

(最終講義) 胎盤の病理のトピックス

メタデータ	言語: ja 出版者: 公開日: 2019-04-10 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 藤林, 真理子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00032160

最終講義

胎盤の病理のトピックス

東京女子医科大学東医療センター病理診断科

フジバヤシ マリコ
藤林 真理子

(受理 平成30年10月19日)

Final Lecture

Some Topics for the Placental Pathology

Mariko FUJIBAYASHI

Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

Recent studies have elucidated the pathophysiology of the common placental disorders. It is believed that gestational hypertension, also known as preeclampsia, is a two-stage disease. Inadequate migration of the trophoblasts induces defective remodeling of the uterine spiral arteries. The poorly perfused and re-perfused placenta (Stage 1) produces antiangiogenic factors that cause maternal endothelial dysfunction (Stage 2). It has been hypothesized that a lack of fetomaternal immune tolerance leads to insufficient trophoblastic differentiation.

Another placental disorder is chronic villitis or villitis of unknown etiology. The diagnosis of severe chronic villitis is important to the clinician because it causes intrauterine growth restriction, fetal death, and neonatal neurological impairment. These lesions could be of immune origin. It has been reported that the pathogenesis of chronic placentitis is the maternal anti-fetal cellular and antibody-mediated rejection.

Disorders of gestational immune tolerance underlie these two placental disorders.

Key Words: preeclampsia, trophoblastic differentiation, chronic villitis, rejection, immune tolerance

緒 言

主に診断病理医として全臓器の診断に携わりながら、胎盤の研究と診断に特別な興味を持って関わってきた35年を振り返り、胎盤研究の進歩と話題を2つのテーマに絞って述べる。胎盤はわずか40週間しか存続しない臓器であるが、他の臓器と変わらぬほどの病態・疾患があり、大筋では病理学総論に則って分類される (Table 1)。しかし、病態の解明が進むにつれて分類も変わってくる。多岐にわたる胎盤の異常の中で、臨床的に非常に有名な「妊娠高

血圧」の胎盤と、臨床的な認知度が低い「慢性胎盤炎 (特に慢性絨毛炎)」を取り上げる。

妊娠高血圧 (preeclampsia)

胎児が存在しない全胞状奇胎でも妊娠高血圧が発症する。また胎盤が除去されると妊娠高血圧は消失してしまう。この事実は妊娠高血圧の発症には胎児は必要ないが、胎盤の存在が不可欠であることを示している。妊娠高血圧が二段階の機序で発症することが知られてきた。

✉: 藤林真理子 〒190-8578 東京都立川市緑町4-1 立川相互病院病理診断科

E-mail: fujibayashi@tachisou.or.jp

doi: 10.24488/jtwmu.88.6_138

Copyright © 2018 Society of Tokyo Women's Medical University

1. 妊娠高血圧発症の第一段階

第一段階は栄養膜細胞 (trophoblast) の侵入が妨げられることによって起きる「螺旋動脈の改変不全」である。受精卵は栄養膜細胞となる外細胞塊と、胎児になる内細胞塊に分かれた胚盤胞 (blastocyst) として着床する。着床部では受胎9日目頃に栄養膜細胞層に裂孔ができ始め、13日頃に裂孔が癒合拡大し、裂孔に母体血が流入して絨毛間腔となる。着床部では栄養膜細胞の幹細胞である細胞性栄養膜細胞が増殖して細胞柱を形成し、さらに妊娠4~5週には絨毛外栄養膜細胞へ分化する (Fig. 1)。絨毛外栄養膜細胞への分化はシグナル伝達経路や転写因子の複雑なネットワークによって進行する。分化には多く

の分子、すなわちサイトカイン、接着分子、細胞外基質が変化し、metalloproteinase、酸素濃度の変化、酸素感受性転換因子 (hypoxia-inducible factor 1 alpha: HIF-1 α)、非古典的主要組織適合性抗原 (major histocompatibility complex: MHC) クラス I 分子 (クラス Ib) の human leukocyte antigen (HLA-G)、膜関連タンパク質の semaphorin 3B などが関わり、また脱落膜間質細胞、組織球、NK (natural killer) 細胞、NK 細胞が発現する killer immunoglobulin-like receptor (KIR) メンバーなどが栄養膜細胞の侵入を調節している¹⁾²⁾。

妊娠期間を3つに分けた第I期 (1st trimester) の終わりまでは、正常では螺旋動脈が胎盤に開口する部分に絨毛外栄養膜細胞が栓 (蓋) を形成して開口部を塞いでいる (Fig. 2a)。そのため胎盤、胎児は栓 (蓋) の隙間からの浸み出しや、脱落膜の autocrine/paracrine nutrition によって栄養され、胎盤は低酸素状態に置かれて胎児を酸化ストレスから守っている。妊娠13週の終わり頃までには螺旋動脈が胎盤に開口する部分の栓 (蓋) はなくなり、同じ頃に絨毛外栄養膜細胞が (恐らく血管内腔に入り、内腔から) 螺旋動脈の壁に侵入し、血管壁の平滑筋・弾性線維を破壊して螺旋動脈は柔らかい拡張性の血管に変化する。これを「妊娠による生理的改変」と呼び、妊娠18~20週に完成する (Fig. 2b)。

妊娠高血圧では絨毛外栄養膜細胞の螺旋動脈への

Table 1 Classification of placental diseases

Developmental disorders
Multiple pregnancy, Molar pregnancy, Abnormal implantation (Heterotopic pregnancy, Placental adhesion) etc.
Circulatory disorders
Thrombi and other vascular lesions
Placental ischemia—Preeclampsia
Fibrin deposition
Inflammatory diseases
Infectious
Non-infectious
Metabolic diseases (Maternal diabetes, Fetal metabolic storage diseases)
Placental neoplasms and metastatic neoplasms

