

〈3〉習慣・自然流産における胎盤機能異常と母児免疫の関わり：生体二光子顕微鏡による可視化解析

Placental dysfunction during abortion and maternal immunity: visualized by in vivo two photon microscopy

自治医科大学医学部分子病態治療研究センター分子病態研究部 西村 智

本研究では三つの母児免疫および胎盤機能を明らかにする新たな手法を確立した。一つは、申請者が独自に開発した生体内で分子・細胞機能を可視化する生体二光子イメージングである。生きている母体の子宮壁を通して、胎児・胎盤を動的に評価するシステムを確立した。胎盤循環、血栓・止血反応、さらには免疫細胞の動態が明らかになった。胎盤中の各部に存在する多様な形態の細胞を分別し、免疫反応を明らかにするために生体に特化したソフト開発もあわせて行い、自動的に母体・胎児の免疫細胞の種別を明らかにするシステムを開発した。一方で、子宮壁のぜん動運動によるアーティファクトは除くことが難しく、現在、先読み制御およびサーボモーター駆動を使った追跡可視化を試みている。また、胎盤では **Trophoblast** の侵入、および、自発的な血栓反応がみられた。特に血小板凝集は高頻度かつ確率的に起きており、病態への寄与が示唆された。

もう一つは網羅的なヒト末梢血細胞の免疫反応解析である。今回は特に制御性 T 細胞にフォーカスして解析をおこなった。Pre-Eclampsia (PE) および正常妊娠の母体血液を比較したところ、両者間には有意な差を認めなかったが、週数がすすむごとに PE 例では制御性 T 細胞の減少がみられた。

最後は、ヒト胎盤の可視化および遺伝子解析である。掻爬術例および流産症例の胎盤に対し、二光子観察および遺伝子解析を現在開始している。二光子観察では、母体・胎児の絨毛の交絡点が観察されており、上記の技術とあわせて母児免疫の全貌が明らかになると考えられた。

参考文献

1. Nagayama S, Ohkuchi A, Shirasuna K, Takahashi K, Suzuki H, Hirashima C, Sakata A, Nishimura S, Takahashi M, Matsubara S. The Frequency of Peripheral Blood CD4⁺FoxP3⁺ Regulatory T Cells in Women With Pre-eclampsia and Those With High-risk Factors for Pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 34(4): 443-455, 2015
2. Nishimura S, Nagasaki M, et al. IL-1 α induces thrombopoiesis through megakaryocyte rupture in response to acute platelet needs. *J Cell Biology* 11; 209(3): 453-66, 2015
3. Nishimura S, Nagasaki M, et al. ENPP2 contributes to adipose Tissue expansion and insulin resistance in diet-induced obesity. *Diabetes* 63(12): 4154-64, 2014
4. Nishimura S, Manabe I, et al. Adipose natural regulatory B cells negatively control adipose tissue inflammation. *Cell Metabolism* 18: 759-766, 2013
5. Nishimura S, Manabe I, et al. In vivo imaging visualizes discoid platelet aggregations without endothelium disruption and implicates contribution of inflammatory cytokine and integrin signaling. *Blood* 119(8): e45-56, 2012
6. Nishimura S, Manabe I, et al. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nature Medicine* 15: 8, 914-920, 2009