

シンポジウム1 流産の原因と対策

2) 流産における免疫学的機序の解明

～免疫グロブリン治療は流産抑止に有効か～

北海道大学 マミーズクリニックちとせ 島田茂樹

【目的】

習慣流産の原因はいまだ十分に解明されておらず、精査を行っても原因不明となる患者が多く存在する。当研究の第一の目的は原因不明習慣流産の機序解明であり、第二に免疫グロブリン治療の成績とその作用機序に関する研究成果をまとめることを目的とした。

【方法】

①・原因不明習慣流産女性とコントロール女性の黄体中期末梢血について

・原因不明習慣流産女性とコントロール女性の黄体中期子宮内膜について、

・自然流産患者と人工流産患者の子宮脱落膜について、

NK細胞比率、NKT細胞比率、CD4+やCD8+細胞におけるIFN- γ 、IL-4およびTNF- α を発現する細胞比率をフローサイトメトリー法(FCM)にて測定した。

②・原因不明反復流産女性の黄体中期末梢血について

・原因不明習慣流産女性の妊娠6～7週末梢血について、

51Cr リリースアッセイによるNK細胞活性とFCMによるNK細胞比率を測定し、その後の妊娠婦結を調べた。

③原因不明習慣流産女性とコントロール女性の黄体中期末梢血NK細胞について、

CD94、CD161、CD158a、CD158b および CD244 を発現する細胞比率をFCMにて測定した。

④原因不明習慣流産女性の妊娠初期末梢血について、ELISA法により macrophage migration inhibitory factor (MIF) の血清濃度を測定し、その

後の妊娠婦結を調べた。

⑤流産モデルマウスにヒト免疫グロブリン(Ig)を腹腔内投与し、流産率の変化を解析した。

Igを投与したマウスから回収した脾細胞を、流産モデルマウスに養子移入した際の流産率を解析し、レシピアントマウス胎盤での移入細胞中のCD11b+細胞比率をFCMにより解析した。

⑥免疫グロブリン大量療法(MIVIg)を施行した原因不明習慣流産女性の治療前後の末梢血で、

・血清IFN- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-10濃度を

ELISA法により測定した。

・NK細胞活性とNK細胞比率を測定した。

・NK細胞、CD8+細胞、CD4+CD25+細胞、マクロファージに発現する各種抗原をFCMにより解析した。

【成績】

①・習慣流産女性とコントロール女性の黄体中期末梢血では、NKT細胞数には差がなかった。しかし習慣流産女性ではCD4+IL4+細胞比率とCD8+IL4+細胞比率が高く、Th1/Th2やTc1/Tc2は低下していた。

・習慣流産女性とコントロール女性の黄体中期子宮内膜では、NK細胞数、NKT細胞数には差がなかった。しかし習慣流産女性ではCD3+細胞数、CD4+IFN γ +細胞比率、CD4+TNF α +細胞比率が減少していた。

・自然流産絨毛からは、正常染色体流産と異常染色体流産とが確認された。これに人工流産を加えた三者間で、脱落膜のNK細胞比率、NKT細胞比率には差がなかった。

自然流産群でCD4+IFN γ +細胞比率、CD4+IL-4+/CD4+TNF α +比が、人工流産群に比べて増

加しており、CD8+IL-4+細胞比率、CD8+IL-4+/CD8+IFN γ +比、CD8+IL-4+/CD8+TNF α +比は減少していたが、染色体正常、異常の間で各パラメーターに差はなかった。

②・次の妊娠が化学妊娠や正常染色体流産に終わった女性の、妊娠前黄体中期のNK細胞活性やNK細胞比率は、生産だった女性と比べ高かった。

・正常染色体流産に終わった女性の妊娠初期のNK細胞活性は、生産だった女性よりも高かった。

③習慣流産女性では、黄体中期末梢血NK細胞でのCD158a+細胞比率が、減少していた。

④正常染色体流産に終わった女性の、妊娠初期末梢血MIFは低かった。

⑤流産マウスにIgを投与することにより、流産率は55%から10%に減少した。

免疫グロブリン投与マウスの脾細胞を養子移入しても、流産モデルマウスの流産率は6%に低下したが、レシピアント胎盤では移入細胞中CD11b+細胞が高率に見られた。

⑥習慣流産女性のMIVIg後の末梢血では、治療前に比べて、

・IFN- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-10濃度は、上昇していた。

・NK細胞活性やNK細胞比率は、低下していた。

・NK細胞でのCD94+細胞比率は、上昇していた。

【独創点/考察】

従来のTh1細胞比率の増加が、流産および習慣流産の成立機序であるとした学説が単純に過ぎ、正当ではないことを証明した。すなわち、原因不明習慣流産女性の末梢血ではTh2優位になっていたし、子宮内膜ではTh1細胞が減少していた。また妊娠子宮脱落膜を用いた検討でも、自然流産群では胎児染色体の正常異常の間ではThバランスに差がなかった。こうして、Th1細胞比率の増

加が、流産を引き起こすのではなく、むしろT細胞の減少、Th1細胞比率の減少が、流産を惹起する可能性を示唆した。

NK細胞に関しては、妊娠前のNK細胞比率やNK細胞活性が高い場合には、その後の妊娠が染色体正常流産に至る可能性が高いことが示され、妊娠初期のNK細胞活性が高ければ、その妊娠が染色体正常流産に至る可能性が高いことを報告した。習慣流産女性ではNK細胞の抑制型レセプターCD158aの発現率が低く、これによるNK細胞の活性化が流産を原因する可能性があることを報告した。

妊娠初期のMIFが低いと、その妊娠が染色体正常流産に至る可能性が高いことが示され、マクロファージの局所集積が低いことと、流産との関係が示唆された。

このように、原因不明習慣流産には、Th細胞、NK細胞、マクロファージといった免疫細胞の応答異常が関与していることを示した。

一方我々は1993年より56名の原因不明習慣流産女性に対して、妊娠初期の免疫グロブリン治療を行い、異常染色体流産を除くと91%と高い治療有効率を得ている。

動物実験で流産モデルマウスを確立し、免疫グロブリンを投与して流産を抑止したところマウス胎盤にはマクロファージと思われる細胞が数多く集積していた。

ヒトで免疫グロブリン投与後には、Th1サイトカイン、Th2サイトカインとも増加する一方、NK細胞活性、NK細胞比率は低下しており、CD94を発現するNK細胞が増加していることを解明した。

こうして免疫グロブリンは、原因不明習慣流産女性に見られる免疫応答の異常を修飾することにより、流産を治療する可能性が示された。