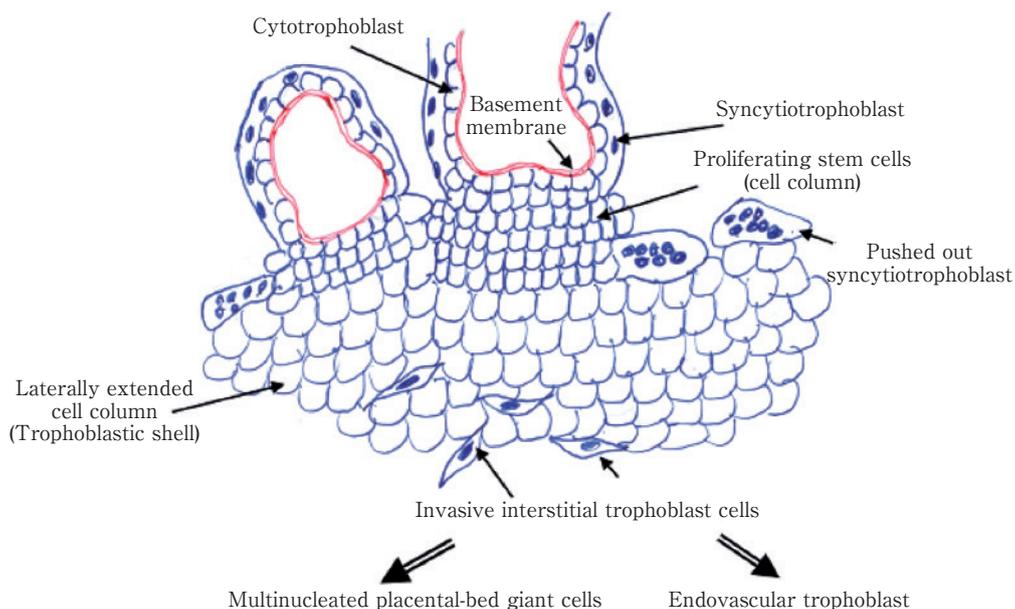


Fig. 1 Schematic diagram of trophoblastic differentiation at the maternal-fetal interface in normal pregnancy

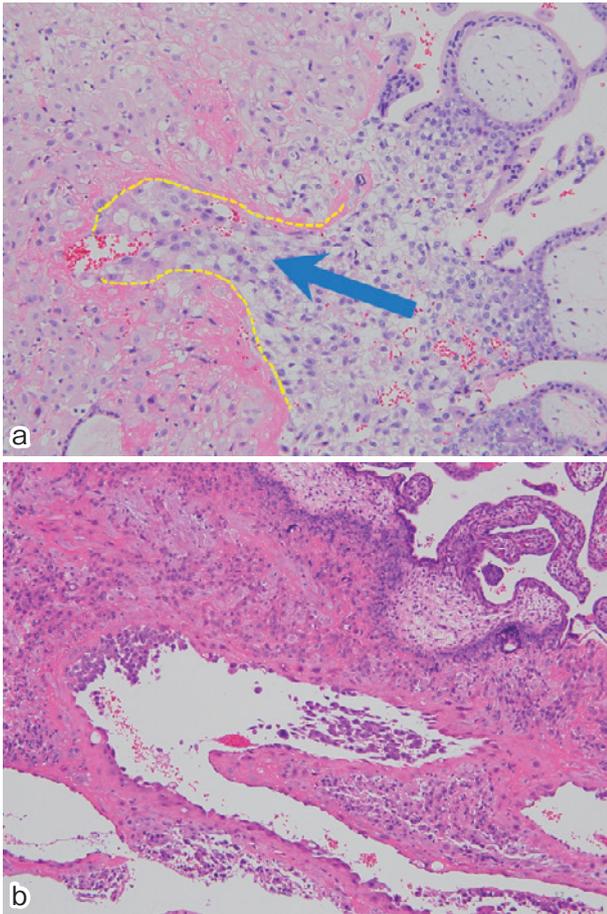


Fig. 2

a: The trophoblastic shell, plugs (arrow) the ends of the uteroplacental vessels (yellow broken line). 8th week of gestation. H & E. 200× (original magnification).
 b: Enovascular invasion of the extravillous trophoblast involves the replacement of vascular smooth muscle and endothelial cells, and transforms the muscular type arteries into dilated arteries. 17th week of gestation. H & E. 100× (original magnification).

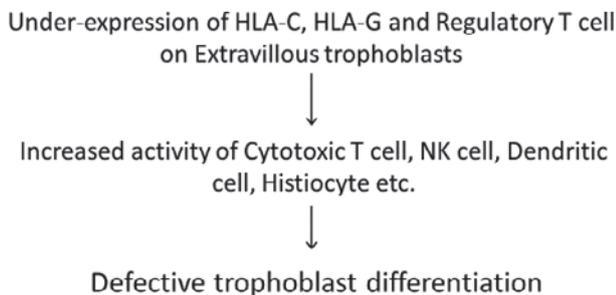


Fig. 3 Immunological aspect of abnormal remodeling of spiral arteries

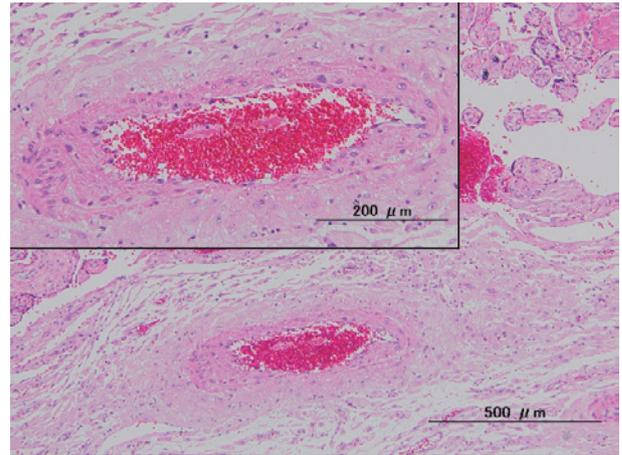


Fig. 4 In preeclampsia, the vessels remain narrow and of the muscular type at the maternal-fetal interface (the basal plate). 36th week of gestation. H & E. 40× (inside, 100×) (original magnification).

