

表1 妊娠時におけるNK細胞分画の変化<sup>5)</sup>

	CD94 Inhibitory receptor	Ly49	ASGM-1	CD25	CD122	Thy-1 <sup>Hi</sup>	c-kit <sup>Hi</sup>
BALB/C							
非妊末梢血	48.2±3.8	76.4±5.0	91.7±2.2	5.0±1.2	89.2±8.4	16.1±4.2	2.2±0.5
妊娠末梢血 (13日目)	83.0±3.4	74.3±4.1	95.3±4.3	3.2±2.0	69.5±2.8	21.9±3.2	1.8±0.4
妊娠子宮 (13日目)	80.7±7.4	84.2±6.5	86.6±5.4	87.3±6.7	85.2±4.3	30.9±2.9	13.3±2.4
NOD/SCID							
非妊末梢血	0.4±0.2	10.3±2.8	83.8±3.5	1.9±1.5	44.9±4.2	41.8±4.1	90.7±4.0
妊娠末梢血 (13日目)	5.5±3.3	12.1±2.6	93.5±2.5	2.3±1.9	45.4±6.3	92.9±1.6	81.1±3.1
妊娠子宮 (13日目)	43.8±4.3	5.2±5.0	73.8±6.1	84.7±5.2	59.5±6.5	85.9±3.3	93.3±3.4

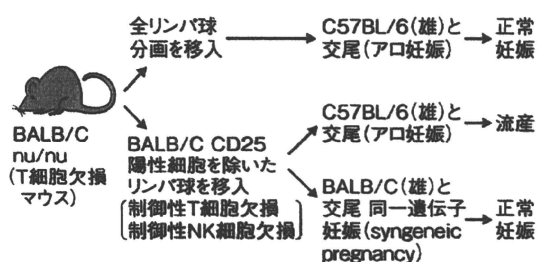


図2 制御性T細胞はアロ妊娠維持には必要である

り、制御性T細胞は着床にも関与すると考えられる<sup>4)</sup>。しかし、最近の筆者らの研究で、NK細胞にもCD25を発現する細胞があり、CD25<sup>+</sup>NK細胞は妊娠子宮で増加し(表1)、免疫を制御するIL-10やTGF-βを産生することが判明した<sup>5)</sup>。NOD/SCIDマウスはT細胞、B細胞を欠くマウスでNK細胞機能不全を有している。BALB/CマウスでもNOD/SCIDマウスでも妊娠子宮に特異的にCD25陽性細胞が増加している。さらにCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>制御性T細胞のみを除去したマウスを作製し、アロ妊娠させると流産率が高まるが、妊娠子宮由来のCD25<sup>+</sup>NK細胞を移入すると流産が減少することも見いだした<sup>6)</sup>。すなわちアロ妊娠維持には制御性T細胞のみならずCD25<sup>+</sup>制御性NK細胞が重要であることが判明した。

## 各種病態における免疫環境

### 1. 着床障害

マウスでは妊娠4.5日目で着床するが、すでに妊娠2.5日目の子宮領域リンパ節では父親抗原特異的な制御性T細胞が増加している<sup>7)</sup>。また妊娠2.5日目に抗CD25抗体を投与して制御性T細胞と制御性NK細胞を除去すると、着床障害が起こることから<sup>4)</sup>、免疫寛容が着床にも重要な役割を果たすことがマウスで明らかになっている。しかしヒト着床不全では未だ報告がなく、今後解明すべき点であろう。しかし、ヒト原因不明不妊症例での子宮内膜でのFoxp3 mRNA (Foxp3は制御性T細胞の分化誘導因子)が低下していることは報告されている<sup>8)</sup>。

### 2. 流産

流産例や習慣流産例の末梢血や脱着膜(子宮内膜)での制御性T細胞率は減少しており(表2)、また習慣流産例の制御性T細胞機能も低下している<sup>9)</sup>。しかし、制御性NK細胞についての研究は全くなされていない。

それでは、ヒト流産で免疫細胞が胎児や絨毛を攻撃している証拠はあるのであろうか。胎児、胎盤を攻撃するリンパ球はCD8<sup>+</sup>T細胞もしくはNK細胞である。これらの細胞は顆粒中にperforin、

