

第21回 神澤医学賞受賞講演 要旨

免疫学的視点による

生殖現象の生理・病理の解明と臨床応用に向けた研究

Study of Reproductive Physiology and Pathology from an Immunological Point of View: Towards Their Clinical Application

東京大学大学院医学系研究科産婦人科学講座 准教授

甲賀 かをり

はじめに

女性の生殖現象すなわち、卵巣における卵胞発育・黄体形成、子宮内膜における増殖・脱落膜化、さらに妊娠した際の子宮内膜と胚・初期絨毛との相互作用には、毎月繰り返される組織の破綻・再構成や、非自己組織に対する寛容など、他の生理現象に見られない特異的な免疫学的機構があると考えられる。そしてそれらの現象における免疫学的機構の破綻は、排卵不全・着床不全・子宮内膜症・妊娠高血圧症候群・流産といった病態に関連すると考えられる。したがって、これらの免疫学的機構を解明することは関連する病態の予防・治療戦略に応用することが期待できる。

研究成果

(1) 子宮内膜の増殖・脱落膜化に関する研究

子宮内膜の脱落膜化において、低酸素刺激や cAMP 刺激により誘導される血管新生因子である angiogenin¹や、細胞増殖メディエータ Death effector domain-containing protein²が子宮内膜間質細胞の脱落膜化に伴って上昇し、その分化に関与していることを明らかにした。一方、月経後の子宮内膜において、間質細胞におけるケモカイン CXCL8, CXCL1 やマトリックスメタロプロテアーゼ 1, 2, 3、アクチビン A の発現が伸展刺激によって上昇し、好中球遊走などを惹起することで、組織再構築に関与することを見出した³。これらの現象は子宮内膜組織の生理的な周期的変化、ひいては正常な胚の着床・妊娠維持に必須であり、さらにこれらの因子の低酸素や過収縮による過剰発現により、逆流月経血中の子宮内膜組織も修飾されることで、子宮内膜症の発症・進展にも関与している可能性を示唆した。

（２） 子宮内膜と初期絨毛との相互作用に関する研究

妊娠初期脱落膜がケモカイン CXCL8, CXCL1 と MMP1 を分泌し、それが進展刺激により上昇し、プロゲステロンによって制御されることで、妊娠初期の絨毛維持に関与する可能性⁴、妊娠初期絨毛細胞が Toll like receptor (TLR) 3 刺激により Indoleamine 2,3-dioxygenase を発現し白血球の増殖を抑制し、母児間免疫寛容を維持すると同時に、抗ウイルス作用を発揮し母児をウイルスから保護する可能性⁵、初期絨毛細胞が子宮内膜血管内皮細胞を貪食し、IL-6 や MCP-1 を分泌することで胎盤形成に寄与する可能性⁶を示した。これらの機構は、正常妊娠維持に貢献すると同時に、この破綻が流産、妊娠高血圧症候群などの病態に寄与する可能性を示唆した。

（３） 早産・妊娠高血圧症候群に関する研究

早産・妊娠高血圧症候群の病態には、いずれも母体胎児間の適切な免疫学的寛容が破綻することが原因と考えられる。この点に着目し、早産に関しては、マウスモデルなどを用い、ウイルス感染もしくは細菌感染が早産の原因となる機構に、絨毛細胞に発現する TLR3 が関与することを明らかにした⁷。一方、妊娠高血圧症候群の最初の病因には、妊娠初期の胎盤形成不全とそれに起因する胎盤の酸素濃度低下に関与することに着目し、血管新生抑制因子である可溶性 VEGF 抗体 1 (sFlt1) 濃度が、本症を発症した妊婦で上昇することを世界に先駆けて発表した⁸。本研究のその後の研究により、本因子は本症発症以前から血清中の濃度が上昇することが明らかとなり、本研究成果は、現在諸外国で臨床応用され本邦でも臨床試験の行われている本症予知法の礎となった。さらに妊娠高血圧症候群で炎症や胎盤での免疫機構の破綻に関与していることにも着目し、サイトカイン IL-11⁹、DAMPs (damage associated molecular patterns) の一つである High mobility group box 1¹⁰ の胎盤や母体循環におけるレベルやその制御による本症制御の可能性についても報告している。また凝固線溶系の亢進と本症発症の関係に関連して、絨毛細胞における sFlt1 の発現がトロンビンによって誘導されることも見出し¹¹、出血の制御が本症発症の制御に寄与する可能性を示した。

