

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：13802

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670719

研究課題名(和文) 生殖補助医療が胎盤の構造・機能の変化を介して分娩時出血量に及ぼす影響の解析

研究課題名(英文) analysis of the amount of bleeding in delivery through morphological changes at the placental basal plate in assisted reproductive technology

研究代表者

谷口 千津子 (YAGUCHI, CHIZUKO)

浜松医科大学・医学部附属病院・診療助教

研究者番号：20397425

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：ARTによる妊娠では、同年代の自然妊娠例と比し、その分娩時に多量出血を来す例が多く認められる。分娩時には胎盤基底膜板の構成要素である基底脱着膜で胎盤が子宮より剥離、娩出され、その際の出血は分娩時の総出血量に少なからず影響をおよぼす。胎盤基底膜板を組織学的に分析し、ARTと自然妊娠例の比較、ART手技による胎盤の形態学的な違いについて検討した。ホルモン負荷周期凍結胚移植による妊娠では自然妊娠と比較して基底脱着膜の菲薄化や欠損が優位に高く妊娠初期の人工的な内分泌学的環境は胎盤-子宮付着部の構造や機能を変化させる原因となり分娩時出血量の増加に影響を与えている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We conducted a stereological analysis of the morphological characteristics in the placental basal plate with or without ART procedures. Placental separation in the middle of the decidual layer commonly occurs after the delivery of neonates and is also referred to as the "separation zone". We assessed the % loss of decidua in placentas and found that it was significantly higher in the frozen thawed embryo transfer in the hormonal cycle group than in the three other groups hematoma commonly forms at the "separation zone" in the decidual layer and markedly contributes to the amount of total bleeding in deliveries we speculated that artificial endocrinological circumstances in early pregnancy, especially frozen thawed embryo transfer in the hormonal cycle group, may cause changes in the structure and/or function of the extracellular matrix in the decidual layer, as represented by the % loss of decidua, and causatively be associated with increased bleeding in deliveries.

研究分野：周産期医学 胎盤病理

キーワード：胎盤病理 胎盤基底膜板 脱着膜欠損 子宮筋癒着 生殖補助医療

1. 研究開始当初の背景

近年の生殖補助医療(ART)技術の発達に伴い高齢女性の妊娠・分娩数が上昇する一方、その分娩経過において周産期事象における有病率が上昇する可能性が指摘されている。とりわけ ART 後妊娠症例の分娩時に出血が多いとの統計結果が報告されるようになってきている。分娩時に出血量が多くなるリスク因子は妊婦年齢や分娩歴、妊娠合併症、分娩時間といった多彩な背景因子が関与していると考えられるが、この病因の解明及び予防法の確立は周産期分野で重大な課題と考えられる。しかし、その原因や病態については明らかにされておらず、したがって科学的根拠にもとづく有効な予防策は立案されていない。

近年、胎児期の臨界期に栄養環境の変化や内分泌攪乱物質などの種々の化学物質に暴露されることで、DNA メチル化などのエピジェネティクスの変化が誘導され、出生後の non-communicable diseases の発症リスク形成に影響を及ぼすという「胎児プログラミング」という理論が注目されている(Prog Biophys Mol Biol. 2011 Jul;106(1):272)。さらに、胎盤においても胎生期と同様の臨界期において栄養環境の変化や種々の化学物質への曝露により、胎盤における DNA メチル化などのエピジェネティクスの変化が誘導され、胎児発育や妊娠維持機構に重要な役割を果たすという「胎盤プログラミング説」が提唱されている(Placenta. 2013 Oct;34(10):841)。以上の様な背景を鑑み、ART 妊娠において分娩時に出血が多いという現象が単に臨床的因子によるものでなく、臨界期において行われる ART 手技とわけ人工周期の外的なステロイド剤投与などにより子宮内膜が脱落膜へ変化するプロセスにおいて不自然なエピジェネティクスも変化を誘発し、分娩時の胎盤剥離過程において細胞外マトリックスの形成不全もしくは剥離異常をきたすという「脱落膜プログラミング」仮説を着想するに至った。

