

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791710

研究課題名(和文) 胞状奇胎後続発症のリスク因子と、臨床上有用な続発症予測マーカーの同定

研究課題名(英文) The risk factor of postmolar GTD and the identification of clinically useful predictive marker

研究代表者

兼城 英輔 (Kaneki, Eisuke)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：90423508

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：<胞状奇胎後続発症のリスク因子の抽出> DNA診断済の全胞状奇胎症例のうち、続発症を発症した群、発症しなかった群について、臨床病理学的事項を比較検討し、結果を統計学的に解析し、初期治療時の最大の絨毛短径、胎児共存奇胎が続発症のリスク因子として重要であることを明らかにした。
<続発症予測マーカーの同定> 胞状奇胎症例のうち、続発症を発症した群、発症しなかった群について、細胞増殖能の指標として用いられるKi67抗体による免疫染色を行い、Ki-67 labeling indexと続発症の有無に相関関係がないことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Of the genetically diagnosed complete hydatidiform mole, the group who developed postmolar GTD, for did not develop group was compared with clinicopathological factors were statistically analyze the results. We revealed that that the risk of postmolar GTD is high in androgenetic moles with large hydropic villi and with fetal coexistence. We also performed immunostaining with Ki67 antibody, and revealed that there is no correlation between the presence or absence of the postmolar GTD and Ki-67 labeling index.

研究分野：絨毛性疾患

キーワード：絨毛性疾患 続発症 胞状奇胎

1. 研究開始当初の背景

絨毛性疾患は胎盤を形成する絨毛組織を発生母地とする疾患の総称で、本邦では 2011 年に改定された絨毛性疾患取り扱い規約-第 3 版に基づき、胞状奇胎(全胞状奇胎、部分胞状奇胎)、侵入奇胎、絨毛癌、Placental site trophoblastic tumor (PSTT)、

epithelioid trophoblastic tumor (ETT)、存続絨毛症に分類されている。胞状奇胎は胎盤のもとになる絨毛組織が正常に発育せず、絨毛が嚢胞化する異常妊娠で、東アジア地域では欧米に比して発生頻度が高く、本邦では 1000 妊娠あたり 1.2~2.0 の発生頻度と報告されている。胞状奇胎のうち全胞状奇胎は 10%が侵入奇胎を、2~3%が絨毛癌を続発することが知られており、奇胎娩出後も長期間にわたる嚴重な経過観察が必要である。一方、部分奇胎からの侵入奇胎の続発率は 1%と報告されている。

これまでの研究の結果、胞状奇胎の遺伝子異常は解明されており、全胞状奇胎は 1 精子または 2 精子のみの染色体からなり、母親由来の染色体が認められず、雄核発生と呼ばれている。部分胞状奇胎はほとんどが母親 1 父親 2 の染色体からなる三倍体である。

これまで本邦においては、短径 2mm を越える嚢胞化絨毛を肉眼的に認めることが胞状奇胎の診断基準であり、さらにほぼすべての絨毛が肉眼的に嚢胞化しているものが全胞状奇胎、一部の絨毛が嚢胞化しているもの、または胎芽、胎児、臍帯を認めるものは部分胞状奇胎と診断されていた。また、絨毛組織中に短径 2mm 以下の小さな嚢胞しか認めないものは顕微鏡的奇胎と診断され、胞状奇胎としては扱われてなかった。(絨毛性疾患取り扱い規約-第 2 版-)

しかしながら、超音波断層法が発達、普及した近年では、妊娠早期(妊娠 7~12 週)に胞状奇胎症例が娩出されるようになり、早期の奇胎症例は嚢胞径が小さく典型的な所見を呈さないため、旧取り扱い規約に基づく肉眼診断では、早期の全奇胎と部分奇胎の鑑別が難しくなっていた。

その結果、部分奇胎と診断された症例からの続発症が増加し、また、胞状奇胎の症例数は減少している一方、顕微鏡的奇胎と診断される事例が増え、旧取り扱い規約は現状にそぐわなくなっていた。

