受容体群(PARs)は、TF とともに凝固活性に重要な因子である。人体サンプルを用いた検討で、胎盤血栓症と妊娠高血圧、糖尿病と関連した。TF は胎盤平滑筋細胞に発現し、また PARs は、絨毛の間質細胞に発現していた。これらの発現は、胎児血管血栓症との関連はみられなかった。また母体年齢、妊娠高血圧症などの因子とも関連しなかった。

Tomimori-Gi K, Katsuragi S, Kodama Y, Yamada N, Sameshima H, Maekawa K, Yamashita A, Gi T, Sato Y\*. Low-dose aspirin therapy improves decidual arteriopathy in pregnant women with a history of preeclampsia. *Virchow Arch.* 2022;481:713-720. doi: 10.1007/s00428-022-03388-3

Tomimori K, Kodama Y, Tanaka H, Yamashita A, Gi T, Asada Y, Do K, Katsuragi S, Sato Y\*.

Myeloid cell thrombus and fetal vascular malperfusion in placentas with transient abnormal myelopoiesis. *Virchow Arch.* 2022; 480:1181-1187 doi: 10.1007/s00428-022-03289-5.

Goto T, Sato Y\*, Kodama Y, Tomimori K, Sameshima H, Aman M, Maekawa K, Yamashita A,

Asada Y. Association between fetal vascular malperfusion and gestational diabetes. *J Obstet*

*Gynaecol Res* 2022;48:80-86. doi:10.1111/jog.15046

佐藤勇一郎. 胎盤病理. 宮崎市郡産婦人科医会学術集会. (特別講演2023.9.11. 宮崎市)

佐藤勇一郎. 胎盤病理の見方. 第394回日本病理学会九州沖縄支部学術集会. (教育講演  
2023.7.8. 福岡県福岡市)

佐藤勇一郎. 胎盤病理の基本的な見方(教育講演). 第112回日本病理学会総会, 山口県下  
関市(2023.4.13-15)

佐藤勇一郎. 周産期胎盤の病理. 第101回日本病理学会近畿支部学術集会. (特別講演  
2023.5.27. 京都府京都市)

佐藤勇一郎. 周産期胎盤の病理”わかりにくい・見落としがちな胎盤病理を中心に”(特別講  
演) 第55回日本婦人科病理学会学術集会 (2022.12.3. 京都市)

佐藤勇一郎. 胎盤病理と血栓症(教育講演) 第57回日本周産期・新生児医学会学術集会  
(2021.7.11-13, 宮崎市)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Tomimori-Gi K, Katsuragi S, Kodama Y, Yamada N, Sameshima H, Maekawa K, Yamashita A, Gi T, Sato Y	4. 巻 481
2. 論文標題 Low-dose aspirin therapy improves decidual arteriopathy in pregnant women with a history of preeclampsia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Virchow Arch	6. 最初と最後の頁 713-720
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00428-022-03388-3.	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 -

1. 著者名 Tomimori K, Kodama Y, Tanaka H, Yamashita A, Gi T, Asada Y, Do K, Katsuragi S, Sato Y	4. 巻 480
2. 論文標題 Myeloid cell thrombus and fetal vascular malperfusion in placentas with transient abnormal myelopoiesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Virchow Arch	6. 最初と最後の頁 1181-1187
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00428-022-03289-5	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 -

1. 著者名 Maki Y, Furukawa S, Sato Y, Sameshima H	4. 巻 48
2. 論文標題 Histological severity of maternal and fetal inflammation is correlated with the prevalence of maternal clinical signs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 1318-1327
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jog.15241	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 -

1. 著者名 Goto T, Sato Y, Kodama Y, Tomimori K, Sameshima H, Aman M, Maekawa K, Yamashita A, Asada Y.	4. 巻 48
2. 論文標題 Association between fetal vascular malperfusion and gestational diabetes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 80-86
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jog.15046.	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 -

1. 著者名 Tomimori K, Kodama Y, Tanaka H, Yamashita A, Gi T, Asada Y, Do K, Katsuragi S, Sato Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Myeloid cell thrombus and fetal vascular malperfusion in placentas with transient abnormal myelopoiesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Virchow Arch	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-022-03289-5	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3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤勇一郎、前川和也、魏峻洸、山下篤、富森馨予、桂木真司
2. 発表標題 妊娠高血圧症における低用量アスピリン投与の胎盤病理所見
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤勇一郎
2. 発表標題 周産期胎盤の病理 " わかりにくい・見落としがちな胎盤病理を中心に "
3. 学会等名 第55回日本婦人科病理学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤勇一郎、前川和也、盛口清香、魏峻洸、山下篤、浅田祐士郎
2. 発表標題 一過性骨髄異常増殖症5例の胎盤所見
3. 学会等名 第67回日本病理学会秋季特別総会
4. 発表年 2021年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------