2. 研究の目的

生殖補助医療(ART)の発達により女性の妊娠・出産年齢が高齢化する一方、異常分娩率の上昇・分娩時出血量の増加といった看過できない問題が報告されている。胎盤の構成成分の一つである脱落膜は母体由来の子宮内膜から妊娠初期に変化する。今回、ART の治療ことに人工周期におけるホルモン治療により、子宮内膜から脱落膜細胞への分化過程においてエピジェネティクスの変化を来し、脱落膜組織の細胞外マトリックスの構造的・機能的異常を来すことで分娩後の胎盤剥離の際に細胞間接着が疎になり胎盤娩出後の出血量が増大するという仮説を立てた。本研究では ART 治療による胎盤基底膜板の変化を解析し、安全な分娩を目指した ART 治療指針を確立する一助となることを研究目的とする。

3. 研究の方法

ヒト流産産物、胎盤、胎盤付着部脱落膜組織のサンプリング

倫理委員会の上の了承のもと ART 妊娠症例および比較対象として自然妊娠症例において、流産産物の脱落膜組織、分娩した胎盤組織、帝王切開分娩時に子宮側の胎盤付着部の脱落膜組織を収集する。

データベースによる ART 治療と分娩時出血量との解析

当院周産母子センターでは分娩に至る妊婦の情報すべて統合データベース化されて保管されている。ART 治療を受け分娩に至った妊婦の分娩時出血量と臨床的因子の解析を行う。更に組織解析が行われた症例について ART 治療の手技・使用薬剤による影響を解析する。母体背景、周産期事象、分娩様式、分娩時出血量は当院のデータベースより調査した

不妊治療経過は、当院における臨床記録の調査並びに紹介医へのアンケートを行った。

統計方法

Steel-Dwass 法(多重比較検定:ノンパラメトリック)、数量化 類(多変量解析)、項ロジスティック回帰分析を行った。

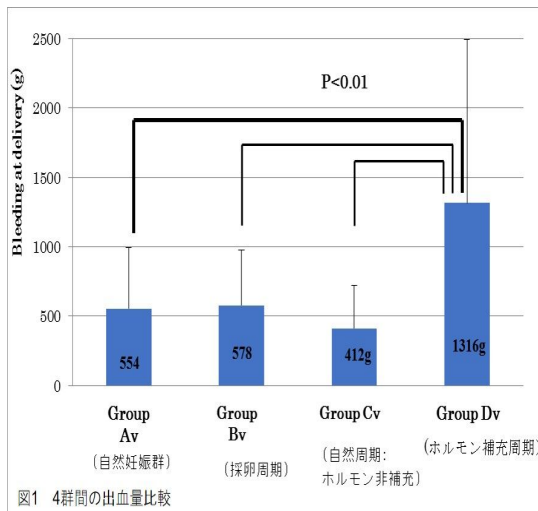
顕微鏡による形態変化の解析

光学顕微鏡による脱落膜層、基底膜板の組織学的な解析を行った。胎盤は mayhew の提唱するランダムサンプリングを行い、組織は HE 染色及び AZAN 染色を行い、基底膜板部をランダムに 20 視野デジタル撮影を行った。免疫染色として -Smooth muscle Actin(SMA)染色を行った。これら画像情報より胎盤の子宮筋癒着の有無、脱落膜層及びフィブリン層の計測を行った。

