

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11122

研究課題名(和文)ハイリスク型ヒトパピローマウイルスの先天性感染:胎児と母体の病理臨床像の解明

研究課題名(英文)Maternal and fetal infection of human papilloma virus

研究代表者

福澤 龍二 (Fukuzawa, Ryuji)

国際医療福祉大学・医学部・教授

研究者番号：40245543

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文):ヒトパピローマウイルスは、性行為によって起こる感染症であり、遺伝子型により高リスク型と低リスク型に分けられる。高リスク型は、子宮頸癌の病因として知られている。本研究では、ヒトパピローマウイルス感染による妊娠中の母体や胎児への影響について明らかにするために、原因不明の慢性胎盤炎の胎盤組織を用いて、1)ヒトパピローマウイルスの胎盤における局在、2)ヒトパピローマウイルスの遺伝子型の決定、3)慢性胎盤炎にみられる妊娠合併症との関連について調べた。原因不明の胎盤炎では、高リスク型のヒトパピローマウイルスが胎盤に感染しており、早期産、低出生体重、妊娠中毒症の発症に関連し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

ヒトパピローマウイルスは、性行為によって感染する腫瘍ウイルスとして知られている。本研究では、1)ヒトパピローマウイルスが胎盤に感染していることを明らかにした。2)その中で、高リスク型のウイルスは、早産、子宮内胎児発育不全、母体妊娠中毒症の発症に関連していることを明らかにした。以上から、ヒトパピローマウイルスの感染予防は、子宮頸癌の発症のみならず妊娠中の母体と胎児の健康にも重要であると考えられた。

研究成果の概要(英文):Human papilloma virus (HPV)infection is a sexually transmitted disease, whose genotype can be divided into high risk and low risk types. The high-risk type is known to cause cervical cancers of the uterus. The aim of this study was to examine whether or not HPVs cause chronic placentitis and whether or not HPVs affect maternal and fetal conditions during pregnancy. We examined a cohort of placental tissues diagnosed as chronic placentitis of unknown etiology to determine the localization of HPVs and their genotypes. High-risk types of HPV were detected in all of the placentae examined. In addition, those placentae were associated with premature delivery, low birth-weight, and pre-eclampsia. We concluded that high-risk HPV infection to the placenta might be involved in the genesis of chronic placentitis leading to premature birth, fetal growth restriction, and pre-eclampsia.

研究分野：人体病理学

キーワード：妊娠中毒症 ヒトパピローマウイルス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトパピローマウイルス (Human Papilloma Virus, 以下 HPV) は、性行為によって感染するがんウイルスとして知られている。HPV の遺伝子型のタイプによって高リスク型と低リスク型に分けられ、高リスク型は、子宮頸癌の病因として知られている。一方、HPV 感染の妊娠中の母体や胎児への影響についてはほとんどわかっていない。報告者は、年間 300 件を超える胎盤の病理組織診断を行ってきた。このうち約 20% に原因不明の慢性絨毛炎 (以下慢性胎盤炎) と診断する症例が含まれていた。これらの症例の中に、慢性胎盤炎と子宮頸癌との併発症例をしばしば経験し、高リスク型 HPV と慢性胎盤炎の発症に関連性が示唆された。さらに、慢性胎盤炎のその他の合併症として、胎児胎盤機能不全による胎児の早産や子宮内発育不全、母体の妊娠中毒症などの重篤な疾患との関連も示唆された。

2. 研究の目的

- (1) 原因不明の慢性胎盤炎の原因として HPV の感染の関連を明らかにする。
- (2) 胎盤に感染している HPV の遺伝子型のタイプを詳細に解析する。
- (3) HPV の感染と妊娠合併症 (早期産、子宮内胎児発育不全、妊娠中毒症) との関連について調べる。

3. 研究の方法

組織学的検索により慢性胎盤炎と診断された胎盤 (63 例) および対照として臨床的、病理組織学的に異常のない胎盤 (80 例) の組織 (ホルマリン固定後のパラフィン切片) を用いて、以下の (1) および (2) の実験を行った。

