



Expression of fas/fas-ligand, bcl-2 protein and apoptosis in extravillous trophoblast along invasion to the decidua in human term placenta

村越, 誉

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2003-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲2833

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1002833>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 1 1 9 】

氏 名 ・(本 籍) 村越 誉 (静岡県)

博士の専攻分野の名称 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博い第1514号

学位授与の 要 件 学位規則第4条第1項該当

学位授与の 日 付 平成15年3月31日

【 学位論文題目 】

Expression of Fas/Fas-Ligand, Bcl-2 Protein and Apoptosis in
Extravillous Trophoblast along Invasion to the Decidua in Human Term
Placenta

(ヒト正常末期胎盤での母体脱落膜侵入に伴う絨毛外栄養膜細胞における
Fas/Fas-Ligand、Bcl-2 蛋白ならびにアポトーシス発現の検討)

審 査 委 員

主 査 教 授 丸尾 猛

 教 授 中村 肇

 教 授 尾原 秀史

1 【目的】絨毛細胞には、絨毛上皮を形成する絨毛性
2 栄養膜細胞の細胞性栄養膜細胞と合胞体栄養膜細胞、
3 母体脱落膜へ侵入する絨毛外栄養膜細胞 (extravillous
4 trophoblast ; EVT) の3種類がある。EVT は子宮脱落
5 膜へと侵入し強固な接着を形成するとともに、脱落
6 膜血管に侵入し母体血の絨毛間腔への流入に関わる
7 と推察されているが、その詳細は十分に解明されて
8 いない。そこで我々は、ヒト正常末期胎盤組織にお
9 ける EVT の脱落膜への侵入とアポトーシスとの関わ
10 りを調べるため、ヒト正常末期胎盤組織を用いて、
11 EVT の脱落膜への侵入に伴うアポトーシスならびに
12 アポトーシス関連因子である Fas/Fas Ligand、Bcl-2
13 蛋白発現態度を検討した。

14 【方法】インフォームドコンセントを得て正常末期
15 胎盤 (37~38 週) の母体付着部を採取した。得られ
16 た組織切片を用いて EVT におけるアポトーシス発現
17 を電子顕微鏡下に観察後、in situ DNA 3'-end labeling
18 法により EVT のアポトーシス陽性率を検討した。ま
19 た、Fas/Fas Ligand と Bcl-2 蛋白発現は ABA 法で免
20 疫組織学的に検討した。Kaufmann らの提唱に基づい
21 て、EVT は脱落膜浅層に存在する proliferative
22 phenotype EVT と脱落膜深層に存在する invasive
23 phenotype EVT に分類した。また、EVT の同定は、
24 サイトケラチンと hPL 発現を免疫組織学的に検討す

1 ることにより行った。

2 【成績】EVT におけるサイトケラチン発現は脱落膜
3 全層に観察され、hPL 発現は invasive phenotype EVT
4 にのみ認められた。電子顕微鏡下に EVT におけるア
5 ポトーシス小体が散見され、EVT でのアポトーシス
6 が確認された。in situ DNA 3'-end labeling 法による
7 EVT のアポトーシス陽性率は、proliferative phenotype
8 EVT に比し、invasive phenotype EVT で有意に高かつ
9 た。EVT の脱落膜への侵入に伴う Fas/Fas Ligand の
10 発現レベルは、proliferative phenotype EVT に比して
11 invasive phenotype EVT で増強することを認めた。一
12 方、Bcl-2 蛋白の発現レベルは、Fas/Fas Ligand の発
13 現レベルと対照的に proliferative phenotype EVT に比
14 してinvasive phenotype EVTで減弱することを認めた。

15 【結論】絨毛外栄養膜細胞 (extravillous trophoblast ;
16 EVT) は付着絨毛の先端にある cell column を構成す
17 る stem cell から分化し、母体脱落膜内さらには子宮
18 筋層まで侵入する。この EVT の母体脱落膜への浸潤
19 は悪性腫瘍細胞の浸潤過程と酷似するが、その浸潤
20 能は厳密に制御されている。この EVT の脱落膜への
21 侵入の制御機構の一端を明らかにするために、正常
22 末期胎盤 EVT の脱落膜への侵入に伴うアポトーシス
23 ならびにアポトーシス関連因子発現態度を検討した。
24 EVT でのアポトーシス陽性率は、脱落膜浅層に存在