4. 研究成果

ART 治療と分娩時出血量の解析

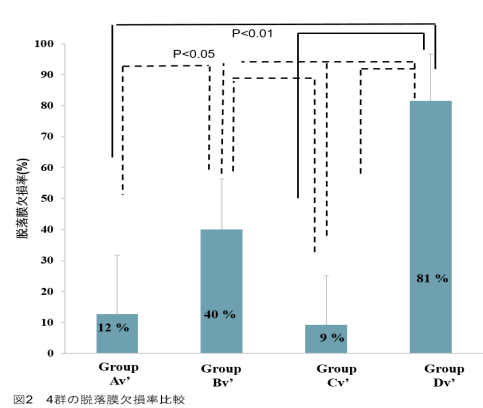
自然妊娠群(Av)・新鮮胚移植群(Bv)・凍結胚移植自然周期群(Cv)・凍結胚移植かつホルモン補充群(Dv)という4群に分け同じ年齢層を対象としたため522例について後方視的に検討を行った。分娩時出血量についてはホルモン補充凍結胚移の群が他の群に比べて有意に出血量が多い結果となった(図1)。



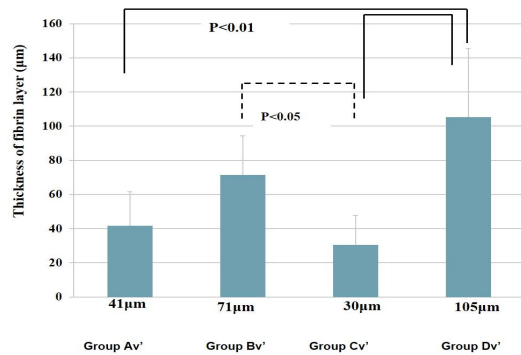
胎盤の形態変化の解析

HE 染色・AZAN 染色を行い、各症例につき任意の 20 か所、基底膜板部のデジタル撮影を行い脱落膜層・基底膜板層・その上に認められる Rohr フィブリン層を計測し脱落膜欠損率とフィブリン層の厚さを計測し各群間で比較検討した。

脱落膜欠損率ではホルモン補充凍結胚移植(Dv)は他の3群と比較して有意に欠損率が高く、次に新鮮胚移植群(Bv)が高い結果となった(図2)



基底膜板上の Rohr フィブリン沈着の厚さでも同様にホルモン補充凍結胚移植群が最も高く有意差を認めた。(図3)



SMA による免疫染色では Dv 群の 3 例にのみ基底膜板下に陽性細胞が認められ、ホルモン補充を行った凍結胚移植群で癒着胎盤のリスクが上がることを示唆された。

結論

体外受精法、特にホルモン補充による内膜調整を行った凍結胚移植妊娠は経膈分娩時に出血量を増加させるリスク因子である。その機序の一端として胎盤基底膜板の組織学的変化が関与していることが示唆される。着床前後の子宮内膜への刺激が胎盤基底膜板へ組織学的変化を及ぼしている可能性が示唆された。

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)

Nakamura Y, Yaguchi C, Itoh H, Furuta N, Tamura N : Morphologic characteristics of the placental basal plate in in vitro fertilization pregnancies: a possible association with the amount of bleeding in delivery. 査読あり
Human Pathology, 2015 Aug;46(8):1171-9.

DOI: 10.1016/j.humpath.2015.04.007

〔学会発表〕(計 3 件)

周産母子センターにおける胎盤病理検索システム構築の試み：第 22 回日本胎盤学会学術集会、H26 年 10 月 4 日、芝蘭会館：京都

胎盤病理所見と乳児期の神経発達に関する検討：第 67 回日本産科婦人科学会学術講演会、H27 年 4 月 10 日、パシフィコ横浜：横浜

胎盤病理所見と乳児発達についての検討：第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会、H28 年 4 月 23 日、東京フォーラム：東京

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1)研究代表者:

谷口千津子 (YAGUCHI Chizuko)
浜松医科大学 医学部附属病院
助教

研究者番号：20397425

(2)研究分担者:

伊東宏晃 (ITOH Hiroaki)
浜松医科大学 医学部附属病院
教授

研究者番号：70263085

古田直美(FURUTA Naomi)
浜松医科大学 医学部附属病院
助教

研究者番号：80647595

田村直顕 (TAMURA Naoaki)
浜松医科大学 医学部
助教

研究者番号：90402370

(3)連携研究者

()

研究者番号:

(4)研究協力者

()