

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24年 5月 31日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010年～2011年

課題番号：22890045

研究課題名（和文）早産の予知・治療法開発を目指した脱落膜マクロファージの分化・機能に関する研究

研究課題名（英文）Basic Study of functionality and cell differentiation of decidual macrophages targeting the development of novel clinical approach for the prediction and the therapy of preterm delivery.

研究代表者

永松 健 (NAGAMATSU TAKESHI)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60463858

研究成果の概要（和文）：

本研究では子宮内の主要な免疫担当細胞である脱落膜マクロファージの分化・機能と早産病理機序の関係について解析を行った。脱落膜内のマクロファージは液性因子、直接的細胞間応答を介した抗炎症性の機能を有していることを明らかとした。その細胞特性は胎児抗原への母体免疫寛容に重要であるが、逆に局所の感染防御に際してはマイナスの要因として働き早産においては子宮内感染の進行に関連していることが推察された。早産マウスモデルにおいて、炎症性タイプへのマクロファージの病的機能変化が生じており、それを抑制することが新たな治療戦略となる可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：

This study aimed to investigate the relevance of decidual macrophages in the pathology of preterm delivery. We clarified that decidual macrophages have unique immunological property that promotes maternal tolerance to fetal antigen mediated by humoral factors and direct cell-to-cell interaction. Our finding proposed that this anti-inflammatory property might act as a negative factor upon preterm delivery, leading to the progression of intrauterine infection. In the analysis using mouse model, functional switching of macrophages to pro-inflammatory phenotype occurs upon intrauterine infection. The suppression of this phenotypical shift using anti-inflammatory substance can be a new strategy for the treatment of preterm delivery.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,230,000	369,000	1,599,000
2011年度	1,020,000	306,000	1,326,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,250,000	675,000	2,925,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：産婦人科学

キーワード：早産、マクロファージ、脱落膜、免疫

1. 研究開始当初の背景
早産は前妊娠の5-7%に生じ、周産期死亡

の主要な原因でありまた早産児の治療は新生児集中治療室への大きな負担となり、慢性

的な病床数の不足を招いている。早産の多くは脱落膜への局所的な感染を契機として発症するが、臨床症状に乏しく末梢血の CRP などの既存の検査ではその状態を把握するのが困難である。また、治療に関しては抗生剤による感染の制御、子宮収縮抑制剤投与が行われ、長期にわたる入院を患者に強いることとなっている。本研究は流早産の予知、治療を目指すものであり、そこから得られる成果は周産期医学の面での社会的寄与が大きいと考えられる。

妊娠免疫の分野では、マクロファージは脱落膜内での主要な構成細胞であるにもかかわらず、これまでその生理的役割についての先行研究に乏しかった。マクロファージは一般的に感染に際して初期の外來病原体認識を行い、その後の免疫反応、炎症を制御の中心的役割を担うことを考慮した上で、本研究では流早産の原因となっている羊膜絨毛膜炎の早期診断、治療を目指す上で脱落膜内のマクロファージの機能に焦点を絞って研究を進める。

2. 研究の目的

本研究の目標は早産の主要原因である羊膜絨毛膜炎における脱落膜マクロファージの病理学的関与を解明し、それに基づいた新たな予知診断法、治療戦略開発に向けた標的分子の探索にある。

3. 研究の方法

(1) ヒト妊娠における脱落膜マクロファージの妊娠免疫維持機構への関与と早産病理における関連についての検討：
ヒト脱落膜サンプルを用いてマクロファージの機能、分化、さらには絨毛細胞や他のリンパ球サブセットとの相互作用について生理的、病理学的側面から解析を行う。

(2) 早産モデルマウスの作成とそのモデルにおける脱落膜マクロファージの機能・分化についての検討：
LPS の子宮内への局所注入による早産マウスモデルの作成を行う。そしてヒト早産例において得られた結果をもとに早産モデルマウスを用いて炎症性マクロファージからの産生物質に着眼した早期診断法や、新規の炎症制御物質の投与による早産治療開発のための糸口をつかむ。

4. 研究成果

上記方法(1)について

ヒト脱落膜検体を用いた脱落膜マクロファージの生理的機能の解析を行ったところ、妊娠時期においてダイナミックな性質の変化を生じていることが確認できた。妊娠初期から中期には B7-H1、Indoleamine Dioxygenase などの分子を介した免疫制御機構の活性化したタイプのマクロファージが中心となり、母体胎児境界面における免疫寛容