1 する proliferative phenotype EVT に比し、脱落膜深層
2 に存在する invasive phenotype EVT で有意に高かった。
3 EVT の脱落膜への侵入に伴う Fas/Fas Ligand の発現
4 レベルは、proliferative phenotype EVT に比して invasive
5 phenotype EVT で増強し、Bcl-2 蛋白の発現レベルは、
6 proliferative phenotype EVT に比して invasive phenotype
7 EVT で減弱することを認めた。過去に EVT における
8 アポトーシス発現に関しての報告は極めて少なく、
9 特に EVT でのアポトーシス発現と EVT の脱落膜へ
10 の侵入機転との関連についての報告は皆無である。
11 また、EVT の脱落膜侵入に伴う、アポトーシス誘導
12 因子と考えられる Fas/Fas Ligand、アポトーシス抑制
13 因子と考えられる Bcl-2 蛋白発現態度に関する報告
14 もみられない。proliferative phenotype EVT では Bcl-2
15 蛋白発現によるアポトーシス抑制機構が存在し、ま
16 た EVT の脱落膜深層への侵入とともに Fas/Fas Ligand
17 発現を介してアポトーシスが誘導されることが推察
18 された。これらのことから、脱落膜深層に存在する
19 invasive phenotype EVT における高頻度なアポトーシ
20 ス発現が、EVT の母体脱落膜への侵入を制御してお
21 り、その調節にアポトーシス関連因子である Fas/Fas
22 Ligand、Bcl-2 蛋白発現が関与していると考えられた。
23

神戸大学大学院医学系研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲第 1512 号	氏名	村越 誉
論文題目	Expression of Fas/Fas-Ligand, Bcl-2 Protein and Apoptosis in Extravillous Trophoblast along Invasion to the Decidua in Human Term Placenta ヒト正常末期胎盤での母体脱落膜侵入に伴う 絨毛外栄養膜細胞におけるFas/Fas-Ligand, Bcl-2蛋白ならびにアポトーシス発現の検討		
審査委員	主 査 丸 尾 猛 副 査 中 和 肇 副 査 尾 島 高 史		
審査終了日	平成 15 年 3 月 3 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

絨毛細胞には、絨毛上皮を形成する絨毛性栄養膜細胞の細胞性栄養膜細胞と合胞体栄養膜細胞、母体脱落膜へ侵入する絨毛外栄養膜細胞 (extravillous trophoblast ; EVT) の3種類がある。EVTは子宮脱落膜へと侵入し強固な接着を形成するとともに、脱落膜血管に侵入し母体血の絨毛間腔への流入に関わると推察されているが、その詳細は十分に解明されていない。そこで本研究では、ヒト正常末期胎盤組織における EVT の脱落膜への侵入とアポトーシスとの関わりを調べるため、ヒト正常末期胎盤組織を用いて、EVT の脱落膜への侵入に伴うアポトーシスならびにアポトーシス関連因子である Fas/Fas Ligand、Bcl-2 蛋白発現態度を検討した。

インフォームドコンセントを得て正常末期胎盤 (37~38 週) の母体付着部を採取した。得られた組織切片を用いて EVT におけるアポトーシス発現を電子顕微鏡下に観察後、in situ DNA 3'-end labeling 法により EVT のアポトーシス陽性率を検討した。また、Fas/Fas Ligand と Bcl-2 蛋白発現は ABA 法で免疫組織学的に検討した。Kaufmann らの提唱に基づいて、EVT は脱落膜浅層に存在する proliferative phenotype EVT と脱落膜深層に存在する invasive phenotype EVT に分類した。また、EVT の同定は、サイトケラチンと hPL 発現を免疫組織学的に検討することにより行った。

EVT におけるサイトケラチン発現は脱落膜全層に観察され、hPL 発現は invasive phenotype EVT にのみ認められた。電子顕微鏡下に EVT におけるアポトーシス小体が散見され、EVT でのアポトーシスが確認された。in situ DNA 3'-end labeling 法による EVT のアポトーシス陽性率は、proliferative phenotype EVT に比し、invasive phenotype EVT で有意に高かった。EVT の脱落膜への侵入に伴う Fas/Fas Ligand の発現レベルは、proliferative phenotype EVT に比して invasive phenotype EVT で増強することを認めた。一方、Bcl-2 蛋白の発現レベルは、Fas/Fas Ligand の発現レベルと対照的に proliferative phenotype EVT に比して invasive phenotype EVT で減弱することを認めた。

過去に EVT におけるアポトーシス発現に関しての報告は極めて少なく、特に EVT でのアポトーシス発現と EVT の脱落膜への侵入機転との関連についての報告は皆無である。また、EVT の脱落膜侵入に伴う、アポトーシス誘導因子と考えられる Fas/Fas Ligand、アポトーシス抑制因子と考えられる Bcl-2 蛋白発現態度に関する報告もみられない。proliferative phenotype EVT では Bcl-2 蛋白発現によるアポトーシス抑制機構が存在し、また EVT の脱落膜深層への侵入とともに Fas/Fas Ligand 発現を介してアポトーシスが誘導されることが推察された。これらのことから、脱落膜深層に存在する invasive phenotype EVT における高頻度なアポトーシス発現が、EVT の母体脱落膜への侵入を制御しており、その調節にアポトーシス関連因子である Fas/Fas Ligand、Bcl-2 蛋白発現が関与していると考えられた。

本研究は、絨毛外栄養膜細胞 (extravillous trophoblast) の母体脱落膜への侵入機構について、そのアポトーシス発現調節を Fas/Fas ligand と Bcl-2 蛋白発現態度から明らかにしようとしたものであり、従来知られていなかった extravillous trophoblast の母体脱落膜への侵入機構解明につながる価値ある集積であると認める。よって、本研究は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。