

妊娠時の免疫系の変動

順天堂大学医学部
産婦人科講師
吉田 幸洋

はじめに

受精卵は母体にとって半分は自己の、半分は父親由来の同種抗原を有する半同種移植片 semi-allograft であり、妊娠を移植免疫学的に捉えれば、自然がもたらした同種移植の成功例といえる。この、「種の存続」という立場からは極めて合目的な現象も、移植免疫学の分野からは、極めて例外的な免疫現象と考えられる。

妊娠時の母体の免疫系の変化を考えることは、なぜ、胎児・胎盤は母体から拒絶されないかを考えることであり、すなわち、妊娠維持の機構にほかならない。

通常の移植片と胎児との間には以下のような相違点がある。すなわち

- 1) 胎児は母体にとって厳密な意味での同種移植片ではなく半同種移植片であること、
 - 2) 胎児は母体とは独立した循環系を持っており、母児間には胎盤という隔壁が存在する。
- 一方、妊娠は母体の内分泌環境に大きな変化を生じ、当然、免疫能もこれにともなう影響を受けることになる。

しかし、胎児が免疫学的な意味で真の同種移植片であり、さらに、母体の免疫系が単に抑制された状態にあるのではないという事実は、妊娠6週ころから母体の免疫系が胎児の移植抗原の刺激に应答し、母体血中に胎児のHLA抗原に対する抗体が出現することから証明されている。にもかかわらず胎児が母体から拒絶されずに生長するという事実は、拒絶反応を克服できるさらに高次の仕組みが存在するからである。

本稿では、妊娠にともなう母体の免疫能の変化について、妊娠維持の機構を中心に論じてみたい。

免疫応答の機構と調節

免疫の基本は自己と非自己の認識であり、この鑑別に重要な役割をはたす機構に主要組織適合抗原系がある。ヒトではHLA抗原と呼ばれ、この抗原を決定する遺伝子座の近傍には、免疫遺伝学的に重要な遺伝子座が密集している。これらの集団は主要組織適合遺伝子複合体 (Major histocompatibility complex: MHC) と呼ばれ、ヒトでは第6番染色体の短腕上にあることが知られている。MHCの産物であるHLA抗原を担ったHLA分子には、HLAクラスI分子、HLAクラスII分子がある。

HLAクラスI分子上のクラスI抗原はHLA-A、-B、-C抗原に分類され、この抗原はすべての有核細胞の表面に発現している。一方、HLAクラスII分子上のクラスII抗原はHLA-DR、-DQ、-DP抗原であり、主として免疫応答に関係する細胞群に発現する。これら、個々の抗原は、さらに数十種類の亜型に分類され、その数は現在180種類にも達している。

免疫応答においてT細胞が外来抗原を認識する際、抗原のみならず自己のHLA抗原を同時に認識しなければT細胞は活性化されない。これをMHC拘束という。HLAクラスI抗原はウイルスや化学物質により修飾を受けた細胞や腫瘍細胞および移植片細胞を攻撃

する細胞障害性キラーT細胞の分化誘導に関与し、HLAクラスII抗原はマクロファージなどの抗原呈示細胞、つまり免疫担当細胞の相互作用を通じ、ヘルパー細胞の分化誘導に関与している。

絨毛細胞とHLA抗原

胎盤の最外層を形成し、胎児と母体の接点となる胎盤絨毛組織は発生学的に胎児由来の組織であり、移植免疫学の立場からは、母体にとって同種移植片とみなしうる。

絨毛の基本的形態は、母体血に直接接する最外層に栄養膜合体体層(syncytiotrophoblast; 以下「ST」と略)があり、このST細胞の内側に栄養膜細胞層(cytotrophoblast; 以下「CT」と略)がある。さらに、絨毛から離れ、脱落膜へと侵入し、直接母体組織、細胞と相対するnon-villous trophoblast (以下「NVT」と略)があり、これら3者に分けて考えることができる。

絨毛細胞表面におけるHLA抗原系の発現をみると、STおよびCTの両細胞にはHLAクラスI、およびHLAクラスII抗原の両者ともが存在しないことが確認されている。

このことは、絨毛細胞自体が母体の免疫応答を刺激することも、また、母体の免疫学的攻撃の標的になることもないことを意味している。

一方、NVT細胞にはHLAクラスII抗原は存在しないものの、HLAクラスI抗原が存在することが判明した³⁾。しかし、このHLAクラスI抗原はHLA-Gと呼ばれ、従来知られているものとは異なり、多形性を示さず、分子量も異なっている。したがって、HLA-G分子がNVT表面に発現されているとしても、移植抗原として働きうるかどうかは不明である(表1)。

(表1) Trophoblast におけるclass I HLA抗原およびclass II HLA抗原の発現

	villous		non-villous
	syncytiotrophoblast	cytotrophoblast	cytotrophoblast
class I HLA抗原	(-)	(-)	(+)
class II HLA抗原	(-)	(-)	(-)