（４） 子宮内膜症に関する研究

子宮内膜症の代表的な病因論に、月経血中の正所性子宮内膜組織の経卵管的逆流説があるが、子宮内膜症を発症しない多くの女性にも同様の逆流は認められるという事実から、子宮内膜症を発症する女性では、逆流した子宮内膜と腹腔内の免疫環境の間に何らかの異常が存在する可能性が提唱されていた。本研究では、上述（１）の正所性子宮内膜組織に関する成果に

加え、腹腔内環境に着目した検討も行ってきた。たとえば、子宮内膜症患者の腹腔内貯留液中では、炎症性サイトカインである IL-6 濃度が高値であること、それが腹腔内の単核細胞由来であり、IL-6、IL1 β 、TNF α といった炎症性刺激によって増幅することを示した¹²。

一方、子宮内膜症患者の腹腔内貯留液中の樹状細胞と逆流子宮内膜の相互作用にも着目し、子宮内膜症患者では、樹状細胞表面上の貪食に関与するマンノースレセプターが高発現しており、樹状細胞ではこのレセプターを介して逆流子宮内膜の貪食をしていること、さらにその貪食が樹状細胞における炎症を惹起、T 細胞の分化に関与している可能性も明らかにした¹³。さらにマウスを用いた好中球枯渇実験から、好中球が本症初期病変の形成に必須であることも明らかにした¹⁴。また子宮卵管造影の油性造影剤が腹腔内の樹状細胞や T 細胞を刺激し妊孕能を向上させる可能性についても明らかにしており¹⁵、本症の制御についても現在検討中である。

さらに、本症に対する現行の治療法がホルモン制御に頼った戦略であり、妊娠を望む女性に用いることができないことが問題となってきたが、本研究では、免疫制御による本症抑制を病巣制御にレスベラトロール^{16,17}やビタミン D¹⁸ といった食品由来生理活性因子、さらに当归芍薬散といった漢方やその成分（投稿中）による免疫制御が有効である可能性についても明らかにし、本症のあらたな治療戦略として現在も臨床研究に発展させており、それ以外の治療薬についてもマウス実験などで検討中である。子宮内膜症については、臨床研究においても、卵巢嚢胞が術後約 30% と高率に再発すること¹⁹と、経口避妊薬により再発をその 1/10 以下に予防できること²⁰を明らかにし、これらの治験は欧米のガイドラインにも反映されている。さらに稀少部位子宮内膜症の診断²¹や治療法²²に関する研究においても本邦のガイドラインに反映されるような成果を発表した。

（５） 卵胞発育・黄体に関する研究

卵胞発育・黄体化において、低酸素ならびに cAMP によって誘導される血管新生因子 angiogenin が関与すること²³、卵胞発育・排卵については M2 マクロファージでなく M1 マクロファージが必須であり、M1 マクロファージが卵胞発育に伴い卵巢に集簇し、血管内皮細胞の形成・維持に関与することにより卵胞発育を制御すること²⁴などを明らかにしている。現在では、子宮内膜症や抗がん剤が卵巢機能を低下させる機序とそれを回避する戦略についても検討中である（投稿中）。

今後の展望

これらの研究より、女性のさまざまな生殖現象に関与する免疫学的因子が明らかになってきた。現在もさらなる因子の解明に向け精力的に研究を行っているとともに、これまで本研究で明らかとなった因子に関して、子宮内膜症・妊娠高血圧症候群・早産といった病態の予防・予知・治療、更に着床能上昇や卵巣機能温存による女性の妊孕性の向上にむけた総合的なサポート方法の確立を目指し、臨床試験などで検証を試みている。今後もこれらの研究を発展させることで産婦人科の臨床医学に貢献していきたい。