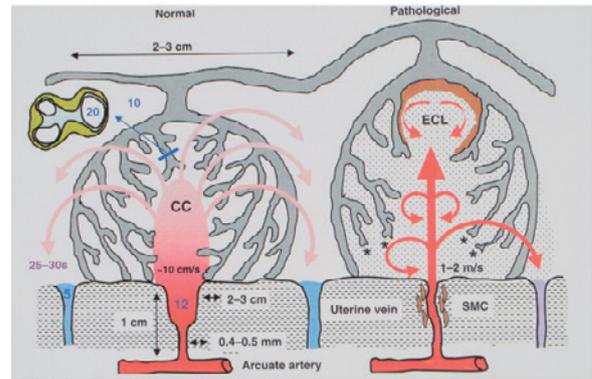


Fig. 5 Schematic diagram of the spiral artery transformation in normal pregnancy and in pregnancy with preeclampsia. Adapted from reference 3.

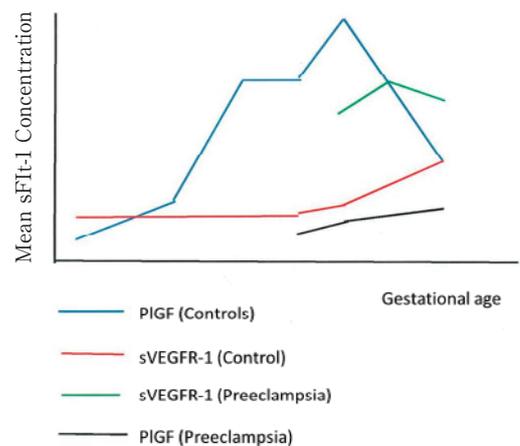


Fig. 6 Levels of circulating biomarkers induced by syncytiotrophoblastic stress. Modified from reference 4.

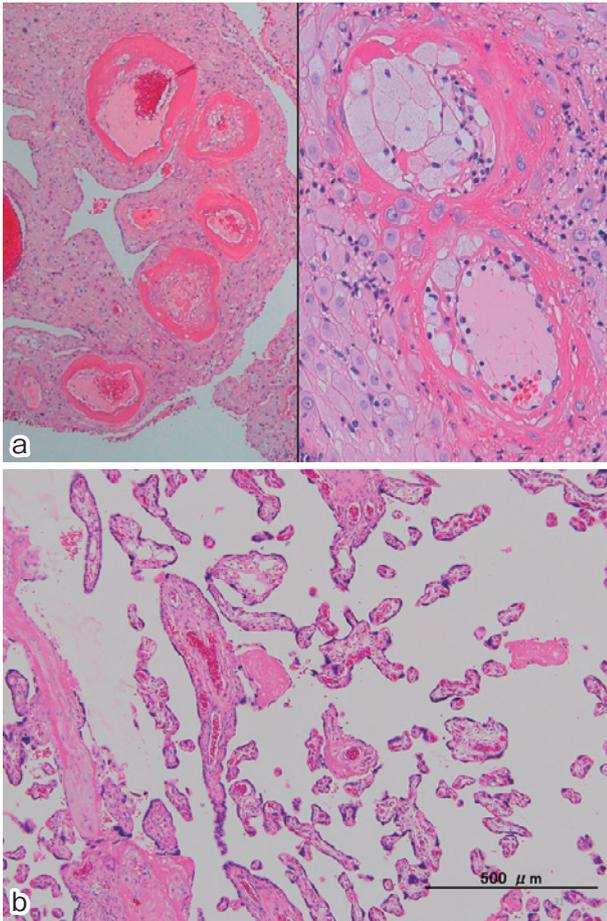


Fig. 7

- a. Atherosclerosis of the spiral arteries from the preeclamptic placenta. Fibrinoid necrosis of the vessel wall with subendothelial or foamy mural macrophages. H & E. 40×(Left), 200×(Right).
- b. A low-magnification view shows the elongated, thin villi with a few capillaries in each villous cross section, and the unusually wide intervillous space in the early onset preeclampsia in pregnancy. H & E. 40×(original magnification).