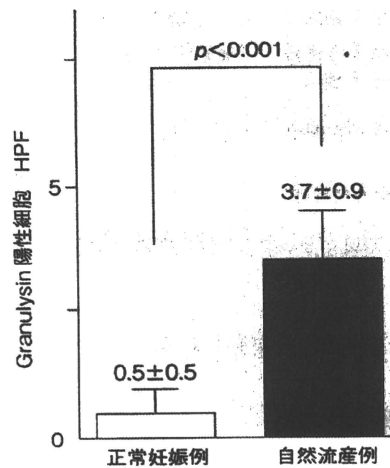
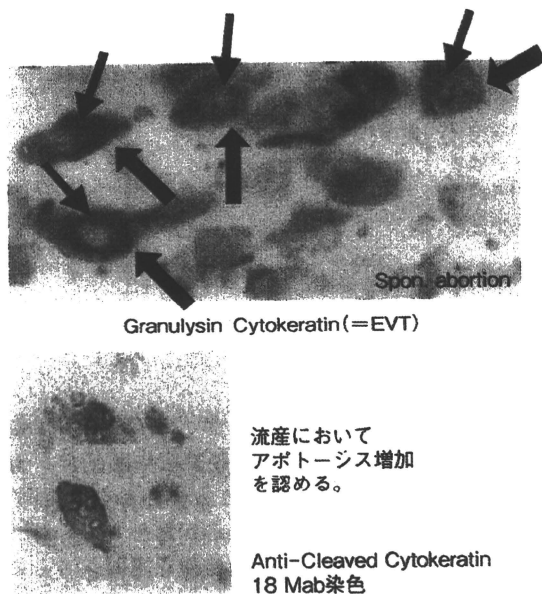


図3 流産症例の EVT の核は Granulysin 陽性となりアポトーシスに陥る

表2 妊娠時における CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> 制御性 T 細胞率 (Sasaki ら, 2004)<sup>3)</sup>

	制御性 CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>high</sup> / CD4 率 (%)
非妊婦	
末梢血 (n=10)	6.50 ± 0.59
子宮内膜 (n=2)	6.07 ± 0.14
妊娠初期	
末梢血 (n=20)	8.51 ± 2.48*
子宮内膜 (n=20)	21.84 ± 2.92**
自然流産	
末梢血 (n=9)	5.66 ± 1.58
子宮内膜 (n=9)	7.14 ± 1.85
習慣流産	
末梢血 (n=4)	6.16 ± 4.58
子宮内膜 (n=4)	6.24 ± 0.99

\* $p < 0.05$  vs non-pregnancy PBL, \*\* $p < 0.0001$  vs non-pregnancy PBL vs sp-ab. decidua vs hab-ab. decidua

granzyme, granulysin などの細胞傷害をきたす分子を内蔵しており、標的細胞は、これらの分子により細胞死を引き起こす。流産症例でこれらの分子の発現を免疫組織学的検討, flow cytometry にて検討したところ、流産例の脱落膜には granulysin

陽性の NK 細胞が増加していることを見いだした<sup>10)</sup>。さらに興味あることに、流産例の絨毛外トロホプラスト (extravillous trophoblast) の核に granulysin が染色され、それらの細胞はアポトーシスを起こして死んでいることが判明した (図 3)。GFP 遺伝子と連結した granulysin 発現ベクターを用いて細胞内の granulysin を可視化したところ、細胞質内の granulysin が 48 時間以降核内に集まり、その後細胞死が起こることが証明された<sup>10)</sup>。すなわち、ヒト流産において母体免疫細胞は流産の際に胎児を攻撃していることが初めて明らかとなった。このことより、一層、免疫寛容が妊娠維持に重要な役割を果たすと考えられる。

### 3. 分娩前後での制御性 T 細胞の変動

末梢血中の制御性 T 細胞は妊娠初期から増加し始め、妊娠中期で最高値をとり、以後漸減していく<sup>11)</sup>。妊娠末期になり分娩が近づくにつれ制御性 T 細胞 (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>) が減少し、活性化 T (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>) 細胞が増加する<sup>12)</sup>。また分娩時の制御性 T 細胞は経陰分娩時のほうが、予定帝王切開分娩時より低いので<sup>13)</sup>、制御性 T 細胞の減少が子宮局所内での免疫細胞を活性化させて、分娩 (胎児拒

表3 正常妊娠と合併症での免疫系の変化

	正常産床	産床不全	正常妊娠	流産	妊娠高血圧腎症	早産
制御性T細胞	増加	?	増加	減少	減少	?
父親抗原特異的 制御性T細胞	増加(マウス) ヒトでは?	?	増加(マウス) ヒトでは?	減少(マウス) ヒトでは?	?	?
制御性NK細胞	?	?	増加(マウス) ヒトでは?	?	?	?
NK細胞活性化	?	?	抑制	活性化 絨毛傷害	活性化	?
Th1/Th2 バランス	Th2 優位	Th1 優位	Th2 優位	Th1 優位	Th1 優位	Th2 優位

