

常位胎盤早期剥離胎盤におけるアポトーシスの関与について

Apoptosis as a cause of placental abruption

奈良医大産婦人科

斎藤 滋、梅影秀史、森川 肇

Department of obstetrics and gynecology, Nara Medical University

Shigeru SAITO, Hideaki UMEKAGE, Hajime MORIKAWA

〔緒言〕常位胎盤早期剥離（早剥）は母児共に予後不良となる疾患であり、産科臨床の中でその病因や病態の解明が望まれている。早剥に関連する因子として母体高血圧、妊娠中毒症、双胎、PROM、絨毛羊膜炎、喫煙、薬物中毒などが知られている¹⁾。本要因の中で、妊娠中毒症、PROM、絨毛羊膜炎などでは免疫系が活性化されており、早剥と免疫系の関与が示唆される。最近、免疫系細胞のアポトーシス機構がFas/Fas ligandを介した系により引き起こされることが明らかとなった²⁾。早剥では臨床経過が極めて早く、かつ免疫系細胞との関与も考えられることより、①早剥胎盤ではアポトーシスが関与しているのか②もしそうであればFas/Fas ligand系が関与しているのかにつき検討を加えた。

〔対象〕妊娠22週～32週の6例の早剥症例を対象とした。6例中2例が死産で2例に重度胎児仮死を認めた。絨毛羊膜炎は3例に、重症妊娠中毒症を2例に認めた。

〔方法〕①6例の早剥例、5例の正常例の胎盤のパラフィン切片を作製し、TUNEL法にてアポトーシスの有無を検索した。②新鮮胎盤より凍結切片を作製し、FasとFas ligandのmRNA発現をin situ hybridization (ISH)法にて検討した。③胎盤細胞株tPA30-1細胞を菌体成分であるLPSとSACの共存下に培養後、flow cytometryにて

Fas抗原の発現を検索した。

〔成績と考察〕1)早剥胎盤および正常妊娠末期胎盤におけるアポトーシスの有無

図1に示す如く、13～15番の正常末期胎盤ではDNAラダーを認めなかった。1～12番は早剥症例胎盤で奇数が非剥離部、偶数が剥離部胎盤である。剥離部では180bpの整数倍のアポトーシスに特徴的なDNAラダーが観察されたが、非剥離部ではDNAラダーが確認できなかった。



図1. 早剥胎盤、正常胎盤ゲノムDNAの電気泳動パターン

そこでTUNEL法にてアポトーシスの局在を観察すると、図2に示す如く剥離部近傍のsyncytiotrophoblast (S) のみに陽性所見が観察され、胎盤間質細胞のアポトーシスは認められなかった。また剥離部より遠位側でのアポトーシスの所見は認められなかった。

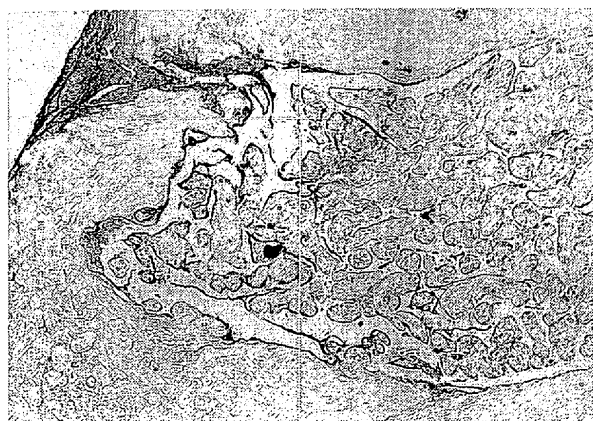


図2. TUNEL 法による早剥胎盤のアポトーシスの局在

早剥の病変部のS細胞のみにアポトーシスが起こることは、アポトーシスが早剥の病因であるのか、結果であるのかが問題点となる。経膈分娩で剝離した胎盤にアポトーシスを認めないこと、正常末期胎盤を放置しておくこととネクローシスが進行すること、早剥胎盤の病変部のみにアポトーシスが生じていることなどからアポトーシスが早剥の病因であると考えたい。

2) 早剥胎盤、正常末期胎盤におけるFas 抗原、Fas mRNA, Fas ligand mRNA の発現

正常末期胎盤のFas 抗原の発現は認めなかったが、早剥病変部胎盤のS細胞には強いFas 抗原の発現を認めた。ISH 法でも同様にFas mRNA は早剥部胎盤のS細胞に一致して強陽性となったが、間質でのFas mRNA発現は認めなかった

(図3B)。Fas ligand mRNA は早剥病変部胎盤の間質細胞に強く発現していたが、S細胞での発現は認めなかった(図3D)。また、control probe として用いたsense Fas RNA probe(図3A)、sense Fas ligand RNA probe(図3C)では全く陽性所見を認めなかった。つまり、アポトーシスをおこすレセプターであるFas がS細胞に発現し、そのリガンドFas ligand が間質から産生された結果、S細胞がアポトーシスに陥ったと推察される。

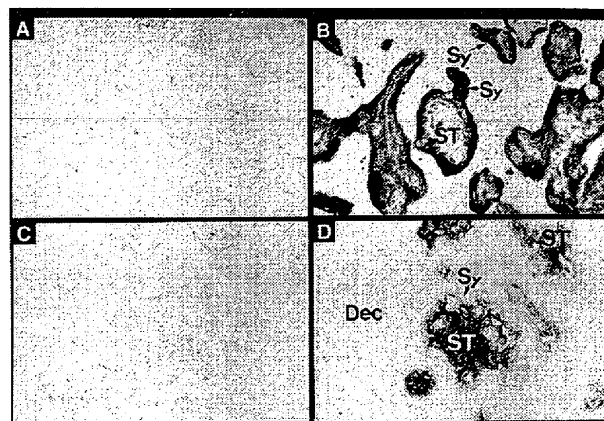


図3. ISH 法による早剥胎盤におけるFas, Fas ligand mRNA の局在

3) LPS, SAC刺激によるtPA30-1細胞上のFas 抗原の発現の変化

培地のみで培養するとtPA30-1細胞上のFas 抗原発現は極めて軽微であるが、LPS 添加、SAC 添加によりFas 抗原の発現はそれぞれ5 倍に増強した。

[まとめ] 今回早剥にアポトーシスが関与することが明らかとなったが、その機序としてFas/Fas ligandが関与していることが示唆された。またin vitroの感染モデルで絨毛細胞上のFas 抗原の発現増強も認められた。感染時には脱落膜T細胞が活性化されてFas ligandを産生することも十分に考えられ、胎盤間質細胞からのFas ligandと協同的に作用し、S細胞のアポトーシスを引き起こしている可能性も考えられる。

[参考論文]

- 1) Morgan MA, Berkowits KM, et al. Am. J. Obstet. Gynecol. (1994) 170:1595-1599.
- 2) Nagata S and Golstein P Science(1995) 267:1449-1456.