

令和元年5月13日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16831

研究課題名(和文) 胞状奇胎組織・患者間のABO血液型適合性による侵入奇胎発症リスクの予測

研究課題名(英文) Prognostic effect of ABO compatibility between patients and hydatidiform moles on the incidence of gestational trophoblastic neoplasia

研究代表者

佐藤 明日香(Sato, Asuka)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60779859

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)：本研究は、胞状奇胎組織 - 患者間のABO血液型適合性と、続発症(侵入奇胎)発症リスクの関連を検討することを目的として行った。129例の奇胎組織と患者血液を用い、リアルタイムPCRを用いた高解像度融解曲線分析によってABO血液型の遺伝子型を同定した。患者血液型による続発症発生率はAB型>A型・B型>O型の順で高い傾向にあった。奇胎組織・患者間のABO血液型適合性は、73%が適合、26%が不適合であったが、適合性によって続発症の発生率は有意差を認めなかった。胞状奇胎患者のABO血液型は続発症と関連する傾向にあるが、その機序として血液型不適合による免疫学的拒絶反応は直接関連していないことが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胞状奇胎後は、全胞状奇胎で約15%、部分胞状奇胎で約1～2%の症例で続発症(侵入奇胎)を発症する。侵入奇胎になる患者を予測できれば、奇胎後経過観察の個別化が可能となり、低リスク患者の早期妊娠許可などのメリットが考えられる。本研究により、患者のABO血液型と続発症発生率が関連する傾向が確認された。また、本研究は胞状奇胎組織の血液型を調べた初めての研究であり、ABO血液型と侵入奇胎発症との関連が免疫学的機序によるものではないことが初めて示された。これをふまえて更なる病態解明の進展が期待される。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to evaluate the prognostic effect of ABO compatibility between hydatidiform mole and patients on the incidence of gestational trophoblastic neoplasia (GTN). We determined ABO blood type of molar tissue and patient serum in 129 cases of androgenetic complete hydatidiform mole by high resolution melting analysis using real-time PCR. The incidence of GTN was highest in type AB patients (36.4%) and lowest in type O patients (10.8%). Patients with A and B antigens tended to have higher risk of GTN ($p = 0.062$, Cochran-Armitage trend test). ABO blood types of molar tissue and patient serum were compatible in 95 patients (74%) and incompatible in 34 patients (26%). There was no significant difference in the incidence of GTN according to the ABO compatibility. This study revealed that ABO blood type of molar patients tended to associate with the occurrence of GTN, although the immunological rejection did not play an important role in this association.

研究分野：絨毛性疾患

キーワード：胞状奇胎 血液型不適合 ABO血液型 侵入奇胎

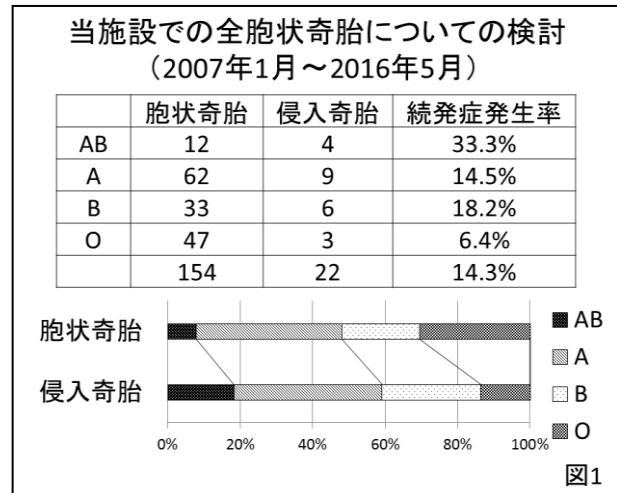
様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