最近このHLA-G mRNAが妊娠初期に多く認められ、さらに妊娠初期にはtrophoblastだけでなく絨毛間質細胞にも認められることが明らかとなり、HLA-G抗原が妊娠の維持に関し、ある種の積極的な意義を持つのではないかと考えられている⁴⁾。

胎児抗原に対する母体免疫系の応答と遮断抗体

このように、母体の接点であるSTやCT細胞では、HLA抗原が欠如しているにもかかわらず、妊娠中は母体の免疫系が積極的に胎児抗原を認識し抗体産生が行われている。これらのうちHLAクラスII抗体は、胎盤より漏出した胎児リンパ球やマクロファージ、あるいは胎児血流中のHLAの可溶性抗原により感作を受けて産生されたものと考えられている。また、母体血中にはtrophoblast表面に存在し、主要組織適合抗原とは異なった臓器特異抗原の一つであるtrophoblast-lymphocyte cross reacting antigen (TLX

抗原)に対する抗体や抗HLAイデオタイプ抗体などの各種抗体が認められる。これらは遮断抗体(blocking antibody)と呼ばれ、これらの抗体が絨毛表面に付着して抗原性を遮蔽し、補体依存性の細胞障害を抑制したり、母体のキラー細胞からの攻撃から胎児を守り、胎児の生着や妊娠の維持に重要な役割を演じている(表2)。

(表2) 妊娠維持に関する遮断抗体

1. 抗HLA DR抗体
2. 抗イデオタイプ抗体
3. 抗TLX抗体

妊娠中の母体の免疫能

〔Ⅰ. 細胞性免疫能〕

妊娠中はPPD(purified protein derivative)を抗原とする遅延型過敏反応の陰性化や、末梢血リンパ球のPHA(phytohemagglutinin)などのマイトジェンに対する反応性の低下が認められ、さらにまた、natural killer(NK)細胞活性の減弱が認められることなどから、細胞性免疫能は抑制状態にあることが強調されてきた。実際、妊娠中はカンジダなどの真菌やウイルス感染症に罹患しやすい状態にあり、また、癌などの悪性腫瘍が合併すると急速な進展が認められることがある。

一方、妊娠中は胎児-胎盤系から多種の免疫抑制作用を有する妊娠関連物質が産生され、外因的にも免疫抑制状態にあると考えられる。

しかし、実際には妊婦に行った同種移植は多少の生着期間の延長を認めるものの、結局は拒絶されてしまい、細胞性免疫能の抑制・低下だけでは妊娠維持の説明にはならない。

〔Ⅱ. 液性免疫能〕

免疫グロブリンのうちIgGは妊娠の経過とともに低下傾向を示す。IgAも軽度の低下傾向を示すが、IgMおよびIgEには妊娠によって有意な変動は認められない¹⁾。

一方、補体活性のtotalの指標となるCH50は妊娠経過にともなって増加が認められる。

SLE合併妊娠における、CH50の低下は妊娠中の母体の病状の悪化を示す指標となり、このような例では妊娠中期子宮内胎児死亡例、早産SFD児、死産例が多いことが知られている²⁾。

〔Ⅲ. 妊娠中のサイトカイン〕

母児の接点である胎盤を中心として、母体側の脱落膜、および、胎児側の絨毛間質にはマクロファージを主体とする免疫担当細胞が多数存在し、積極的に免疫応答を行うことで半同種移植片である胎児を受け入れていることはすでに述べた。さらに、近年、これらの免疫担当細胞に加え、絨毛膜や脱落膜中の細胞から、種々のサイトカインが産生され、妊娠維持に関与していることが明らかになった。とくに、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)、およびインターロイキン3(IL-3)は絨毛細胞の増殖を促進する成長因子として働き、また、インターロイキン6(IL-6)は胎盤絨毛細胞からの絨毛性ゴナドトロピン(hCG)分泌に関与していることが知られている。

おわりに

妊娠中の母体免疫能は、ステロイドホルモンをはじめとする、各種の妊娠関連物質によって抑制された状態におかれており、このような状況は、半同種抗原である胎児・胎盤の受け入れに都合がよい環境を形成している。しかし、一方では母体は積極的に胎児・胎盤抗原を免疫学的に認識しており、このような免疫応答は、そのすべてが胎児・胎盤にとって不利に働くわけではなく、むしろ妊娠維持に必要欠くべからざる反応であることが明らかとなった。この同種抗原による免疫刺激とこれを拒絶しない免疫抑制とのバランスこそが、妊娠時の母体の免疫系の変化であるということができよう。

《参考文献》

- 1) 佐治文隆, 谷澤 修. 妊婦の免疫学的検査. 産婦人科の実際 1993; 42: 1959—1963
- 2) 吉田幸洋. SLE 妊娠の管理. 産科と婦人科 1992; 59: 1361—1368
- 3) Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, DeMars R. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. Science 1990; 248: 220—223
- 4) Yelavarthi KK, Fishback JL, Hunt JS. Analysis of HLA-G mRNA in human placental and extraplacental membrane cells by in situ hybridization. J Immunol 1991; 146: 2847—2854