(1) HPV の胎盤組織における局在

以下の分子病理学的手法により HPV の胎盤組織における局在を解析した。

- ・ L1 HPV カプシッドタンパク抗体 (複数の高リスク型と低リスク型 HPV を検出) を用いて免疫組織染色を行った。
- ・ HPV DNA プローブ カクテル (13 種類の高リスク型を検出: HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) および HPV18 DNA 特異的プローブを用いた Chromogenic in situ hybridization 法を行った。
- ・ 高リスク型に特異的なウイルス遺伝子産物 E6/7 を用いた RNA in situ hybridization による E6/7 の発現の解析を行った。

(2) HPV 遺伝子型タイプニング

マイクロアレイ (EUROArray HPV assay) を使用し、HPV DNA を増幅し 30 種類の HPV の遺伝子型のタイプニングを行った。

(3) 慢性胎盤炎と妊娠合併症との関連

慢性胎盤炎 63 例について、在胎週数、出生体重、妊娠中毒症の有無について以下の指標を用いて調べた。

- ・ 在胎 37 週以前の出産を早産と定義した。
- ・ 出生体重は、日本小児科学会の標準偏差スコアを用いた。
- ・ 妊娠中毒症の定義は、SOMANZ guidelines (<https://www.Somanz.org>) および日本高血圧学会ガイドライン 2009 を使用した。

4 . 研究成果

(1) HPV の胎盤組織における局在

L1 HPV カプシッドタンパクは、原因不明の慢性胎盤炎全例(63/63 例)に陽性であった。胎盤の炎症部の合胞体栄養膜および絨毛の間質にL1 カプシッドタンパクの発現が見られた。引き続き行った HPV DNA プローブ カクテルによる in situ hybridization でも、HPV ゲノムは全例に陽性であり、胎盤内に HPV の核酸とタンパクの存在が確認された。すなわち胎盤に HPV が感染していることが示された。また、高リスク型に特異的なウイルス遺伝子産物 E6/7 は、慢性胎盤炎全例の合胞体栄養膜、細胞性栄養膜および絨毛の間質細胞の核に陽性であった。一方、対照群の胎盤 80 例では、L1 HPV カプシッドタンパク、HPV の DNA、高リスク型に特異的なウイルス遺伝子産物 E6/7 は、すべての症例において陰性であった (0/80 例)。

(2) HPV 遺伝子型タイピング

HPV の遺伝子型タイピングアレイにより、慢性胎盤炎の組織から全例 (63/63 例) に、高リスク型のみ、あるいは高リスク型と低リスク型の両方の HPV が検出された。このうち、高リスク型である HPV18 型が最も高頻度に検出された。この結果から、HPV18 型の組織切片上での存在 (感染) を HPV18 特異的プローブにより再度確認した。HPV 33 型、35 型は一例もなかった。

(3) 慢性胎盤炎と妊娠合併症との関連

- ・ 在胎週数 平均 34.4 週 (SD 4.4)
- ・ 出生体重 胎児体重発育標準偏差スコア -1.4 (SD 1.9)
- ・ 妊娠中毒症の合併率 31.7%

以上から慢性胎盤炎の妊娠合併症として、早期産、低出生体重児、妊娠中毒症の高頻度の発症が示された。

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 1件/うちオープンアクセス 1件）

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Reily-Bell AL, Fisher A, Harrison B, Bowie S, Ray S, Hawkes M, Wise LM, Fukuzawa R, Macaulay EC, Devenish CJ, Hung NA, Slatter TL | 4. 巻 23;9(3) |
| 2. 論文標題 Human Papillomavirus E6/E7 Expression in Preeclampsia-Affected Placentae | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Pathogens | 6. 最初と最後の頁 E239 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pathogens9030239 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 該当する |

〔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 |
|-------|-------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 仁科 範子 (Nishina Noriko) | | |
| 研究協力者 | 本間 英和 (Honma Hidekazu) | | |
| 研究協力者 | 本多 泉 (Honda Izumi) | | |