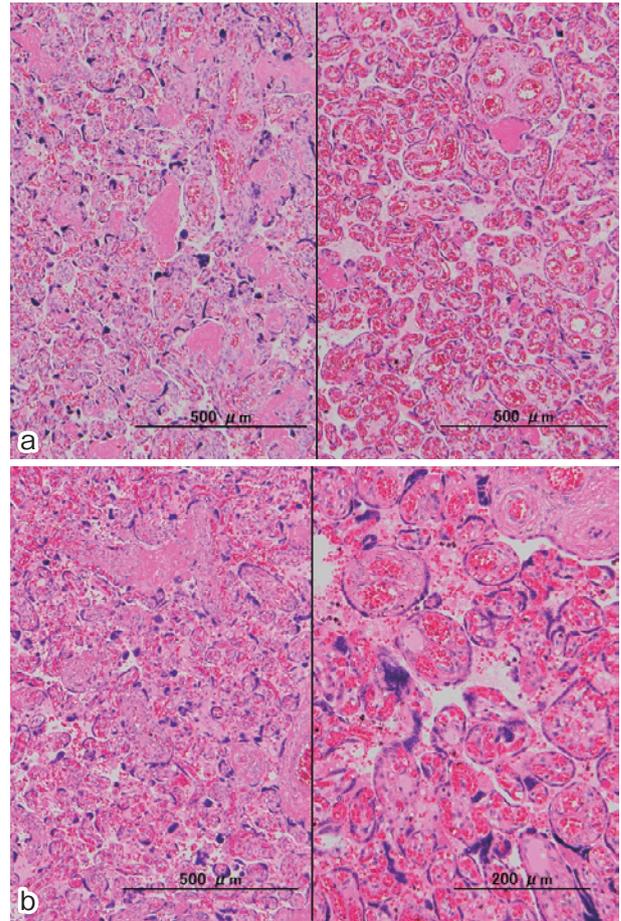


Fig. 8

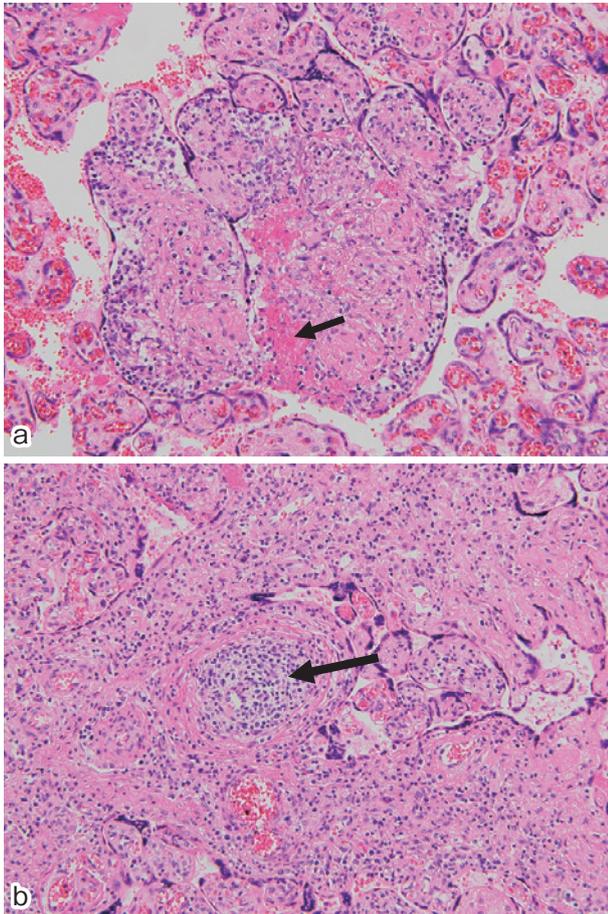
- a. In a case of late onset preeclampsia, the terminal villi show increased branching. This results in the appearance of numerous small sections, with highly capillarized terminal villi (Right). Distal villi also show agglomeration of the syncytial nuclei (Left). H & E. 40×(original magnification).
- b. The number of terminal villi and syncytial knots are increased at the 40th week of gestation (Left, H & E. 40×of original magnification). Terminal villi are congested and fully capillarized (Right, H & E. 100×of original magnification).

侵入が抑制され、生理的変化が大きく阻害されている。栄養膜細胞の分化に異常があり、その原因は免疫寛容機構の破綻であると言われる。自己・非自己の識別はMHCを介して行われている。胎児のMHCの半分は母由来、半分は父由来なので母体にとって胎児は半分異物 (semi-allograft) である。胎児が母体の免疫細胞から攻撃されないためには、父由来の抗原に対して特異的な免疫寛容が成立していることが必要である。胎盤には免疫学的障壁作用がある。すなわち絨毛外栄養膜細胞以外の栄養膜細胞 (合体性栄養膜細胞と細胞性栄養膜細胞) にはMHCクラスI分子もMHCクラスII分子も発現しない。一方

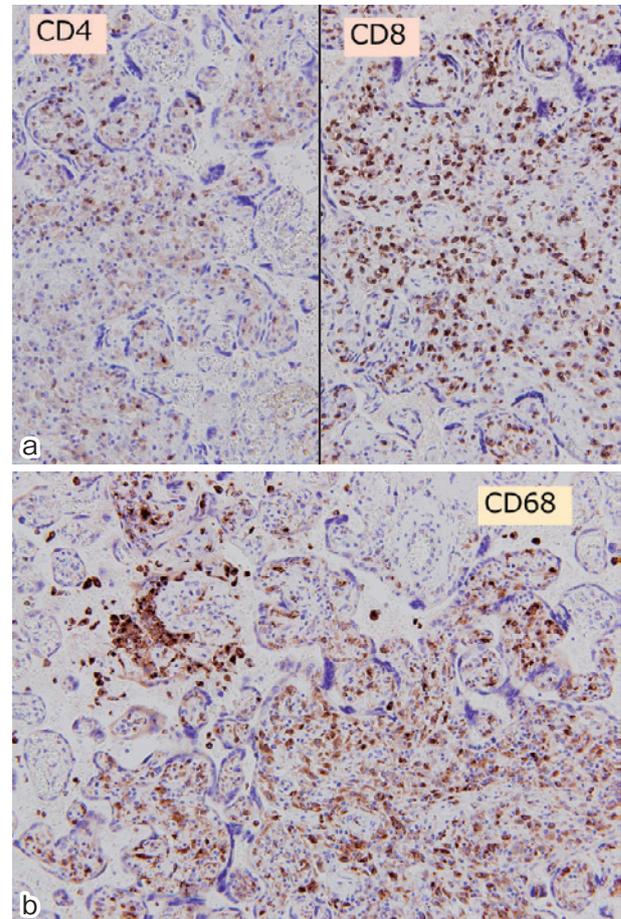
で絨毛外栄養膜細胞にはMHCクラスIaのHLA-C、MHCクラスIbのHLA-G、HLA-Eが発現し、HLA-CはNK細胞の抑制性受容体に結合してNK細胞の細胞傷害活性を抑制する。HLA-Gも同様に、細胞傷害性Tリンパ球 (CD8陽性) やNK細胞の活性を抑制する。脱落膜内の制御性Tリンパ球 (regulatory T cell: Treg)、組織球、樹状細胞も免疫寛容の役割を担い、HLA-Gが脱落膜の樹状細胞、組織球、NK細胞のleukocyte immunoglobulin-like receptor (LILR) に結合してそれらの細胞からの炎症性サイトカインの分泌を抑制する。妊娠高血圧では絨毛外

Table 2 Overview of chronic villitis

- Gershon, Strauss (1961). Structural changes in Placental insufficiency syndrome. Chronic villous inflammation, fibrin deposition and local obliteration of the circulation
- Altshuler, Russell (1975). Villitis of unknown etiology: lack of evidence for an underlying microbial etiology
- Redline, Patterson (1993). Villitis of unknown etiology is a T cell-mediated immune response
- Definition: Destructive villitis with fibrinoid, Infiltration of lymphocyte into chorionic villi, multifocal

**Fig. 9**

a. In chronic villitis, several terminal villi are infiltrated by the lymphocytes with perivillous deposition of fibrinoid material. The intervillous space contains histiocytes (arrow). H & E. 200×(original magnification).
 b. Sometimes proximal villi are affected and associated with vascular occlusion (arrow). H & E. 200×(original magnification).