絶)が起こっているのかもしれない。

#### 4. 妊娠高血圧症候群

妊娠高血圧腎症(PE)は妊娠時の高血圧と蛋白尿を合併する疾患であるが、初産婦に多い、経産婦でもパートナーが変わると初回妊娠時に高率となる。パートナーが同じでも最終分娩から10年以上経過するとPEのリスクは初産婦と同様になることが知られている<sup>14)</sup>。免疫寛容に働く制御性T細胞はメモリー機能を有しており数年間は生存する。したがって2回目の妊娠時でパートナーが同じであれば即座に父親抗原特異的制御性T細胞が増加して、十分な免疫寛容を誘導するが、パートナーが変わった際や、10年以上最後の分娩から経過すると父親抗原特異的制御性T細胞(メモリーT細胞)が初回妊娠時と同じレベルまで低下してしまい、PEの発症リスクは初回妊娠時と変わらなくなると理解することができる。精漿中には可溶性の父親MHC抗原が含まれるが、同棲期間が短かったり、ハネムーンベイビーでは精液曝露期間が短いため父親抗原に対する免疫寛容が不十分でPEになるとも考えられる<sup>14)</sup>。また胎児は通常であれば半分は自己で半分が非自己となるsemiallograftであるが、第三者からの胚を代理母に移植する際は、完全なallograftとなり、より強力な免疫寛容が必要となる。この場合のPEの発症率は25%と極めて高く<sup>15)</sup>、免疫寛容とPEとの関連性が示唆される疫学的な事象となっている。

現在のところ父親抗原特異的制御性T細胞を評価できる表面マーカーはないが、PEでは制御性T細胞が末梢血のみならず子宮内においても低下す

ることが報告されている<sup>16)</sup>。またPEでは免疫系が活性化されており、拒絶反応に関するTh1免疫優位となっていることも知られている<sup>17)</sup>。PEの際、全身の炎症性反応が亢進しているが、慢性的な炎症は制御性T細胞機能を減弱させることも報告されており、制御性T細胞の減少と機能不全の二つがPEの病態に深く関与していると考えられる。

#### 5. 早産

早産例では高率に絨毛膜羊膜炎(CAM)が合併しており、子宮内感染が病態と深く関与している。当然のことながら好中球や単球は活性化しており、卵膜破壊やプロスタグランジン産生増加により前期破水や子宮収縮を引き起こす。この際、Th17細胞が増加し、産生されるIL-17はTNF $\alpha$ による卵膜間質細胞からのIL-8産生を増強する<sup>18)</sup>。すなわちT細胞も局所の炎症増強に作用している。興味あることにTh17細胞と制御性T細胞は同一のprogenitor cellから分化するため、Th17細胞が増加することは制御性T細胞が減少していることを示唆する。また早産時の子宮局所の炎症は制御性T細胞の機能を減弱させることが示唆されるが、未だ直接証明した報告はない。

#### おわりに

表3に産科的合併症時における免疫系の変化をまとめた。各種合併症を免疫系の異常として捉えようと、異なった視点から治療戦略がみえてくる。また制御性NK細胞については全く手つかずの状

況であるので、これから多くの知見が望まれる。

#### 文献

- 1) Tafuri A, Alferink J, Möller P, et al : T cell awareness of paternal alloantigens during pregnancy. *Science* **270** : 630-633, 1995
- 2) Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG : Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol* **5** : 266-271, 2004
- 3) Sasaki Y, Sakai M, Miyazaki S, et al : Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. *Mol Hum Reprod* **10** : 347-353, 2004
- 4) Shima T, Sasaki Y, Itoh M, et al : Regulatory T cells are necessary for implantation and maintenance of early pregnancy but not late pregnancy in allogeneic mice. *J Reprod Immunol* **85** : 121-129, 2010
- 5) Lin Y, Zhong Y, Saito S, et al : Characterization of natural killer cells in nonobese diabetic/severely compromised immunodeficient mice during pregnancy. *Fertil Steril* **91** : 2676-2686, 2009
- 6) Saito S, Shima T, Nakashima A, et al : The role of regulatory NK and regulatory T cells in the maintenance of pregnancy. *J Reprod Immunol* **86** : 17, 2010
- 7) Robertson SA, Guerin LR, Bromfield JJ, et al : Seminal fluid drives expansion of the CD4+CD25+ T regulatory cell pool and induces tolerance to paternal alloantigens in mice. *Biol Reprod* **80** : 1036-1045, 2009
- 8) Jasper MJ, Tremellen KP, Robertson SA : Primary unexplained infertility is associated with reduced expression of the T-regulatory cell transcription factor Foxp3 in endometrial tissue. *Mol Hum Reprod* **12** : 301-308, 2006
- 9) Arruvito L, Sanz M, Banham AH, et al : Expansion of CD4+CD25+ and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle : implications for human reproduction. *J Immunol* **178** : 2572-2578, 2007
- 10) Nakashima A, Shiozaki A, Myojo S, et al : Granulysin produced by uterine natural killer cells induces apoptosis of extravillous trophoblasts in spontaneous abortion. *Am J Pathol* **173** : 653-664, 2008
- 11) Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, et al : Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology* **112** : 38-43, 2004
- 12) Zhao JX, Zeng YY, Liu Y : Fetal alloantigen is responsible for the expansion of the CD4(+)CD25(+) regulatory T cell pool during pregnancy. *J Reprod Immunol* **75** : 71-81, 2007
- 13) Sindram-Trujillo AP, Scherjon SA, van Hulst-van Miert PP, et al : Comparison of decidual leukocytes following spontaneous vaginal delivery and elective cesarean section in uncomplicated human term pregnancy. *J Reprod Immunol* **62** : 125-137, 2004
- 14) Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, et al : The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med* **28** : 192-209, 2007
- 15) Salha O, Sharma V, Dada T, et al : The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. *Hum Reprod* **14** : 2268-2273, 1999
- 16) Sasaki Y, Darmochwal-Kolarz D, Suzuki D, et al : Proportion of peripheral blood and decidual CD4(+)CD25(bright) regulatory T cells in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol* **149** : 139-145, 2007
- 17) Saito S, Sakai M : J Th1/Th2 balance in preeclampsia. *Reprod Immunol* **59** : 161-173, 2003
- 18) Ito M, Nakashima A, Hidaka T, et al : A role for IL-17 in induction of an inflammation at the fetomaternal interface in preterm labour. *J Reprod Immunol* **84** : 75-85, 2010

