

I . レクチャーシリーズ

3. 免疫からみた病態

1) 着床・胎児発育の障害と免疫

日本大学医学部
産婦人科教授
山本 樹生

座長：帝京大学教授
森 宏之

胎児は母体にとり *semi allograft* であるため母体はなんらかの免疫反応を生ずるか、惹起しないメカニズムが存在するはずである。両者に関するさまざまな報告がなされ、現在は着床や妊娠維持に免疫細胞が係わっていることが明らかになってきた。今回、着床・胎児発育の障害と免疫について考察した。

着床と免疫

母体に接する絨毛では組織適合性抗原の発現があり、このため母体は免疫学的応答をし、胞胚や子宮内膜では種々のサイトカインが産生され、これらが着床に関与しており免疫系も着床の制御に重要な役割を演じている。胞胚は *Leukemia inhibitory factor* (*ILF*), *Transforming growth factor* (*TGF*) β などのサイトカインや *Epidermal growth factor* (*EGF*), *Vascular endothelial growth factor* (*VEGF*) などの成長因子を産生し着床に有利な環境を形成している。一方、子宮内膜には種々の免疫細胞が存在し、これらは着床周辺期に変化している。非妊娠時における子宮内膜の白血球分布をみると分泌期末期になると *NK*細胞の一種である *CD56⁺16⁺* *NK*細胞が増加する。この細胞は *ILF* や *EGF* などの着床に必要なサイトカインを産生する。習慣流産患者の妊娠前の子宮内膜では、この細胞の低下と、細胞障害性の強い *CD56⁺16⁺* *NK*細胞の増加が認められる。この状態が悪化すれば着床の障害に繋がると思われる。*ILF*は着床に必須なサイトカインとして最初に報告された。*ILF*は着床時に子宮内膜 *ILF*mRNAの発現がピークとなり、不妊症婦人で低下し、また *Trophoblast*の *hCG*の産生を抑制したり、*fetal fibronectin*の産生を増加させるなど分化に関与する。Stewart et al (1992)は、*ILF*欠損マウスの生殖能力に関する成績より、*ILF*が着床に必要な不可欠であることを証明している。また、同様に *EGF*は、子宮内膜の *growth*と *development*に関係している。ヒトにおいては着床期に増加し、*Embryo*の *adhesion*と *growth*に関与し、着床に重要なサイトカインであり、さらにヒトの脱落膜 *NK*細胞でも産生される。その他多くのサイトカインが関与し、免疫系も着床の制御に重要な役割を演じており、これらの異常により着床障害が生ずる可能性がある。

Immunology in Disorder of Implantation and Fetal Growth

Tatsuo YAMAMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology, Nihon University School of Medicine, Tokyo

Key words: Implantation • Fetal growth • Recurrent abortion •

Intrauterine growth retardation • Immunology

妊娠における免疫の関与

胎盤の fetal maternal junctionでは extravillous trophoblastに組織適合性抗原 (HLA-G, HLA-C, HLA-E) が発現され、母体免疫応答が生ずると考えられる。脱着膜における免疫細胞の分布をみると、CD56⁺16⁻3 NK細胞が最も多く存在し、この細胞は末梢血では1%前後しか存在しない。この細胞は、CD69初期活性化抗原が増加しており活性化している。また、この細胞はNK細胞の一種であるため細胞障害性を有すると思われるが、正常妊娠では絨毛を障害しない。この理由として、細胞障害性リンパ球による細胞障害性の回避のメカニズムが関与している。すなわち自己の組織では、自己の組織適合性抗原を認識し細胞障害性を抑制するシグナルが入り細胞障害が起こらない。この時使用されるのが Killer cell inhibitory receptor (KIR) であり、現在CD94のほか、多くの種類が知られている。HLA-G, EはKIRに結合し抑制シグナルを生ずることが知られ、胎児は extravillous trophoblast表面のHLA-G, Eを利用して細胞障害性を回避していると考えられる。

