

制御性 T 細胞による免疫制御機構に基づく子宮内膜症病態メカニズムの解明

子宮内膜症の病態病因については未だ明らかではないが、子宮内膜が腹腔内に逆流し生着するという「移植説」は有力な仮説であり、子宮内膜の異所性生着には腹腔内の免疫寛容機構の関与が示唆されてきた。制御性 T 細胞 (Treg) は免疫応答を抑制する T 細胞で免疫自己寛容に必須の細胞である。これまで Treg の増加による免疫寛容が子宮内膜の異所性着床を促すのではないかと考えられてきた。しかし一方、子宮内膜症局所では effector T 細胞や炎症性サイトカインの増加により免疫応答が生じており、この免疫寛容と応答が同時に同部位で生じている矛盾に対しては大きな謎とされてきた。しかし最近 Foxp3 陽性の Treg には免疫抑制能を持たない細胞が含まれており、Foxp3 と CD45RA で分画される CD4+CD45⁻Foxp3^{high} 細胞 (activated Treg) こそが真に免疫抑制能を有していることが報告された。申請者らはこれまでに activated Treg がヒト子宮内膜症病巣において著明に減少しており免疫応答制御機構について明らかにしてきた。本研究では、Treg による免疫異常が子宮内膜症病巣に及ぼす影響について検証することを目的とし、ジフテリアトキシン (DT) 投与後に Foxp3 が一時的に減少する Foxp3^{DTR}/DT マウスを用いて、子宮内膜症モデルマウスを作成した。Treg が減少している Foxp3^{DTR}/DT マウスではコントロールマウスと比較し、嚢胞性病変の数および重量の増加や増殖能の亢進を認めた。さらに effector T cell やマクロファージが増加しており、また子宮内膜症の増悪に関わるとされる IL-6, IL-8, CCL2 などの炎症性サイトカインや血管増殖因子の増加が認められた。以上より、Treg の減少はマクロファージや effector T cell を活性化し、局所の炎症性サイトカインや血管新生因子を増加させることで子宮内膜症の進展に寄与すると考えられた。