**Fig. 10**

a. In chronic villitis, immunostaining shows more CD8 positive lymphocytes than CD4 positive lymphocytes. 200×(original magnification).
 b. CD68 immunostaining, a marker for histiocytes, reveals the histiocytes infiltrating the chorionic villi and intervillous space. 200×(original magnification).

栄養膜細胞の HLA-C, HLA-G の発現の低下, また脱落膜の Treg の減少, 樹状細胞の増加, NK 細胞の活動性の亢進などが観察されている. 重症の妊娠高血圧では母体血や尿中に補体の増加が見られ, 補体制御タンパクに変異が見つかった¹⁾(Fig. 3).

2. 妊娠高血圧発症の第二段階

絨毛外栄養膜細胞の侵入が障害されることによ

て, 妊娠高血圧では絨毛間腔への開口部において中膜平滑筋が保たれ, 拡張していない螺旋動脈が存在する (Fig. 4). 第二段階は螺旋動脈の改変障害による子宮胎盤循環不全と, 胎盤の酸化ストレス (活性酸素が産生されて組織が傷害されること) であるが, 最近では螺旋動脈の改変によって胎盤に流入する血液量が増えることが重要なのではなく, 開口部で血

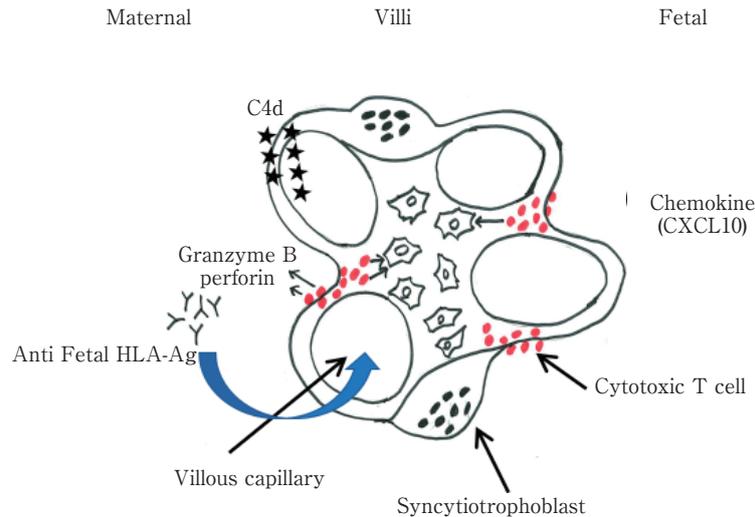


Fig. 11 A chart of chronic villitis illustrates maternal anti-fetal rejection through the placenta. Maternal CD8+ T cells (red) infiltrate into the villi and release cytotoxic granules (granzyme and perforin). Subsequently, the villous histiocytes are activated, and release chemokines within the chorionic villi, and then increase chemokines in fetal and maternal plasma. These events result from the cellular and/or humoral immune responses. Humoral responses involve complement activation as deposition of C4d and demonstrate maternal anti-fetal antibodies.

流速度が減少することが重要であると言われている (Fig. 5)³⁾. 母体血液が速い速度で胎盤に入流すると、酸化ストレスが強くなり、また乱流や間欠的な灌流が生じて絨毛間腔に虚血再灌流傷害が起きる。それによって絨毛の合胞性栄養膜細胞は自然の老化の範囲を越えて傷害され、stress-induced gene を発現し、抗血管増殖因子である可溶性血管増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) 受容体 1 (=可溶性 fms 様チロシンキナーゼ 1 : sFlt-1)、可溶性エンドグリンを増加させ、反対に血管新生促進因子の胎盤増殖因子 (placental growth factor : PlGF), VEGF を減少させる。保存されていた血清を使って、正常血圧の妊婦に比べ、妊娠高血圧の妊婦では可溶性 VEGF 受容体 1 (sFlt-1) が増加しており、フリーの PlGF, VEGF は減少していることが観察される (Fig. 6)⁴⁾.

1) 可溶性 VEGF 受容体 1, 可溶性エンドグリンがもたらす全身性血管内皮細胞傷害

両者の血中での増加が母体の全身の血管内皮細胞傷害を起こし、多臓器に障害をもたらし、後年の心血管障害、腎機能障害、甲状腺機能低下症の原因となるという報告が相次いでいる。娩出された胎盤の壁脱落膜や着床部の脱落膜に螺旋動脈のアテロシ

ス、すなわち血管壁のフィブリノイド変性と血管壁内のマクロファージ浸潤を特徴とする血管病変が認められる (Fig. 7a). 血管の粥状硬化症の初期像との類似性が指摘されているが、病変の成立機序は解明されていない。腎臓では糸球体毛細血管内皮細胞の傷害像が観察されており、それ以外の臓器でも血管内皮細胞傷害による臓器障害の可能性が指摘されている。

2) 早期発症と遅発性の違い

妊娠 34 週未満で発症する妊娠高血圧では子宮動脈の血管抵抗が高く、絨毛の発達の異常により、絨毛の数の減少、絨毛の直径の減少が見られる (Fig. 7b). 妊娠 34 週以降に発症する妊娠高血圧では終末絨毛の密度の増加、非アポトーシス型のジンシチウム結節の増加、終末絨毛 1 個当たりの血管断面の数の増加が見られる (Fig. 8a). 分子生物学的レベルでは細胞性栄養膜細胞から合胞性栄養膜細胞への分化に必要とされる transcription factor activator protein-2 α ⁵⁾ が早期発症例で高く、また胎盤で遺伝子エンハンサー領域での DNA 低メチル化が見られ⁶⁾、ストレスシグナル経路の活性化は強いが、pro-inflammatory cytokine の活性化は弱い⁷⁾、血管内皮細胞の遊走や血管新生を制御する VEGF 受容体 2 の細胞内