胞状奇胎は、絨毛細胞の過剰増殖を呈する異常妊娠であり、全胞状奇胎後には20%の患者で侵入奇胎を発症する。侵入奇胎は、子宮内容除去術後に奇胎絨毛細胞が患者体内で生着・増殖するもので、肺転移や子宮筋層浸潤・転移をきたす。奇胎絨毛組織は妊娠組織由来であるため、患者にとって遺伝学的に非自己であるが、侵入奇胎患者の体内では存続できる。このため、侵入奇胎発症例では、免疫学的な拒絶を回避する機構が存在すると考えられる。

当施設で治療を行った154例の雄核発生奇胎（全胞状奇胎）について検討したところ、患者の血液型により、侵入奇胎の発症率に差があった。O型の患者では侵入奇胎発症率が低く、AB型の患者では、発症率が高かった。（図1）

そこで本研究では、侵入奇胎発症を規定する要因として、ABO抗原に対する免疫反応に着目した。ヒトでは自己と異なるABO抗原に対して自然抗体を持っている。抗A抗体・抗B抗体を有するO型患者で侵入奇胎発症率が低く、抗A抗体・抗B抗体ともに持たないAB型患者で侵入奇胎発症率が高いこと、A型患者・B型患者ではその中間の発症率であることから、奇胎組織ABO型と患者ABO型の適合・不適合が侵入奇胎の発症を規定していると考えた。



2. 研究の目的

本研究は、「奇胎組織—患者間のABO血液型適合性が侵入奇胎発症を規定している」との仮説の検証を目的とする。ABO血液型不適合による拒絶反応が侵入奇胎発症を妨げるのであれば、奇胎絨毛組織ABO血液型と患者血液型の比較によって侵入奇胎発症患者を予測できる可能性がある。侵入奇胎発症患者を奇胎組織ABO型判定で予測できるようになると、胞状奇胎患者のフォローアップを個別化できると考えられる。これにより低リスク患者に対して早期の妊娠許可をできる可能性があり、昨今の妊娠年齢の高年齢化状況をふまえると大きなメリットになると考えられる。また、その他の侵入奇胎発症関連因子の抽出・侵入奇胎発症メカニズムの解明にもつながることが期待される。

3. 研究の方法

血液型は、日常臨床では、血球・血漿を用いた赤血球凝集反応（表試験・裏試験）により判定される。一方、遺伝子レベルでは、A抗原・B抗原の発現は、第9番染色体長腕のABO遺伝子のアリルの組合せで決定されることが明らかにされている（Yamamoto F et al. Nature 1990）。対立アリルであるA,B,Oアリルの違いは、数カ所のsingle nucleotide polymorphism (SNP) で決まっている。奇胎絨毛組織の血液型を遺伝学的に決定し、患者血液型と比べることで、本仮説を検証した。

(1) 2007年から2016年に当施設でDNA診断（short tandem repeat多型解析）を行った胞状奇胎のうち、遺伝学的に雄核発生と確認された全胞状奇胎129例を対象とした。胞状奇胎組織と患者血液のゲノムDNAから、genotypingによりABO式血液型の同定を行った。ABO式血液型の同定には、リアルタイムPCRを応用した高解像度融解曲線分析（high resolution melting (HRM) analysis）を用いた。すでに表試験裏試験で判定されている患者血液型とHRM法によるgenotyping血液型を比較して、genotyping法のvalidationを行った。

(2) 奇胎組織ABO型と患者血液のABO血液型を比較し、症例ごとにABO適合・不適合の分類を行った。適合・不適合ごとに、寛解・侵入奇胎の症例数を集計し統計学的に解析した。特に、不適合で侵入奇胎になる症例があるかないか検証した。

(3) 奇胎組織—患者間のABO血液型不適合症例から、続発症を発症した4例と、自然寛解に至った2例について、抗体価測定を行った。患者血清中の抗A抗体価、抗B抗体価をIgGクルーム法で調べ、続発症発生との関連について検討した。

4. 研究成果

(1) 全胞状奇胎患者のABO血液型

患者のABO血液型 genotype は、AB 11例(8.5%)、AA 14例(10.8%)、AO 40例(31.0%)、BB 3

例(2.3%)、B0 24例(18.6%)、00 37例(28.7%)であり、これらが血清型と矛盾のないことを確認した。血液型の分布は、日本人における血液型分布と一致していた。(表1)