それでは正常妊娠における脱着膜リンパ球の役割であるが、サイトカインや増殖因子を産生し妊娠維持に関与しているものと考えられる。Macrophage colony stimulating factor (M-CSF) は絨毛の増殖、分化を誘導することが知られ、習慣流産患者のM-CSF値は正常人女性の値より低値を示すことが知られている。筆者らもCD56陽性細胞を培養すると培養上清中にM-CSFが産生されることを確認した。血管内皮増殖因子 (VEGF) は、ヒト絨毛癌細胞の増殖を促し、ラットの embryo cultureで胎盤の発育を促すなど妊娠維持に重要であるとし注目されている。また筆者はCD56陽性細胞の培養により、VEGFが培養上清中に産生されること。さらに脱着膜CD56⁺16⁻3細胞をソーティングし、この細胞がVEGF mRNAやEGF mRNAを発現することを証明した。マウスでは妊娠脱着膜におけるNK細胞の重要性を示す報告があり、TgE26マウスは遺伝的に子宮NK細胞を欠如しているが、妊娠時において脱着膜の異常と胎仔死亡を生じる。T細胞とB細胞を欠如するがNK細胞は存在するSjDマウスからの骨髄の移入によりTgE26マウスに子宮NK細胞を補足してやると、胎盤の大きさや胎仔の生存率は正常にもどすことができる。このことは子宮NK細胞が胎盤の形成や胎仔の生存に重要な役割を演じていると考えられる。さらに、最近T細胞に関しても、Th1/Th2バランスが注目され妊娠ではTh2優位となるといわれている。Helper T細胞はサイトカインによりTh1とTh2細胞に分化しTh細胞はIL2, IFN γ を産生し細胞障害性に、Th細胞はIL4, IL10を産生し抗体産生に働く。マウス妊娠におけるTh1/Th2バランスではいずれも胎仔胎盤系はIL4やIL10などのTh2-typeのサイトカインを分泌しTh2優位な状態にあるとし、流産マウスではTh1優位となる。さらにヒトにおいてもTh2優位となることが報告されている。

Wegmann et al. によるとTh1およびTh2 responseもどちらも胎児組織を障害するように思われるが、胎盤は大量の抗胎児MHC抗体を除去するための吸収体として働くので抗体産生 (Th2 response) は胎児生存に影響しない。細胞性免疫による胎児に対する細胞障害活性から胎児を守るためには、Th1 responseの抑制が有効であるとしている。また、 $\gamma\delta$ T細胞は粘膜免疫で重要だが、この細胞は脱着膜には少数しか存在しないが妊娠維持に関与していることが報告されている。マウスの脱着膜 $\gamma\delta$ T細胞はTGF β を介してリンパ球混合培養を抑制すること、着床期より脱着膜局所に $\gamma\delta$ T細胞が集積して妊娠後半期まで増加するとされている。さらに、NK-T細胞と妊娠についての報告もある。NK-T細胞はNK細胞に関連したレセプターを同時に所有するT細胞である。NK-T

細胞は T cell receptorの刺激により高濃度の IL4を分泌し、Th1/ Th2比を Th2への分化させる。一方、IL12で刺激すると腫瘍に対する強い細胞障害活性を有する。このため NK-T細胞は正常妊娠では Th1/ Th2バランスを Th2に傾け妊娠維持に参与しているが、この細胞が強く活性化されると流産に参与すると考えられる。筆者はヒトの正常妊娠脱落膜で検討し、CD3⁺T細胞における NK-T細胞を含む CD56⁺3⁺T細胞の割合は末梢の8.2%に比し30.6%と有意に増加しており妊娠維持に参与していると報告した。

流産、子宮内胎児発育遅延と免疫

流産の原因として胎児側では染色体異常など、胎児環境の異常では母体の感染の他、免疫異常などが知られている。流産における染色体異常と脱落膜 NK細胞の変化を検討すると胎児側の原因である染色体異常では正常妊娠と変化なく、正常染色体で脱落膜 NK細胞は低下し、流産胎児の染色体異常の有無で脱落膜 NK細胞の状態が異なる¹⁾。さらに習慣流産における脱落膜 NK細胞の変化をみると、脱落膜 NK細胞は明らかに低下し、習慣流産における脱落膜 NK細胞の役割が推察できる²⁾。習慣流産における脱落膜 56⁺16⁺ NK細胞/ 56⁻16⁻ NK細胞比をみると増加しており、さきに述べたように 56⁺16⁺ NK細胞は細胞障害性が強く、この細胞障害性が強い細胞の増加も流産の原因となっている可能性がある。CD56⁺3⁺ NKT細胞を含む分画では、習慣流産で低値を示し流産への関与が考えられる。習慣流産では Th1/ Th2比は増加し Th1に傾いている。習慣流産に夫リンパ球免疫療法を施行した前後の Th1/ Th2比の変化をみると、成功例では Th1/ Th2比の改善が認められる。