関連文献

- 1 Koga, K., Osuga, Y., Tsutsumi, O., Yano, T., Yoshino, O., Takai, Y., Matsumi, H., Hiroi, H., Kugu, K., Momoeda, M., Fujiwara, T. & Taketani, Y. Demonstration of angiogenin in human endometrium and its enhanced expression in endometrial tissues in the secretory phase and the decidua. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (11): 5609-5614, 2001
- 2 Mori, M., Kitazume, M., Ose, R., Kurokawa, J., Koga, K., Osuga, Y., Arai, S. & Miyazaki, T. Death effector domain-containing protein (DEDD) is required for uterine decidualization during early pregnancy in mice. *J Clin Invest*, 121 (1): 318-327, 2011
- 3 Izumi, G., Koga, K., Nagai, M., Urata, Y., Takamura, M., Harada, M., Hirata, T., Hirota, Y., Ogawa, K., Inoue, S., Fujii, T. & Osuga, Y. Cyclic stretch augments production of neutrophil chemokines, matrix metalloproteinases, and activin a in human endometrial stromal cells. *Am J Reprod Immunol*, 73 (6): 501-506, 2015
- 4 Zhao, Y., Koga, K., Osuga, Y., Izumi, G., Takamura, M., Harada, M., Hirata, T., Hirota, Y., Yoshino, O., Inoue, S., Fujii, T. & Kozuma, S. Cyclic stretch augments production of neutrophil chemokines and matrix metalloproteinases-1 (MMP-1) from human decidual cells, and the production was reduced by progesterone. *Am J Reprod Immunol*, 69 (5): 454-462, 2013
- 5 Wang, B., Koga, K., Osuga, Y., Cardenas, I., Izumi, G., Takamura, M., Hirata, T., Yoshino, O., Hirota, Y., Harada, M., Mor, G. & Taketani, Y. Toll-like receptor-3 ligation-induced indoleamine 2, 3-dioxygenase expression in human trophoblasts. *Endocrinology*, 152 (12): 4984-4992, 2011
- 6 Peng, B., Koga, K., Cardenas, I., Aldo, P. & Mor, G. Phagocytosis of apoptotic trophoblast cells by human endometrial endothelial cells induces proinflammatory cytokine production. *Am J Reprod Immunol*, 64 (1): 12-19, 2010
- 7 Koga, K., Cardenas, I., Aldo, P., Abrahams, V. M., Peng, B., Fill, S., Romero, R. & Mor, G. Activation of TLR3 in the trophoblast is associated with preterm delivery. *Am J Reprod Immunol*, 61 (3): 196-212, 2009
- 8 Koga, K., Osuga, Y., Yoshino, O., Hirota, Y., Ruimeng, X., Hirata, T., Takeda, S., Yano, T., Tsutsumi, O. & Taketani, Y. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (5): 2348-2351, 2003
- 9 Winship, A. L., Koga, K., Menkhorst, E., Van Sinderen, M., Rainczuk, K., Nagai, M., Cuman, C., Yap, J., Zhang, J. G., Simmons, D., Young, M. J. & Dimitriadis, E. Interleukin-11 alters placentation and causes preeclampsia features in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112 (52): 15928-15933, 2015
- 10 Wang, B., Koga, K., Osuga, Y., Hirata, T., Saito, A., Yoshino, O., Hirota, Y., Harada, M., Takemura, Y., Fujii, T. & Taketani, Y. High mobility group box 1 (HMGB1) levels in the placenta and in serum in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*, 66 (2): 143-148, 2011
- 11 Zhao, Y., Koga, K., Osuga, Y., Nagai, M., Izumi, G., Takamura, M., Harada, M., Hirota, Y., Yoshino, O. & Taketani, Y. Thrombin enhances soluble Fms-like tyrosine kinase 1 expression in trophoblasts; possible involvement in the pathogenesis of preeclampsia. *Fertil Steril*, 98 (4): 917-921, 2012