患者血液型別の侵入奇胎発症率は、A型 14.8%、B型 22.2%、AB型 36.4%、O型 10.8%であった。A型抗原・B型抗原を有する患者で侵入奇胎の発症率が高い傾向にあった (p=0.062、Cochran-Armitage 傾向検定)。

表1. 全胎状奇胎患者の ABO 血液型分布と続発症発生率

血清型	AB	A		B		0	未検	計
Genotype	AB	AA	A0	BB	B0	00	00	
N	11	14	40	3	24	35	2	129
続発症	4 (36.4%)	2 (14.3%)	6 (15.0%)	1 (33.3%)	5 (20.8%)	4 (10.8%)		22 (17.1%)
		8 (14.8%)		6 (22.2%)				

(2) 胎状奇胎組織の ABO 血液型

胎状奇胎組織の ABO 血液型 genotype は、AB 0例、AA 45例(34.9%)、A0 5例(3.9%)、BB 17例(13.2%)、B0 1例(0.8%)、00 61例(47.3%)であった。ヘテロ接合体が少ない理由は、雄核発生奇胎の約 9割がホモ接合体(1精子受精から成る全胎状奇胎)であるためである。本研究の胎状奇胎組織 ABO 型の分布は、日本人のアレル分布から雄核発生奇胎がホモ接合 90%、ヘテロ奇胎 10%であるとして計算した割合と一致していた。

胎状奇胎組織 ABO 型 genotype 別の続発症発生率は、AA 17.8%、A0 0% (n=5)、BB 17.7%、B0 100% (n=1)、00 16.4%で、有意差を認めなかった。

表2. 全胎状奇胎組織の ABO 血液型分布と続発症発生率

Genotype	AB	AA	A0	BB	B0	00	計
N	0	45	5	17	1	61	129
続発症	0	8 (17.8%)	0 (0%)	3 (17.7%)	1 (100%)	10 (16.4%)	22 (17.1%)

(3) 奇胎組織—患者間の ABO 血液型適合性と侵入奇胎発症率

胎状奇胎患者と奇胎組織との ABO 血液型適合性を、表3に従って適合・不適合に分類した。129例中、95例(73.6%)が適合、34例(26.4%)が不適合であった。適合・不適合別の続発症発生率は、適合 19.0%、不適合 11.8%で、有意差を認めなかった (p=0.251、Fisher 片側検定)。

表3. 患者血液型と奇胎組織血液型による適合・不適合の分類

患者血液型		AB型	A型	B型	O型
患者保有抗体		なし	抗B抗体	抗A抗体	抗A抗体 抗B抗体
奇胎組織血液型(genotype)	AB型(AB)	適合	不適合	不適合	不適合
	A型(AA/A0)	適合	適合	不適合	不適合
	B型(BB/B0)	適合	不適合	適合	不適合
	O型(00)	適合	適合	適合	適合

表4. 奇胎組織—患者間の ABO 血液型適合性による続発症発生率

	寛解	続発症	計
適合	77	18 (19.0%)	95
不適合	30	4 (11.8%)	34
	107	22	129

(4) 抗体価の検討

ABO 抗原に対する抗体価は、2倍以下から 1024倍までばらつきを認めた。続発症例の中に抗体価が 1024倍と高値の症例が含まれ、自然寛解症例でも抗体価 2倍以下の症例があった。抗体価と続発症有無については関連を認めなかった。(表5)

表 5. ABO 血液型不適合症例の抗体価

	転帰	患者血液型	奇胎血液型	測定抗体	抗体価
1	続発症	O0	BB	抗 B 抗体	256 倍
2	続発症	O0	AA	抗 A 抗体	1024 倍
3	続発症	B0	AA	抗 A 抗体	32 倍
4	続発症	B0	AA	抗 A 抗体	2 倍以下
5	寛解	B0	AA	抗 A 抗体	2 倍以下
6	寛解	O0	AA	抗 A 抗体	256 倍