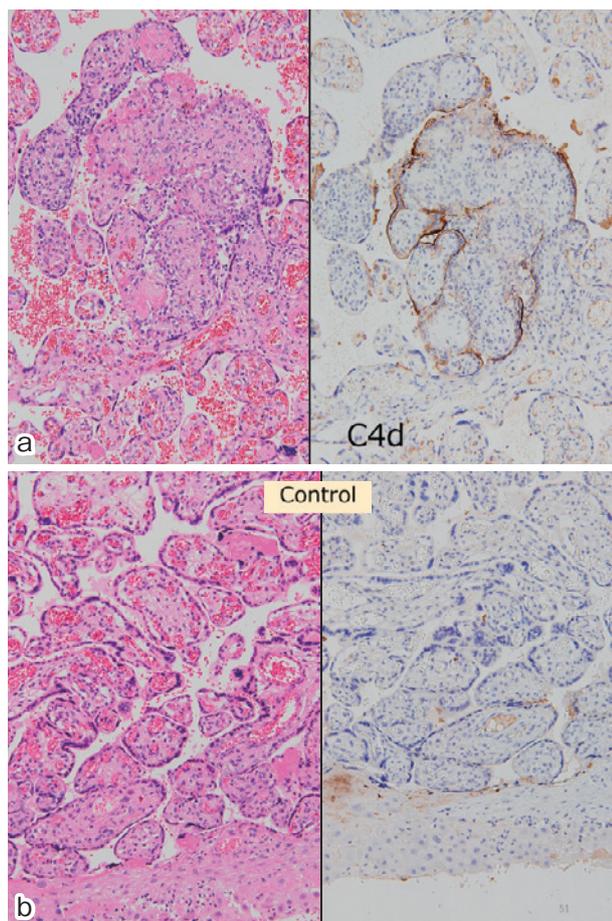


Fig. 12

- a. A microscopic image of chronic villitis stained with H & E (Left 100×). C4d immunoreactivity is linear along the syncytiotrophoblast surface (Right 100×).
- b. No C4d immunoreactivity in an almost normal placenta at the 34th gestational week (Left. H & E). (Right. C4d by immunohistochemistry) 100×(original magnification).

のリン酸化が亢進している⁸⁾, 遺伝子発現を抑制する機能を持つ, 小さなRNAであるマイクロRNAのあるものが増加している⁹⁾, などの違いが報告されている。妊娠高血圧では妊娠末期に向かって抗血管増殖因子は増殖し, 血管新生促進因子は減少するが, 正常妊娠でも妊娠末期に向かって抗血管増殖因子の減少と血管新生促進因子の減少が認められ, 妊娠高血圧の状態に近づいているとも言える (Fig. 7)。妊娠末期では絨毛間腔の容積の増大が終末絨毛の増大に追いつかず, 子宮収縮強度も増大するために間欠的な酸素欠乏が生じる。胎盤発育の限界, 絨毛の過密状態による低酸素・再灌流傷害が起きやすい状態になる (Fig. 8b)。妊娠末期における妊娠高血圧の突

然の発症の予測が難しいのはこのような発症のメカニズムの差によると推論される¹⁰⁾。

慢性胎盤炎 (chronic placentitis)

絨毛を炎症の場とする慢性炎症は慢性絨毛炎と呼ばれ, 絨毛内に組織球とリンパ球が浸潤する。絨毛間質の間葉系細胞から発生し, 絨毛間質に存在する組織球は Hofbauer 細胞と呼ばれている。慢性絨毛炎は 1960 年代に米国の Gershon と Strauss¹¹⁾によって, 胎児の発育を妨げる胎盤病変の組織像として記載された。感染症とは無関係な絨毛炎として感染症から区別されたのは 1975 年, Altshuler と Russell¹²⁾によってである。その根拠として自己免疫疾患の女性に多い, 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) では頻度が 3 倍, 卵子提供の体外受精で頻度が高いことなどが挙げられている。またその後 165 種類の細菌に対する PCR primer を用いた検査が行われ, 細菌が検出されなかった¹³⁾。慢性絨毛炎は純粹に組織形態によって診断され, 組織像の定義は細胞浸潤, フィブリノイドを伴う破壊性壊死像, 感染性絨毛炎とは異なる巣状の分布, である (Table 2)。Fig. 9 は末梢の絨毛炎の組織像で, 絨毛の炎症細胞浸潤, フィブリノイドを伴う絨毛の破壊性壊死が見られ, 複数の終末絨毛が冒されている。終末絨毛より近位側の絨毛である幹絨毛が冒されることがあり, この場合は絨毛血管の閉塞を伴うことがある。

同一の原因をもつ, 近縁の疾患として炎症の場が異なる 4 つの形態があり, これらを総称して慢性胎盤炎とよぶ¹⁴⁾。①慢性絨毛炎, ②慢性絨毛膜羊膜炎, ③附着絨毛炎を伴う慢性脱落膜炎, ④これらのオーバーラップ, である。①と③の頻度が高い。頻度は文献によって差があるが, 数パーセントである。病変の広がりによって high grade と low grade に分けられ¹⁵⁾, low grade では妊娠満期まで無症状のことが少なくない。

絨毛に浸潤する細胞は T リンパ球が 45% で, CD8 陽性の細胞傷害性 T リンパ球が優勢である (Fig. 10a)。浸潤するリンパ球の約 9 割が母体由来であることが y-chromosome-specific probe を用いた免疫染色で証明されている。組織球は絨毛に浸潤している細胞の 54% を占め, 絨毛間腔では母体由来の組織球, 絨毛間質は胎児由来の組織球が優勢であることもわかっている¹⁶⁾ (Fig. 10b)。