自己抗体と胎児発育

妊娠時にも自己抗体の検査で陽性的場合がある。しかし、問題となるのは抗リン脂質抗体である。抗リン脂質抗体はリン脂質に対する自己抗体と考えられていたが、それのみではなく β 2GP_I、プロトロンピン、キニノーゲンなどのコファクターが関与していることが明らかになりそれとの結合が検討されている。抗リン脂質抗体には抗カルジオリピン抗体、抗 CL β 2GP_I抗体、ループスアンチコアグラント、抗フォスファチジルエタノールアミン抗体などがある。妊娠に対する影響としては習慣流産、子宮内胎児発育遅延、子宮内胎児死亡、妊娠中毒症に参与する。その一つである抗 CL β 2GP_I抗体はカルジオリピンにも β 2GP_Iにも結合せずカルジオリピンに結合した β 2GP_Iの新しい epitopeに結合する抗体で病的意義が高い。習慣流産における抗リン脂質抗体の出現頻度は、抗リン脂質抗体で10~20%、ループスアンチコアグラントはこれよりやや低いとされている。また、抗 CL β 2GP_I抗体の陽性率は青木らの報告で6.7%、筆者は8.6%であった。

妊娠中毒症における子宮内胎児発育遅延 (IUGR) と抗リン脂質抗体の関係では IUGR の頻度は重症型で抗体陰性例の27%に比し、陽性例で75%と高頻度であり、抗 CL β 2GP_I抗体では軽症で抗体陰性例の8.3%に比し陽性例で33%と高頻度であり抗体の存在は IUGRの増加と関係していた。抗リン脂質抗体により血管内凝固が生ずるメカニズムが知られており、Protein C活性化阻害、tissue factorの放出などである。また、この抗体は培養血管内皮細胞を用いた検討より、血管内皮細胞より産生される強力な血管収縮物質である Endothelin 1の産生を促進した³⁾。

抗リン脂質抗体の胎児発育 (絨毛、胎盤形成) に対する影響は、絨毛に対する細胞障害性、絨毛のホルモン産生、侵入への障害、絨毛表面 Annexin Vを減少させ血栓を形成、血管内皮細胞の増殖抑制、血管内皮細胞の Endothelin 産生による血管収縮などにより

胎児発育を障害する。

まとめ

1. 着床にはサイトカインや子宮内膜 NK細胞などの免疫系が関与する。このため、着床の異常におけるこれらの因子を明らかにすることが必要であり、サイトカインや局所免疫能を改善する治療が有効である可能性がある。

2. 習慣流産では脱落膜リンパ球の異常があるが、これらの改善に免疫療法が有効である。今後、サイトカイン療法を含め局所免疫能を改善する治療が開発される可能性がある。

3. 習慣流産、子宮内胎児発育遅延では抗リン脂質抗体が関与する場合があります。抗リン脂質抗体の作用メカニズムも解明されてきた。これらには低用量アスピリン、ヘパリン療法、 γ グロブリン療法や漢方療法などによる治療が有効である。

《参考文献》

- 1) Yamamoto T, Takahasi Y, Kase N, Mori H. Role of decidual natural killer (NK) cell in patients with missed abortion. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 449-452
- 2) Yamamoto T, Takahasi Y, Kase N, Mori H. Decidual natural killer cells in recurrent spontaneous abortion with normal chromosomal content. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41: 337-342
- 3) Yamamoto T, Takahasi Y, Kuno S, Geshi Y, Sasamori Y, Mori H. Significance of β 2-GPI dependent anti cardiolipin antibody during pregnancy. In: Nakabayashi M, Araki T, eds. Recent advances on the pathophysiology of pregnancy. Tokyo: S. Munishi International 1997; 289-293