申請者はこれまで、本邦の多施設より提供された嚢胞化絨毛約 300 例に対し DNA 多型解析を用いた DNA 診断を行い、全胞状奇胎(雄核発生)、部分胞状奇胎(3 倍体)、水腫化流産(正常 2 倍体)の 3 群に分けて診断した。そして、(1)全胞状奇胎と肉眼診断された症例の 99%は DNA 診断でも雄核発生だが、(2)部分胞状奇胎と肉眼診断された症例は、DNA 診断で 3 倍体であったのは 29%で、残りの 71%は雄核発生であったこと、(3)顕微鏡的奇胎と診断された例は、遺伝子診断で

は全胞状奇胎(67%)、部分胞状奇胎(18%)、水腫化流産(15%)の三者が混在していることを明らかにした。また、嚢胞化絨毛症例の予後調査を行い、回答を得られた 200 例中 28 例(14%)に続発症を認めた。続発症を発症した症例はすべて DNA 診断で全胞状奇胎(雄核発生)であり、DNA 診断で部分奇胎(三倍体)と診断された症例には続発症は認めなかった。その研究成果については、研究論文が Cancer science 誌(Cancer Sci. 2010 Jul;101(7):1717-21)に掲載された。また、全奇胎と部分奇胎の鑑別診断において、TSSC3 免疫染色が DNA 診断と完全に一致し極めて有用であることを、2011 年 8 月に開催された第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会で発表し高得点演題に選出された。

これらの研究の結果も踏まえ、取り扱い規約改訂の必要性が論議され、2011 年 7 月に絨毛性疾患取り扱い規約-第 3 版-が刊行された。新しい取り扱い規約には、奇胎の診断は病理診断によることが明記され、早期の胞状奇胎に対応した病理学的診断基準が述べられている。また病理学的に診断困難な症例では、TSSC 等の免疫染色や DNA 診断を行うことが望ましいと記載された。今後は新しい取り扱い規約の普及により、全奇胎と部分奇胎の正診率の向上が期待される。

我々の研究の結果からは続発症のほとんどは全奇胎由来であり、DNA 診断された部分奇胎からは続発症のリスクが低いことが示された。一方、全奇胎のうち続発症を起こすのは我々の研究でも 16%程度であり、この頻度はこれまでの報告と一致しているが、全奇胎の中で続発症を起こすリスク因子は明らかでない。今後は、続発症のリスクを予測できる臨床上有用なマーカーが求められている。

2. 研究の目的

本研究は胞状奇胎後の続発症の発症リスク因子を抽出し、臨床上有用な続発症予測マーカーを新たに同定することをその主目的とした。

1. 続発症を起こした奇胎症例と続発症なしの奇胎症例の 2 群に対し、臨床病理学的因子を比較する。

2. 続発症を起こした奇胎症例と続発症なしの奇胎症例の 2 群に対し、妊娠浸潤、転移にかかわる遺伝子異常、蛋白発現の異常を検討する。

3. 研究の方法

<新規胞状奇胎症例の DNA 診断、免疫染色>
これまで DNA 診断済の症例に加え、新規症例に対し、嚢胞化絨毛より DNA を抽出し、DNA 多型診断により、DNA 診断、TSSC3 免疫染色を行い、全奇胎、部分奇胎の診断を行った。