\* \* \*

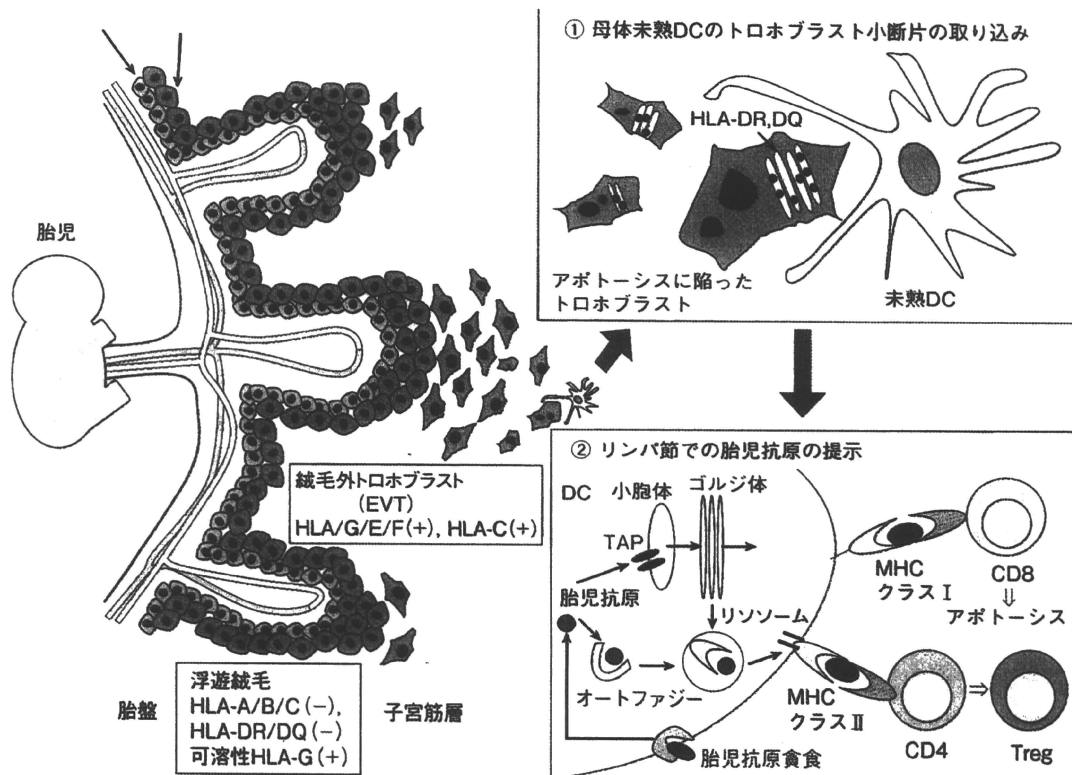


図1 DCによる胎児組織の認識, 抗原提示

細胞様の細胞が増加するが、妊娠中期以降は減少する。遺伝子改変によりNK細胞を欠くマウスを作製し、このマウスを妊娠させると、脱着膜は空虚となり血管壁も厚くなり、胎盤への血流が減少する。このことにより、NK細胞は脱着膜のらせん動脈の形成に重要な役割を果たすと考えられるようになってきている。ヒトの場合、NK細胞は、末梢血ではCD16<sup>+</sup>NK細胞が主体で、CD16<sup>-</sup>CD56<sup>bright</sup>NK細胞は1%にも満たないが、子宮内膜中のNK細胞はCD16<sup>-</sup>CD56<sup>bright</sup>NK細胞(uNK)が主体を占め、しかも、増殖期子宮内膜、分泌期子宮内膜、妊娠初期脱着膜の順に増加し、妊娠初期脱着膜では60~70%を占めるようになる<sup>1)</sup>。反復流産患者の分泌期中期の子宮内膜を生検するとuNK細胞が減少しており、CD16<sup>+</sup>NK細胞、CD8<sup>+</sup>T細胞、B細胞が増加するという報告がある。また、原因不明習慣流産患者の脱着膜中のuNK細胞は正常妊娠と比較して低率となっている。

これら脱着膜中のuNK細胞はトロホプラストに対し細胞傷害活性を示さないことが知られている。また、NK細胞は、自身のもつ活性型および抑制型レセプターによって、その細胞傷害活性が制御され、EVTに発現しているHLA-C、HLA-E、HLA-Gはこれらレセプターの特異的なリガンドである(図2)。

NK細胞上のCタイプレクチン型のヘテロ二量体であるCD94/NKG2のうち、CD94/NKG2Aは抑制型レセプターであり、HLA-Eを認識し、このシグナルにより細胞傷害能が抑制される。逆に、CD94/NKG2Cは活性型レセプターであり、HLA-Eを認識し、このシグナルにより細胞傷害能が活性化される(表1)。