

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791107

研究課題名(和文) 流早産・妊娠高血圧腎症病態解明に向けたTh17細胞/制御性T細胞の機能解析

研究課題名(英文) Analysis of Th17/Treg function for breakthrough pathological mechanisms of preterm labor/pregnancy induced hypertension

研究代表者

伊藤 実香(Ito, Mika)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・特命助教

研究者番号：80401850

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：胎児は母体に対してある種の移植片に例えられる。以前より妊娠高血圧症候群は、移植片拒絶反応とも考えられてきた。重症の妊娠高血圧症候群で、胎盤に著明な絨毛炎を認めた症例を経験した。絨毛の免疫染色には、補体の分解産物C4dの巣状の沈着を認めた。重症の妊娠高血圧症候群症例の胎盤で、絨毛炎とC4dの沈着を認めたのは8例中本例のみで、本例は抗リン脂質抗体陽性であった。近年、Th17が臓器移植後の拒絶反応に関与していることが報告され始めているが、絨毛内に集簇したリンパ球はTh17は少数で、ほとんどはCD8陽性細胞障害性T細胞であった。胎盤の炎症反応ではTh17の関与は確認できなかった。

研究成果の概要(英文)：A fetus has often been compared to a graft for a mother. Pregnancy-induced hypertension (PIH) has also been considered to be a kind of transplant rejection. In addition, it has been reported that Th17 might play an important role in the rejection of an organ transplant. To confirm the role of Th17 in fetal-maternal rejection of the placenta, we immunohistochemically examined the expressions of CD4, CD8, C4d, interleukin-17 in the placental tissues of 8 severe PIH cases with villitis of origin unknown (VUE). The strong focal deposits of C4d were seen in one of 8 cases. Villitis and the deposition of C4d in the placenta was seen in only one case out of 8 severe PIH cases, in which anti-phospholipid antibody was also positive. Vast majority of infiltrating lymphocytes in the villi were CD8-positive cytotoxic T cells, while IL-17-positive cells scarcely seen. In this study, we could not determine the involvement of Th17 in fetal-maternal rejection of the placenta.

研究分野：産科学

キーワード：Th17 胎盤 C4d

1. 研究開始当初の背景

インターロイキン 17 (IL-17) は感染防御と自己免疫疾患にかかわるサイトカインで、IL-17 を特異的に分泌するヘルパー T 細胞 (Th17) の発見により注目を集めている。

近年、この Th17 が移植後拒絶に関与していることが報告され始めている。胎児は母体に対してある種の移植片に例えられる。妊娠高血圧症候群は、移植片拒絶反応と考えることができる。特に腎移植において、その生着は抗ヒト白血球抗原 (Human Leukocyte Antigen ; HLA) に対する抗体の有無が重要といわれるが、組織における抗体関連拒絶の証明には C4d 染色が用いられる。

今回申請者は、母児間で免疫学的拒絶反応が起こっていることが予想される妊娠高血圧腎症 (PE) 症例と抗 HLA 抗体陽性症例で、母児接点の場である胎盤での、IL-17 の発現につき検討した。

2. 研究の目的

Th17 細胞の妊娠高血圧症候群への関与の有無につき検討した。

3. 研究の方法

早発型 PE8 例、正常分娩 5 例、抗 HLA 抗体陽性例 1 例の胎盤を、抗 IL-17 抗体、リンパ球のマーカーである抗 CD3 抗体、細胞障害性 T 細胞のマーカーである抗 CD8 抗体、補体活性経路の最終産物である抗 C4d 抗体で免疫組織染色を行った。