(5) 研究成果のまとめと今後の展望

本研究では、患者血液型別の続発症発生率は、A 型抗原・B 型抗原を有する患者で侵入奇胎の発症率が高い傾向にあることが確認された。しかしながら、胞状奇胎組織—患者間の ABO 血液型適合性と続発症発生率には相関を認めなかった。本研究は、胞状奇胎組織の血液型について検討した初めての研究であり、侵入奇胎の発症と ABO 血液型適合性が直接的な関連がないことが初めて示された。

ABO 血液型は、胃癌や膵臓癌などの悪性疾患や、静脈血栓症、心筋梗塞などの様々な疾患との関連が指摘されている。機序として、特定の糖鎖抗原が細菌感染に関連することや、ABO 遺伝子座の中の SNP が血液凝固因子と関連していることなどが挙げられている。また、細胞の接着や浸潤に関わる因子の量的形質遺伝子座が ABO 遺伝子にあるとも報告されている。ABO 血液型別の侵入奇胎発症率の差が免疫学的機序によるものではないとすると、ABO 血液型を決定している SNP と連鎖不平衡の関係にある因子が侵入奇胎発症に関係している可能性が考えられる。新たな視点からの関連性検討により、侵入奇胎発症の機序が解明されることが期待できる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

- ①Usui H, Qu J, Sato A, Pan Z, Mitsuhashi A, Matsui H, Shozu M. Gestational Trophoblastic Neoplasia From Genetically Confirmed Hydatidiform Moles: Prospective Observational Cohort Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Nov;28(9):1772-1780. doi: 10.1097/IGC.0000000000001374. 査読有
- ②佐藤 明日香、碓井 宏和、生水 真紀夫、診療 胞状奇胎自然寛解後の妊娠予後、産婦人科の実際、査読有、67 巻 8 号、2018. 8、p895-900
- ③Usui H, Sato A, Okayama J, Suzuki Y, Omoto A, Shozu M. Removal of retained products of conception showing marked vascularity without uterine artery embolization: Two case reports. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Aug;44(8):1482-1486. doi: 10.1111/jog.13678. 査読有
- ④Pan Z, Usui H, Sato A, Shozu M. Complete hydatidiform moles are composed of paternal chromosomes and maternal mitochondria. *Mitochondrial DNA A DNA Mapp Seq Anal*. 2018 Aug;29(6):943-950. doi: 10.1080/24701394.2017.1389916. 査読有

[学会発表] (計 8 件)

- ①Asuka Sato, Dilatation and evacuation for retained products of conception with hypervascularity without uterine artery embolization. 第 24 回国際胎盤学会 (International Federation of Placenta Associations) 2018 年 9 月
- ②佐藤 明日香、血流を伴う妊娠組織遺残に対する子宮内容除去術の治療成績、第 54 回日本周産期・新生児医学会学術集会、2018 年 7 月
- ③Asuka Sato, Prognostic effect of ABO blood groups in patients with androgenetic complete hydatidiform moles. 第 70 回日本産科婦人科学会学術講演会、2018 年 5 月
- ④佐藤 明日香、胞状奇胎自然寛解後の妊娠転帰、第 62 回日本生殖医学会学術講演会・総会、2017 年 11 月
- ⑤佐藤 明日香、胞状奇胎自然寛解後の妊娠転帰、第 35 回絨毛性疾患研究会、2017 年 11 月
- ⑥Asuka Sato, Effect of routine second curettage for complete hydatidiform moles on the incidence of gestational trophoblastic neoplasia. XIX World Congress Gestational Trophoblastic Diseases, 2017 年 9 月
- ⑦佐藤 明日香、胞状奇胎除去術の方法 (鉗子/吸引) に関する後方視的検討、第 59 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会、2017 年 7 月
- ⑧佐藤 明日香、全胞状奇胎に対する選択的再掻爬による管理は続発症発生率を上昇させない、第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会、2017 年 4 月

6. 研究組織

- (1) 研究分担者 なし
- (2) 研究協力者 なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。