末梢血NK細胞上には両者が存在するが、脱着膜中のuNK細胞では、すべてのNK細胞が抑制型レセプターであるNKG2Aを発現しており、約70%がNKG2A<sup>+</sup>NKG2C<sup>-</sup>、約30%がNKG2A<sup>+</sup>NKG2C<sup>+</sup>である<sup>2)</sup>。

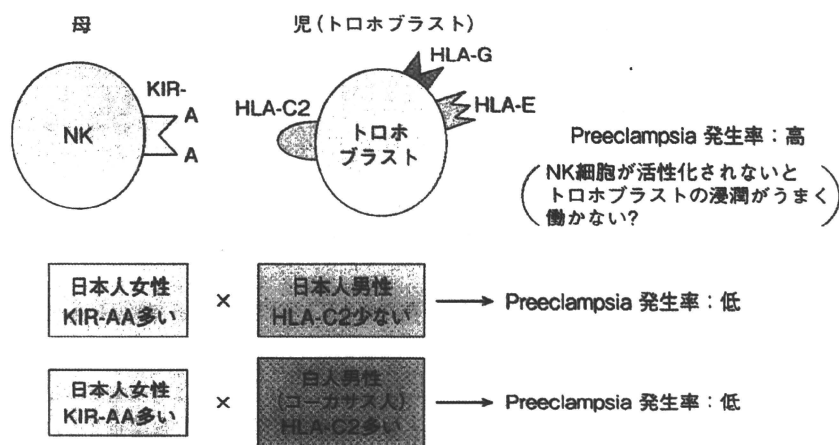


図2 母親NK細胞上のKIR-AA発現と児のHLA-C2との関連

表1 NK細胞上のレセプターと胎児側の組織適合性抗原との関係

NK細胞上レセプター	EVT上の分子
<b>抑制型レセプター</b>	
CD94/NKG2D	HLA-E
KIR2DL2/3(KIRA)	HLA-C1
KIR2DL1(KIRA)	HLA-C2
ILT2	HLA-G
<b>活性化型レセプター</b>	
CD94/NKG2C	HLA-E
KIR2DL4	HLA-G(?)
KIR2DS(KIRB)	HLA-C
NKG2D	MICA/B, ULBP

すなわち、uNK細胞はNK活性化レセプターを細胞表面に表出している場合でも、常にNK細胞を抑制するシグナルが存在することによりEVT上のHLA-Eを認識してもトロホプラスト細胞を攻撃しなくなると考えられる<sup>3)</sup>。

HLA-GはNK細胞上に発現している免疫グロブリンスーパーファミリーに属するキラー細胞免疫グロブリン様レセプター(killer immunoglobulin-like receptor: KIR)の中のKIR-2DL4、あるいは免疫グロブリン様転写産物(immunoglobulin-like transcript: ILT)に認識される(表1)。KIR-2DL4は活性化レセプターであり、IFN- $\gamma$ の産生を誘導するがNK細胞の細胞傷害活性は亢進させない。また、HLA-GテトラマーはKIR2DL4と結合することが

