

〈3〉母体・胎児境界面の免疫系に着目した、切迫早産／妊娠高血圧症候群の病態・病因の解明

東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 甲賀 かをり

インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)は必須アミノ酸であるトリプトファン代謝の律速酵素であり、T細胞を抑制すること、および細胞内病原体の増殖を制御することが知られている。IDOを欠乏させると異系マウス間での妊娠が流産となることから、IDOは母児境界面での免疫抑制を保ち、妊娠確立にも重要な役割を担うことが知られている。

Toll like 受容体 (TLR) は、あらゆる細胞に発現し、病原体や非自己の因子を認識したうえで免疫反応を惹起させる、自然免疫に必須の受容体である。なかでも TLR-3 はウイルス感染時にウイルスを認識する受容体で、我々はこれまでにヒト絨毛細胞が TLR-3 を発現し、その刺激によりサイトカイン・ケモカイン分泌などの免疫応答をすることを示してきた。

本研究では、ヒト絨毛初代細胞に TLR-3 のリガンドである poly (I:C) を投与することで TLR-3 を刺激すると、絨毛からの IDO の mRNA およびタンパクの発現が容量依存的に誘導されることを示した。また、TLR-3 刺激を受けた絨毛の上清中ではトリプトファンの代謝産物である L-キヌレニンの濃度が高いこと、さらにこの上清は T 細胞の増殖を抑制し、その抑制がトリプトファン添加によりキャンセルされることから、この抑制が IDO を介したものであることを示した。また、TLR-3 への刺激は IFN β の分泌も促進し、その分泌が IDO の誘導よりも先んじること、および抗 IFN β 抗体の前投与により TLR-3 刺激による IDO の誘導がキャンセルされることから、TLR-3 刺激による IDO の誘導は IFN β を介していることを示した。

以上の所見から、ウイルス感染があった場合に、絨毛細胞はウイルスを認識し IDO を分泌することで、一方ではウイルス増殖を抑制し、一方では母児境界面の免疫抑制状態の維持に関与する可能性が示唆された。

参考文献

1. Bo Wang, Kaori Koga, Yutaka Osuga, Ingrid Cardenas, Gentaro Izumi, Masashi Takamura, Tetsuya Hirata, Osamu Yoshino, Yasushi Hirota, Miyuki Harada, Gil Mor and Yuji Taketani. Toll-like receptor-3 ligation induced indoleamine 2, 3 - dioxygenase expression in human trophoblasts. *Endocrinology*, 152: 4984, 2011.