<胞状奇胎後続発症のリスク因子の抽出>
DNA 診断済の胞状奇胎症例のうち、続発症を

発症した群、発症しなかった群について、臨床病理学的事項を比較検討し、結果を単変量ならびに多変量解析によって評価した。

< 続発症予測マーカーの同定 >

1. 細胞増殖マーカーの免疫染色

胞状奇胎症例のうち、続発症を発症した群、発症しなかった群について、細胞増殖能の指標として用いられる Ki67 抗体を用いて免疫組織化学染色を行った。

2. 統計学的解析

免疫染色の結果を単変量ならびに多変量解析によって評価し、続発症（存続絨毛症、侵入奇胎、絨毛癌）の高リスク群のマーカーを抽出した。

4. 研究成果

研究対象とした全胞状奇胎 178 例のうち、続発症は 28 例（16%）に認められた。また全胞状奇胎の症例において、旧規約で顕微鏡的奇胎に分類される最大絨毛短径 2mm 未満の症例には続発症を認めなかったのに対し、短径 2mm 以上の群では 28 例（19%）に続発症を認め、有意に高率であった（ $p < 0.01$ ）。

雄核発生症例の囊胞化絨毛径と予後

雄核発生178例

絨毛短径	続発症あり	続発症なし
$\geq 2\text{mm}$ (150例)	28 (19%)	122 (81%)
$< 2\text{mm}$ (28例)	0 (0%)	28 (100%)
計	28例	150例

$P < 0.01$

旧規約で顕微鏡的奇胎に含まれる症例からの続発症はなし

また、単胎全奇胎からは 22 例（13%）に続発症を認めたとのに対し、胎児共存全奇胎からは 6 例（46%）に続発症を認め、有意に高率であった（ $p < 0.01$ ）。

続発症の頻度と胎児共存全奇胎

診断	続発症なし	続発症あり
単胎全奇胎 (166例)	144 (87%)	22 (13%)
胎児共存全奇胎 (13例)	7 (54%)	6 (46%)
全奇胎全体 (179例)	151 (84%)	28 (16%)

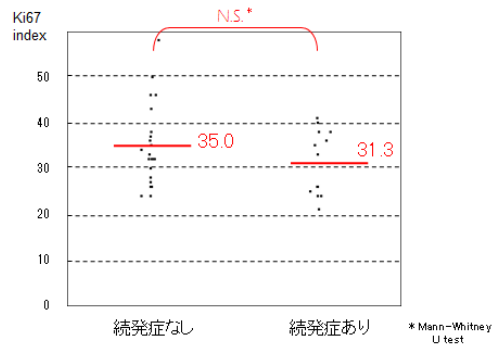
$P < 0.001^*$

hCG存続症	12 (42%)	うち胎児共存全奇胎: 1例
侵入奇胎	2 (8%)	うち胎児共存全奇胎: 0例
臨床的侵入奇胎	14 (50%)	うち胎児共存全奇胎: 5例
絨毛癌	0	
臨床的絨毛癌	0	

* Fisher's exact test

全奇胎における Ki-67 labeling index は、部分奇胎に比べ、有意に高く、両者には増殖能に差があることが確認できた。また、全奇胎において、続発症ありの群と、続発症なしの群では Ki-67 labeling index に差はなく、続発症の有無と絨毛の増殖能には関連がないと考えられた。

全奇胎における続発症の有無とKi-67 labeling index



これらの成果を 2013 年 10 月の第 31 回日本絨毛性疾患研究会で発表した。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 1 件)

兼城 英輔、和氣 徳夫 胞状奇胎の発生機構 臨床産婦人科 査読無 66(8), 2012, 618-623

〔学会発表〕(計 3 件)

1) 兼城 英輔、他 胞状奇胎の続発症リスク因子に関する検討 - 第 31 回日本絨毛性疾患研究会 2013 年 10 月 25 日 名古屋市

2) 兼城 英輔、他 化学療法抵抗性となり EMA/CO 療法に TLH を併用し寛解に至った臨床的侵入奇胎の 1 例 - 第 54 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 2014 年 9 月 11 日 鹿児島市

3) 兼城 英輔、他 化学療法抵抗性となり EMA/CO 療法に TLH を併用し寛解に至った臨床的侵入奇胎の 1 例 - 第 32 回日本絨毛性疾患研究会 2014 年 10 月 3 日 京都市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

兼城 英輔 (KANEKI EISUKE)

九州大学・九州大学病院・助教

研究者番号：90423508

研究者番号：

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：