できず、uNKを活性化させないと考えられている。ILTに関しては機能面では未だ不明の点が多い。

EVT上に発現するHLA-Cは多型性を示し、HLA-C1およびHLA-C2に大別される。HLA-CはKIRにより認識される。KIRは活性化シグナルを欠くKIR-Aと、活性化レセプターであるKIR-Bに大別される。Hibyら<sup>4)</sup>は、母親のKIRのタイピングと胎児のHLA-Cのタイピングを行い、胎児のHLA-CがC2で母体のKIRがKIR-AA遺伝子型であると妊娠高血圧腎症のリスクが高くなることを報告した。すなわち、母体のNKレセプターの遺伝子型と胎児のHLA-Cの遺伝子型の組合せが妊娠高血圧腎症のリスクになるといえる(図2)。

日本人はKIR-AAが世界で最も高頻度の民族(ほぼ60%)であるが、HLA-C2は世界で最も頻度が低い(約10%)。これにより妊娠高血圧腎症の発症リスクがコントロールされている可能性がある(図2)。ヨーロッパのコーカサス人(白人)はKIR-AA型が20~30%、HLA-C2型が20~30%とともに中程度である。したがって、日本人女性(KIR-AA高頻度)と白人男性(HLA-C2中頻度)が結婚して妊娠した際、妊娠高血圧腎症は理論上3~4倍に増加することになる(図2)。そこで、筆者らは実際に国際結婚による症例を324症例集めて妊娠高血圧腎症の発症率を調査したが、初産(発症率2.0%)でも経産(発症率0.8%)でも、日本

人同士のカップルと頻度に差を認めず<sup>5)</sup>、疫学的に Hiby らのデータを追認することはできなかった。このことはNK細胞だけで胎盤での母児免疫寛容を説明することは不十分であり、NK細胞以外のメカニズム、すなわちT細胞による免疫寛容誘導が関与しているためではないかと考えられる。事実、最近になり母体T細胞は胎児の発現するHLA-Cを認識しておりHLA-Cのミスマッチ(不適合)がある場合、T細胞は活性化されており、それに伴って免疫を抑制する制御性T細胞が脱落膜で増加していることが明らかとなっている。これらについて次項で述べる。

#### 脱落膜における制御性T細胞の働き

T細胞は細胞性免疫を司るTh1細胞と液性免疫を司るTh2細胞に大別される。母体のTh1とTh2細胞のバランスは妊娠維持機構に関与し、正常妊娠ではTh2細胞優位の状態が誘導されているという報告が多く、胎盤局所におけるTh2サイトカイン優位の状態が妊娠維持に有利に働くと考えられてきた。しかし、Th2サイトカインであるIL-4、IL-5、IL-9、IL-13をノックアウトしたマウスでもアロ妊娠が成立することなどから、最近ではほかの免疫系の関与、すなわち制御性T細胞(regulatory T cell: Treg)の関与が考えられるようになってきた。

Treg細胞は末梢性の免疫寛容の維持に重要な役割を果たしている細胞集団で、自己反応性T細胞の免疫反応の抑制に働く。それ以外にも、腫瘍免疫、移植免疫、アレルギー、微生物感染などの多様な免疫反応に及ぶことが示唆されており、マウスアロ抗原特異的に免疫反応を制御し、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞の分画に存在する。また、Treg細胞は、核内転写因子のFoxp3がマスター遺伝子であり、ヒトのTreg細胞はCD25を強発現するCD4<sup>+</sup>CD25<sup>bright</sup>細胞である。これまでの報告により、Treg細胞は胎児母体間の免疫寛容においてもキープクターとなり得ることが示唆されている(表2)。ヒト<sup>6)</sup>、マウスともに妊娠時には脱落膜(子宮内膜)や末梢血中にTreg細胞が増加しており、流産モデルマウス、ヒト反復流産症例、ヒト妊娠高

表2 妊娠と制御性T細胞の関係

病態	制御性T細胞(Treg)の変動
正常妊娠	末梢血や脱落膜ともに増加する、特に脱落膜で著明に増加。母子間のHLA-Cミスマッチがあると脱落膜でさらに増加
原因不明不妊症	子宮内膜で低下(Foxp3 mRNAのみの成績で実際にはTreg細胞数を検討していない)
着床不全	着床期にTregを減少させると着床できない
原因不明流産、不育症	子宮内膜で低下、妊娠初期にTreg減少させると流産が誘導される
妊娠高血圧腎症	末梢血、脱落膜ともに減少
早産	?
妊娠糖尿病	<i>in vitro</i> で培養するとTreg減少