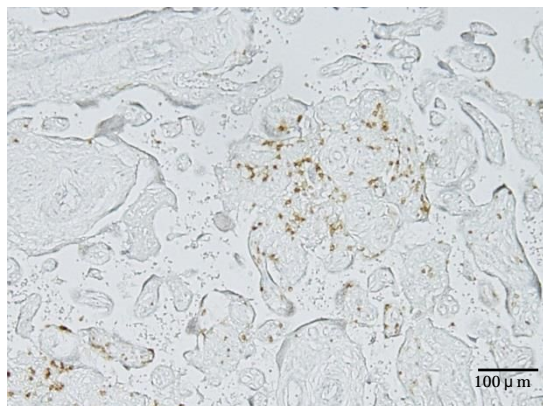
4. 研究成果

A. 偶発的抗リン脂質抗体症候群合併の PE 症例。

妊娠 31 週発症の重症 PE 症例である。母体症状制御困難のため 33 週に帝王切開にて分娩となったが、児の発育は週数相当であった。

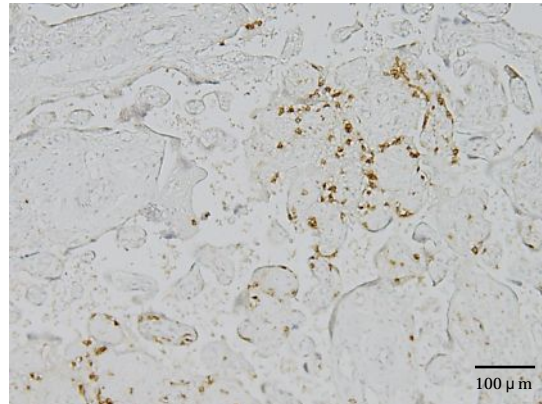
胎盤重量も週数相当であったが、肉眼的に Maternal floor Infarction を認めた。広範な絨毛炎を認め、浸潤しているリンパ球はほとんど CD3 陽性 CD8 陽性の細胞障害性 T 細胞であり、IL-17 陽性細胞はわずかであった (図 1)。

図 1-1. 症例 B の胎盤絨毛 (CD3 で免疫染色 100 倍)



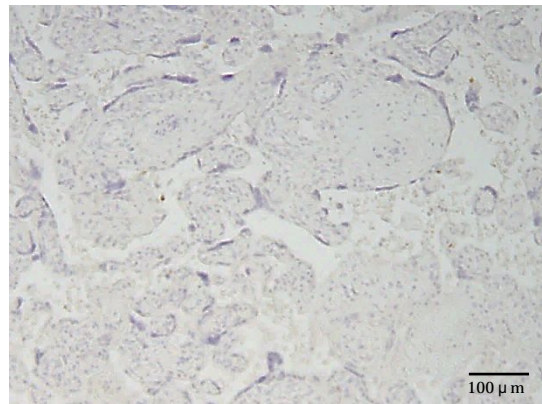
絨毛にリンパ球の浸潤がみられる。

図 1-2. 症例 B の胎盤絨毛 (CD8 で免疫染色 100 倍)



集簇しているリンパ球は CD8 陽性の細胞傷害性 T 細胞

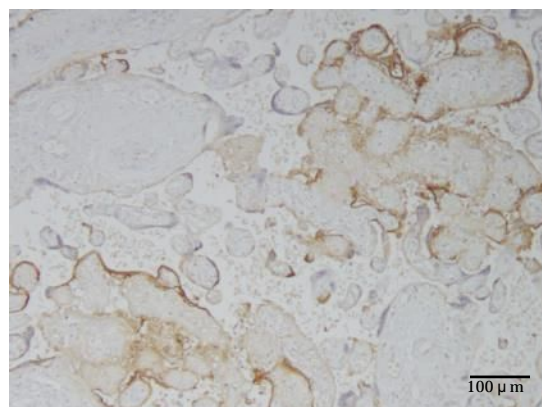
図 1-3. 症例 B の胎盤絨毛 (IL-17 で免疫染色 100 倍)



集簇していたリンパ球は IL-17 陰性である

C4d は絨毛間腔に多発巣状に強い沈着を認めた (図 2)

図 2. 症例 B の胎盤絨毛 (C4d で免疫染色 100 倍)