絨毛に浸潤している T リンパ球が母体由来であることが証明されたことから, 1990 年代に慢性胎盤

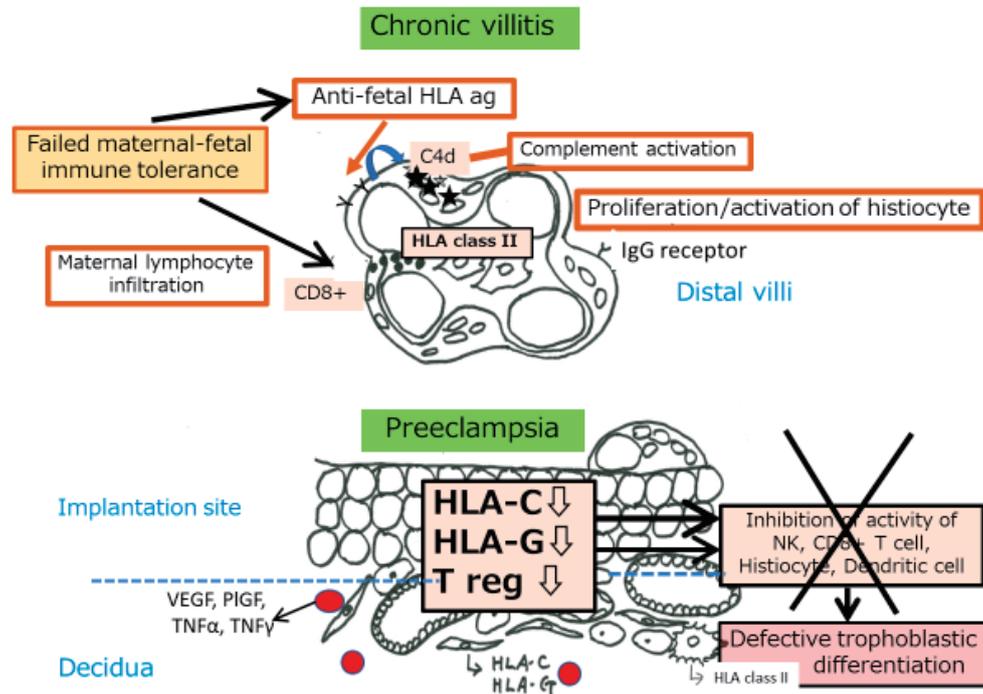


Fig. 13 Two schematic diagrams represent the probable pathophysiology of the two placental disorders for a comparison.

炎の病因として免疫寛容機構の破綻・不全説が有力となった¹⁷⁾。絨毛間質の組織球は抗原提示細胞としてMHCクラスII分子(HLA-DR, DP, DQ)を発現している。慢性絨毛炎ではこの組織球が増えており、組織球による抗原提示が促進されていると考えられる。また正常では合胞性栄養膜細胞にMHCクラスIもMHCクラスIIも発現しないが、慢性絨毛炎の胎盤ではMHCクラスIとMHCクラスIIの遺伝子の増加が認められる¹⁸⁾。慢性胎盤炎では母体血清中に胎児のHLAに対する抗体が存在し、これが胎盤を通過して胎児に自己免疫疾患のような全身の炎症を起こすこともある¹⁹⁾(Fig. 11)。母体由来の細胞傷害性Tリンパ球(CD8陽性)はgranzyme, perforinなどの細胞傷害性顆粒を放出し、また細胞傷害性Tリンパ球のFasリガンドに標的細胞(合胞性栄養膜細胞)表面のFas分子が結合して絨毛に壊死を起こす。母体血中および胎児血中や羊水中にはケモカインのCXCL10が増加している。このケモカインは絨毛の組織球が産生し、標的細胞の一つであるTリンパ球を絨毛へ遊走させる。これらは慢性絨毛炎が拒絶反応であるという証拠である¹⁸⁾。

慢性絨毛炎の炎症細胞は母体由来のTリンパ球と、絨毛間質の組織球が主体であるが、Bリンパ球

も存在し、また付着絨毛炎を伴う慢性脱落膜炎の病変部には形質細胞が混在している。形質細胞の役割は確立されていないが、オーバーラップの慢性胎盤炎では体腔免疫と関係の深いIgJ遺伝子が増加しており、脱落膜に浸潤する形質細胞にIgA陽性像が認められるという報告がある²⁰⁾。

臓器移植拒絶反応一般では前述の細胞性免疫の他に液性免疫も関与していることが知られている²¹⁾²²⁾(Fig. 11)。移植拒絶反応で、急性液性拒絶反応の指標として用いられている補体のC4dが慢性絨毛炎で検出されるかどうか、過去5年間(2013~2017年)の32例の胎盤にC4dの免疫染色を行った。妊娠週数は33~41週(平均38週)。使用した抗体はrabbit polyclonal antiC4d (Lot No. 41203. American Research Products Inc, USA), 希釈倍数200倍である。ロシベンタナCC1 (ph9) 熱処理による抗原賦活を行った。全例に病変部の絨毛の合胞性栄養膜細胞に線状の陽性所見が認められた(Fig. 12a)。一方対照の23例(29~41週, 平均36週)には陽性所見が全く認められなかった(Fig. 12b)。補体の活性化は抗体関連型拒絶反応が発症する主なメカニズムであり、胎児抗原に対する抗体が合胞性栄養膜細胞の膜上の抗原に結合すると補体の古典経路が活性化

される。C4d は C4 の最終分解産物で、安定的に長期間、傷害された細胞膜に留まるために抗体関連型拒絶反応の良い指標となっている。慢性絨毛炎の発症に細胞性免疫と液性免疫の両方が関与していることが裏付けられた。慢性絨毛炎の症例の多くが妊娠 35 週以降に分娩していることは、胎盤の加齢によって酸化ストレスが増大し、合胞性栄養膜細胞の傷害が増加することが関係していると思われるが、慢性絨毛炎の頻度が低い理由は、たとえば胎児の HLA-C と母体の NK 細胞の抑制性受容体にはそれぞれに variant が多いため、母児間の反応に幅があり、母児間の反応が強すぎる場合に慢性絨毛炎が発症するのではないかと考えられ、また胎児抗原に対する抗体の量や質によっても反応の強さが変わるのではないかと、という推論もある²³⁾。