血圧症候群症例ではTreg細胞数の減少が認められている。また、原因不明不妊の子宮内膜ではFoxp3のmRNA発現レベルが減少しているという報告もある。我々も、マウスにおいて妊娠2.5日目に抗CD25モノクローナル抗体(PC61)を投与しCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg細胞を減少させるとアロ交配では着床が起こらず、同系交配では着床が成立すること、また、妊娠4.5日目および7.5日目の抗CD25モノクローナル抗体投与ではアロ交配において流産率が上昇することを確認している<sup>7)</sup>。すなわち、制御性T細胞はアロ妊娠において着床成立、妊娠初期における妊娠維持になくてはならない細胞である。

ヒトの母子間でHLA-Cミスマッチが存在すると脱落膜中のCD4<sup>+</sup>CD25<sup>dim</sup>活性化T細胞が増加し、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>bright</sup>Treg細胞が増加する。Tilburgsら<sup>8)</sup>は母体のT細胞はトロホプラスト上のHLA-Cを認識しており、胎児抗原特異的にTreg細胞の抑制能を発揮することを報告している。このことは、ヒトでも母親T細胞は胎児抗原を認識し活性化されるが、制御性T細胞が過剰な活性化を局所で制御していることを示す。また、Robertsonら<sup>9)</sup>はマウスの系で、精漿でプライミングすることにより父親抗原を認識するTreg細胞が妊娠3.5日目に子宮所属リンパ節に集積し、父親抗原特異的な免疫寛容(父親由来腫瘍細胞接種による腫瘍の増

大, 父親由来リンパ球投与による遅延型過敏反応の増強)を誘導することを報告している。すなわち Treg 細胞は胎児抗原(あるいは父親抗原)を認識しており, 着床前から子宮の所属リンパ節に集簇, 着床後は子宮に移動し, 胎児抗原特異的に免疫寛容を誘導しているということがいえる。

### 脱落膜における樹状細胞(DC)の働き

ヒトでは非妊娠子宮内膜分泌期後期ではほかの月経周期や妊娠初期に比較し, CD83<sup>+</sup>成熟 DC が増えている<sup>10)</sup>。一方, 妊娠初期脱落膜に存在する DC の大部分が C 型レクチンである DC-SIGN, CD209 を高発現した未熟 DC である<sup>11)</sup>。DC-SIGN<sup>+</sup>未熟 DC は貪食作用活性は十分高いが, T 細胞の活性化能は不十分である。先に胎児と母体間に起こっている細胞の交通(microchimerism)に言及したが, 妊娠中, 母体血液中には大量のシンシトロホプラストの微小片が循環している。このトロホプラストの細胞残骸内の微小片には HLA-DR および DQ といった MHC クラス II 抗原が発現されており, 母体未熟 DC はこれを取り込み抗原処理し MHC クラス I 分子あるいはクラス II 分子上に提示する。また, トロホプラストから遊離したエクソソーム上に発現する胎児抗原も DC に取り込まれ MHC クラス I 抗原もクラス II 抗原も抗原提示される。一般に IL-10 存在下では抗原特異的制御性 T 細胞が誘導されやすい。正常妊娠の場合, 胎盤や NK 細胞から IL-10 が産生されており, IL-10 に反応した DC は末梢での制御性 T 細胞を誘導している可能性がある<sup>11)</sup>。また, MHC クラス I 抗原は母体 CD8<sup>+</sup>T 細胞に認識され, CD8<sup>+</sup>T 細胞は活性化されるが, 活性化 CD8<sup>+</sup>T 細胞はトロホプラストが発現する FasL によりアポトーシスに陥る。また, 脱落膜中の NK 細胞から産生されるガレクチン 1 は活性化 CD8<sup>+</sup>T 細胞をアポトーシスに陥らせる。つまり, 胎児抗原を認識した活性化 CD8<sup>+</sup>T 細胞はアポトーシスにより除去されるため, 胎児を攻撃できない。

また, 脱落膜中の DC は T 細胞との相互作用の結果, Th1/Th2 タイプ免疫反応を誘導することはよく知られているが, 子宮内に存在する DC も局

所の Th1/Th2 バランスを Th2 に傾け妊娠維持に働いている<sup>12)</sup>。

最近, ジフテリアトキシンを投与することにより免疫過程で CD11c<sup>+</sup>細胞を取り除くことが可能な CD11c-DTR トランスジェニックマウスが開発された。着床期において一時的に CD11c<sup>+</sup>DC を除去すると着床率が著しく低下することが証明された。着床部の uterine NK (uNK)細胞の成熟化も障害され, 脱落膜内のらせん動脈の発達や胎盤の発育が障害された<sup>13)</sup>。DC は抗原提示細胞であるため, 母体 T 細胞へ胎児抗原が提示されることが妊娠に必須である可能性も考えられたが, T 細胞を欠損するマウスや同系交配においても DC を着床期に除去すると着床不全が生じた。このことは制御性 T 細胞除去はアロ妊娠の着床不全を誘導するが同系妊娠では誘導しないことと大きく異なる。Plack らによると, DC には血管新生を誘導する作用を認めており, DC は着床時の血管新生を誘導することで着床成立に関与している可能性があるといえる。以上より, DC は着床やその後の胎盤形成に重要な役割を果たしているといえる。