に関わるのに対して、妊娠末期にはその働きが減弱して炎症性マクロファージへと変化することで、分娩に向けた変化が進行していることが分かった。また、ヒト妊娠において母体-胎児境界に存在するマクロファージは末梢血の単球から脱落膜内へと移行して IFN- γ 、M-CSF などのサイトカインの影響下にて妊娠に特有の免疫寛容誘導性のフェノタイプを獲得することを確認した。そこでは B7 family 分子を介した共分子シグナルや、Indoleamine Dioxygenase, IL-10 などの液性因子が重要な因子となっていることを明らかにした。こうした脱落膜内の免疫抑制性のマクロファージが局所の感染防御に際してはマイナスの要因として働き子宮内感染の進行に関連していることが推察された。

上記方法(2)について

早産マウスモデルの作成を LPS 投与による方法を用いて行った。ヒト早産の主要原因として子宮内への細菌感染が知られているが LPS 投与によるマウスでの早産誘発はそうした病理機序に合致したものである。このモデルを用いて炎症性 M1 マクロファージと抗炎症性 M2 マクロファージの早産機序への関与について局所サイトカイン産生、培養系実験などにおいて多面的な検討を進めた。子宮内感染に際して生じる LPS 刺激は M2 タイプが中心である子宮内のマクロファージ極性を M1 方向へとシフトさせることで早産を生じることが示された。また、このマウスモデルにおいてオメガ脂肪酸の投与による早産抑制効果について検討を行ったところ、オメガ 6 系の脂肪酸ではマクロファージの機能に対する影響を介して早産抑制作用があることが明らかとなった。正常妊娠マウスの子宮内マクロファージは M2 が中心的であるのに対して、LPS の投与により IL-6、TNF- α の上昇とともに子宮内において M1 マクロファージへの極性変化が生じて、分娩を誘発している可能性が示された。以上の結果より正常の分娩と早産の進行に共通した背景機序として分娩に先行するマクロファージの機能的変化が存在することが考えられたため、今後そうしたマクロファージの機能的変化を察知するような予知マーカーや、オメガ 6 系の脂肪酸を用いた治療戦略についてさらなる検討を進める必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Danny J Schust, Takeshi Nagamatsu. Does the classical M1/M2 dichotomy reflect the functional phenotypes of human decidual macrophages? Expert Review of Obstetrics & Gynecology. 査読有 . 6, 2011, 377-380. DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/eog.11.34>
- ② Ibane JA, Schust DJ, Sugimoto J,

Nagamatsu T, Greene SJ, Quayle AJ. Chlamydia trachomatis immune evasion via downregulation of MHC class I surface expression involves direct and indirect mechanisms. Infect Dis Obstet Gynecol. 査読有 . 2011, 2011, 420905, doi:10.1155/2011/420905

③Nagamatsu T, Barrier BF, Schust DJ. The regulation of T-cell cytokine production by ICOS-B7H2 interactions at the human fetomaternal interface. Immunol Cell Biol. 査読有 . 89, 2011, 417-425. doi:10.1038/icb.2010.101

④ Nagamatsu T, Schust DJ. The Contribution of Macrophages to Normal and Pathological Pregnancies. Am J Reprod Immunol. 査読有 . 63, 2010, 460-471. DOI:10.1111/j.1600-0897.2010.00813.x

[学会発表] (計 3件)

① Sayama S, Nagamatsu T, Yamashita A, Kojima S, Tomio K, Kawana K, Fujii T, Kouzuma S, Taketani Y. The regulation of T-cell activity by decidual cells via PD-1:B7-H1/-DC interaction. 15th

International Congress of Mucosal Immunology. 2011年7月7日, Paris, France

② Nagamatsu T, Barrier BF, Schust DJ. Feto-Maternal Immunologic Interactions Mediated By Inducible Costimulator (ICOS) Signaling. 66th American Society for Reproductive Medicine Annual Meeting, 2010年10月27日, Denver, USA

③ Nagamatsu T, Fujii T, Sayama S, Kawana K, Hyodo H, Yamashita T, Schust DJ, Kozuma S, Taketani Y. Decidual stromal cells suppress T cell activation via IDO and costimulatory pathways. International Symposium for Immunology of Reproduction / 25th Annual meeting of Japan Society for Immunology of Reproduction, Joint Meeting 2010年8月28-29日 Osaka, JAPAN

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永松 健 (NAGAMATSU TAKESHI)

研究者番号 : 60463858

東京大学・医学部附属病院・助教