結 語

近年の研究の成果によって以下のことが明らかになった。

慢性絨毛炎は何らかの原因で免疫寛容機構が破綻し、胎児抗原を母体が認識するようになり、その抗体が胎盤（主に絨毛）を傷害し、母体の T リンパや絨毛の組織球を介した細胞性拒絶反応と、補体の活性化を主とする液性拒絶反応が共存する病態である。妊娠高血圧では何らかの原因で絨毛外栄養膜細胞の HLA-G, HLA-C, Treg の発現が低下しており、NK 細胞・樹状細胞などの活性化・増加を抑制できず、それによって絨毛外栄養膜細胞の分化が妨げられたことが病因となって惹き起こされた疾患である (Fig. 13)。両方とも免疫寛容機構の破綻・不具合によって惹き起こされた疾患であるが、慢性胎盤炎は形態学的に診断される疾患で、臨床的には無症状のことが多いため、臨床医の注目を引くことが少ないのが実情である。胎盤を日常的に診断している病理医として今後もこの疾患の重要性について発信していきたい。

謝 辞

標本作製・膨大な検体の管理に携わり、私の診療・研究・教育活動を長年支えてくださった病理診断科の飯塚英治、五十嵐昭義、須賀道恵、鈴木友里江各氏、また河村俊治講師のご協力に深謝いたします。

論文発表にあたり、開示すべき利益相反はない。

文 献

1) **Karumanchi SA, Lim KH, August P:** Preeclampsia: Pathogenesis. *In* Up To Date. Last updated on

May 07, 2018. Wolters Kluwer Health, Netherlands (2018)

2) **Abrahams VM:** Immunology of the maternal-fetal interface. *In* Up To Date. Last updated on Jan 31, 2017. Wolters Kluwer Health, Netherlands (2017)

3) **Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E et al:** Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy. *Placenta* **30**: 473-482, 2009

4) **Richard J, Levine, Sharon E. Maynard, Cong Qian, et al:** Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med* **350**: 672-683, 2004

5) **Sheridan RM, Stanek J, Khoury J et al:** Abnormal expression of transcription factor activator protein-2 α in pathologic placentas. *Hum Pathol* **43**: 1866-1874, 2012

6) **Blair JD, Yuen RK, Lim BK et al:** Widespread DNA hypomethylation at gene enhancer regions in placentas associated with early-onset pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod* **19**: 697-708, 2013

7) **Yung HW, Atkinson D, Champion-Smith T et al:** Differential activation of placental unfolded protein response pathways implies heterogeneity in causation of early- and late-onset pre-eclampsia. *J Pathol* **234**: 262-276, 2014

8) **Escudero C, Celis C, Saez T et al:** Increased placental angiogenesis in late and early onset pre-eclampsia is associated with differential activation of vascular endothelial growth factor receptor 2. *Placenta* **35**: 207-215, 2014

9) **Lykoudi A, Kolialexi A, Lambrou GI et al:** Dysregulated placental microRNAs in early and late onset preeclampsia. *Placenta* **61**: 24-32, 2018

10) **Redman CW, Sargent IL, Staff AC:** IFPA senior award lecture: making sense of pre-eclampsia—two placental causes of preeclampsia? *Placenta* **35**: S20-S25, 2014

11) **Gershon R, Strauss L:** Structural changes in human placentas associated with fetal inanition or growth arrest ("placental insufficiency syndrome"). (Transactions of the society for pediatric research. 21st annual meetings) *Am J Dis Child* **102**: 645-646, 1961

12) **Altshuler G, Russell P:** The human placental villitides: a review of chronic intrauterine infection. *Curr Top Pathol* **60**: 64-112, 1975

13) **Ernst LM, Crouch J, Rinder H et al:** Bacterial etiology for chronic villitis is not supported by polymerase chain reaction for 16S rRNA DNA. *Pediatr Dev Pathol* **8**: 647-653, 2005

14) **Katzman PJ:** Chronic inflammatory lesions of the placenta. *Semin Perinatol* **39**: 20-26, 2015

15) **Khong TY, Mooney EE, Ariel I et al:** Sampling and definitions of placental lesions: amsterdam placental workshop group consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* **140**: 698-713, 2016

16) **Kim JS, Romero R, Kim MR et al:** Involvement of Hofbauer cells and maternal T cells in villitis of unknown aetiology. *Histopathology* **52**: 457-464, 2008

- 17) **Redline RW, Patterson P:** Villitis of unknown etiology is associated with major infiltration of fetal tissue by maternal inflammatory cells. *Am J Pathol* **143**: 473-479, 1993
 - 18) **Kim MJ, Romero R, Kim CJ et al:** Villitis of unknown etiology is association with a distinct pattern of chemokine up-regulation in the feto-maternal and placental compartments: implications for conjoint maternal allograft rejection and maternal anti-fetal graft-versus-host disease. *J Immunol* **182**: 3919-3927, 2009
 - 19) **Lee J, Romero R, Xu Y et al:** Detection of anti-HLA antibodies in maternal blood in the second trimester to identify patients at risk of antibody-mediated maternal anti-fetal rejection and spontaneous preterm delivery. *Am J Reprod Immunol* **70**: 162-175, 2013
 - 20) **Raman K, Wang H, Troncone MJ et al:** Overlap chronic placental inflammation is associated with a unique gene expression pattern. *PLoS One* **10**: e0133738, 2015
 - 21) **Lee J, Romero R, Xu Y et al:** A signature of maternal anti-fetal rejection in spontaneous preterm birth: chronic chorioamnionitis, anti human leukocyte antigen antibodies, and C4d. *PLoS One* **6**: e16806, 2011
 - 22) **Lee KA, Kim YW, Shim JY et al:** Distinct patterns of C4d immunoreactivity in placentas with villitis of unknown etiology, cytomegaloviral placentitis, and infarct. *Placenta* **34**: 432-435, 2013
 - 23) **Rudzinski E, Gilroy M, Newbill C et al:** Positive C4d immunostaining of placental villous syncytiotrophoblasts supports host-versus-graft rejection in villitis of unknown etiology. *Pediatr Dev Pathol* **16**: 7-13, 2013
-