### 胎盤から分泌されるエクソソーム<sup>14)</sup>

細胞間の情報伝達の新しいメカニズムとして近年, エクソソーム(exosome)の研究が盛んになってきている。エクソソームとは血液, リンパ球, 体液に存在する, 直径 50~100 nm の膜で包まれた小胞のことであり, 細胞膜から分泌されている。抗原提示細胞から分泌されるエクソソームは, MHC class I, II を膜表面にもち, T 細胞を活性化することが知られている。また, 上皮細胞や腫瘍細胞などから分泌されるエクソソームは免疫抑制活性をもつことが報告されている。最近, ヒトの胎盤から分泌されるエクソソームについての報告もされるようになってきた。エクソソームは従来報告されていたトロホプラストの小断片よりはるかに小さい。ヒトの胎盤由来のエクソソームには MHC クラス I 関連分子の MICA, MICB や Retinoic acid early transcript 1 proteins (ULBP) をもち NKG2D レセプターを介して NK 細胞の活性化を抑制している。また, アポトーシスを誘導す



る FAS-L や TR1R を発現し、CD8<sup>+</sup>細胞などのアポトーシスを引き起こしていると考えられている。

これらのことからトロホプラスト由来エキソソームは免疫抑制活性をもち、母児境界面での免疫寛容に一役かっているといえる。

### おわりに

妊娠成立時の母児接点の場では、胎児抗原の制御、母体免疫担当細胞などいくつかの免疫寛容の機構が相互に作用していることが最近の生殖免疫学の進歩により明らかとなってきた。免疫学的維持機構の破綻と原因不明の着床不全、反復流産、妊娠高血圧腎症といった疾患の関連性が報告されている。今後、さらなる研究が進展し、これらの疾患に対して新たな治療法が開発されることに期待したい。

### 文献

- 1) Saito S, et al : Cytokine network at the fetomaternal interface. *J Reprod Immunol* **47** : 87-103, 2000
- 2) Kusumi M, et al : Expression patterns of lectin-like natural killer receptors, inhibitory CD94/NKG2A, and activating CD94/NKG2C on decidual CD56<sup>high</sup> natural killer cells differ from those on peripheral CD56<sup>dim</sup> natural killer cells. *J Reprod Immunol* **70** : 33-42, 2006
- 3) Tabiasco J, et al : Human decidual NK cells : unique phenotype and functional properties. *Placenta* **27** : 4-9, 2006
- 4) Hiby S, et al : Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* **200** : 957-965, 2004
- 5) Saito S, et al : The incidence of pre-eclampsia among couples consisting of Japanese women and Caucasian men. *J Reprod Immunol* **70** : 93-98, 2006
- 6) Sasaki Y, et al : Decidual and peripheral blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion. *Mol Hum Reprod* **10** : 347-353, 2004
- 7) Shima T, et al : Regulatory T cells are necessary for implantation and maintenance of early pregnancy but not late pregnancy in allogeneic mice. *J Reprod Immunol* **85** : 121-129, 2010
- 8) Tilburgs T, et al : Fetal-maternal HLA-C mismatch is associated with decidual T cell activation and induction of functional T regulatory cells. *J Reprod Immunol* **82** : 148-157, 2009
- 9) Robertson SA, et al : Seminal fluid drives expansion of the CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T regulatory cell pool and induces tolerance to paternal alloantigens in mice. *Biol Reprod* **80** : 1036-1045, 2009
- 10) Rieger L, et al : Antigen-presenting cells in human endometrium during the menstrual cycle compared to early pregnancy. *J Soc Gynecol Investig* **11** : 488-493, 2004
- 11) Adams K, et al : The changing maternal self hypothesis : A mechanism for maternal tolerance of the fetus : *Placenta* **28** : 378-382, 2007
- 12) Miyazaki S, et al : Predominance of Th2-promoting dendritic cells in early human pregnancy deciduas. *J Leuko Biol* **74** : 514-522, 2003
- 13) Krey G, et al : *In vivo* dendritic cell depletion reduces breeding efficiency, affecting implantation and early placental development in mice. *J Mol Med* **86** : 999-1011, 2008
- 14) Mincheva-Nilsson L, et al : The role of placental exosomes in reproduction. *Am J Reprod Immunol* **63** : 520-533, 2010

\* \* \*

