

## 総括研究報告書

課題番号：29-33

課題名：合併症妊娠の胎盤を用いた免疫学的妊娠維持機構の解明

主任研究者名 小澤 伸晃

国立成育医療研究センター

周産期・母性診療センター 医長

(研究成果の要約) 本研究においては、胎盤異常所見を呈した症例(妊娠高血圧腎症や絨毛羊膜炎、慢性絨毛炎、絨毛間腔炎など)に対して、その病理学的特徴や免疫染色による免疫学的特性を明らかにし、胎児発育不全や胎児死亡、妊娠高血圧腎症などの産科合併症に関する臨床情報とともに総合的に評価した。各病態において、特徴的な病理所見(炎症細胞浸潤、フィブリン沈着など)や HLA-G 抗原陽性細胞の発現などについて知見が得られ、今後の産科合併症の免疫学的病態メカニズムの解明につながると考えられた。

### 1. 研究目的

自然流死産、子宮内胎児発育不全、妊娠高血圧腎症などの産科合併症の原因は未だ明らかとはなっていないが、着床後に胎児抗原に対して生じる母体免疫応答は、その後の子宮内免疫寛容状態を維持するだけでなく、胎盤発育や胎盤循環系の構築に重要な役割を担っており、その異常は各種産科合併症の発症と関連することが示唆されている。例えば、現在絨毛外トロフォブラストなど中間型絨毛細胞で発現される HLA-G 抗原は、母児免疫や胎盤発育に重要な役割を担う NK 細胞やマクロファージ、T 細胞を制御することが分かっており<sup>1)</sup>、臓器移植と同様に HLA-G 抗原は妊娠維持の鍵を握っている。HLA-G 抗原の発現低下は、流死産、妊娠高血圧腎症、胎児発育不全などの産科合併症の発症に関与する可能性が指摘されている<sup>1)</sup>。ただ実際の胎盤標本で各種産科病態における HLA-G 抗原や免疫担当細胞の動態を詳細に検討している報告は極めて少なく、中間型絨毛細胞の発生や詳細な役割に関してはほとんど明らかとはなっていない<sup>2)</sup>。また、絨毛羊膜炎、慢性絨毛炎、絨毛間腔炎などは炎症細胞がその病態の発生に寄与しているが、その詳細は必ずしも明らかではない。

本研究では、胎盤病理で異常所見が認められた症例や産科合併症を呈した症例の胎盤検体に対して免疫学的検索を行い、その免疫学的病態や病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。

### 2. 研究組織

研究者 小澤伸晃

所属施設 国立成育医療研究センター

### 3. 研究成果

今回は胎盤病理で異常所見を有する症例の胎盤(絨毛)組織に対して、免疫染色を行い(抗 HLA-G 抗体、抗フィブリンノーゲン抗体、抗コラーゲンIV抗体など)、臨床所見ならびに既知の病理/免疫染色結果と合わせてその病態を評価した

症例全体を通して、HLA-G は脱落膜に多くの陽性細胞を認め、絨毛の一部にも陽性所見を認め、中間型絨毛細胞と考えられた。そして病理所見によりその陽性所見に差が認められる可能性も考えられた。またフィブリン沈着部位では、抗フィブリンノーゲン抗体もしくは抗コラーゲンIV抗体が陽性となった。フィブリン沈着は Maternal floor infarction 症例では顕著であったが、他の多くの症例でも軽度～中等度に認められる部位は存在し

た。

今回は症例数や免疫染色に用いた抗体は限られており、その全容を解明することは困難であったが、慢性絨毛炎、絨毛間腔炎での特徴的な炎症細胞の発現など今後の病理学的解析の可能性を導く結果が得られた。また HLA-G 発現やフィブリンの沈着はほとんどの症例で観察されたが、病態ごとにその発現が異なる可能性もあり、症例の蓄積と定量的な比較により、妊娠合併症の発症メカニズムや新たな治療法の発見につながる可能性も考えられた。

#### 4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究に関しては、すでに施設倫理委員会の承認を得ている（国立成育医療研究センター 受付番号：1012、課題名：合併症妊娠の胎盤を用いた免疫学的妊娠維持機構の解明）。対象症例に対しては、出産あるいは流死産後に妊婦本人に説明書にしたがって本研究について説明し、同意を取得している。すでに妊娠が終了し病理検査が行われている症例に対しては、可能な限り本人の書面での承諾を試みるが、困難な場合は病理室で保存されている残余検体の本研究への使用の承諾に関して封書で連絡をとり確認している。また病理検査室で作成された病理スライド切片は名前などの情報を除去して免疫染色を施行し、診療情報や病理検査結果・免疫染色結果などを記載したファイル等は、外部と遮断された電子媒体に保管した。