絨毛表面に巣状に C4d の沈着を認める。

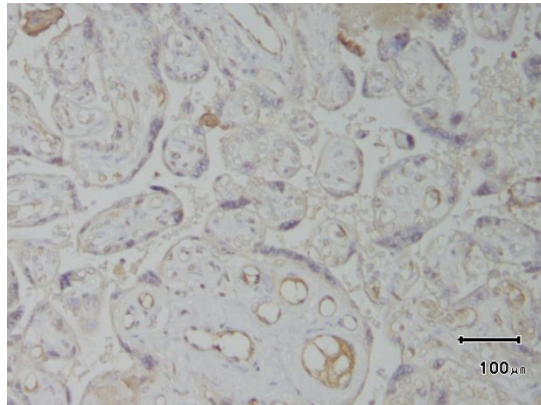
B. 抗 HLA 抗体陽性例

胎児発育遅延のため 33 週で分娩となった症例である。児が同種免疫性血小板低下症を

発症し、母児で抗 HLA 抗体が陽性であることが判明した。母体は軽症の高血圧で内服加療をしていたが、PE は発症しなかった。

胎盤重量は 310 g と週数に比して小さかったが、絨毛炎の所見はなかった。臍帯静脈と胎盤絨毛内の胎児血管の内皮細胞に C4d の沈着を認めた(図 3)。

図 3 .症例 B の胎盤絨毛(C4d で免疫染色 100 倍)

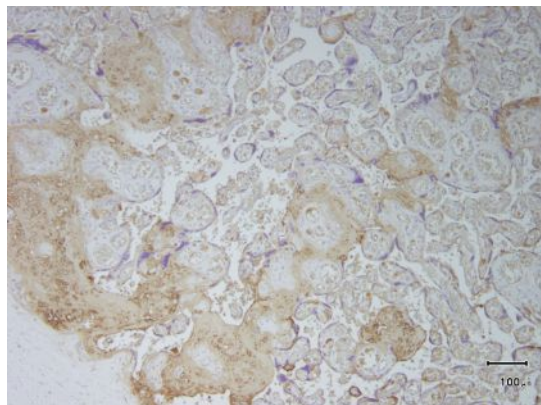


絨毛内の胎児血管内皮細胞に C4d の沈着がみられる。

C . 症例 A も含め 8 症例の早発型 PE 症例の胎盤を検討したが、絨毛炎、C4d の巣状沈着を認めたのは症例 A のみであった。他の胎盤は、絨毛間腔のフィブリン析出が著明であり、そのフィブリンが染色されている様子が見られた(図 4)。背景因子として症例 A のみが抗リン脂質抗体陽性で、残りの 7 例は陰性もしくは未検索であった。

IL-17 陽性細胞は絨毛間腔に少数散在したが、母体血中の好中球や単球を見ていると考えられた。

図 4 . PE 胎盤絨毛 (C4d で免疫染色 100 倍)



絨毛間腔のフィブリンが染色されるが絨毛自体は陰性

D. 考察

原因不明の絨毛炎は、ウイルス感染、母体の免疫異常、拒絶反応に起因することが言われている。今回の検討では、絨毛炎への Th17

の関与は確認できなかった。

近年、腎移植、肺移植、心臓移植の分野で、移植後の拒絶反応に IL-17 が関連しており、マウスモデルで IL-17 の発現を抑制すると炎症反応を軽減できるとする報告が散見される。PE や絨毛炎が拒絶反応によるとはいえ、病態の多様さや臓器による反応の違いがあるのかもしれない。

抗リン脂質抗体症候群や SLE 症例、PE 症例で胎盤に C4d 沈着が多くみられることはこれまで報告されており、今回の結果と一致する。

抗 HLA 抗体陽性例では、児側で抗体は消費される。そのため絨毛の表面よりも、絨毛内の毛細血管の上皮に C4d の沈着がみられた。胎盤内の母児接点には強い炎症の所見はなかったが、児は高度の血小板低下がみられた。

母児間拒絶反応が想定される症例の母児接点を検討したが、IL-17 の関連は確認できなかった。

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 1 件)

Ito M, Shiozaki A, Shimizu M, Saito S. Hemolytic-uremic syndrome with acute encephalopathy in a pregnant woman infected with epidemic enterohemorrhagic Escherichia coli: characteristic brain images and cytokine profiles. Int J Infect Dis. 2015 May;34:119-21.

〔学会発表〕(計 7 件)

妊娠中期よりアンチトロンビン低下を来した偶発的抗リン脂質抗体症候群の一例

伊藤実香 副田翔 稲坂淳 米田哲 米田徳子 塩崎有宏 齋藤滋
第 51 回日本周産期・新生児医学会学術集会 2015.7.10 - 12 福岡(発表予定)

異なる経過をたどった筋緊張性ジストロフィー合併妊娠の 2 症例

伊藤実香, 副田翔, 米田哲, 米田徳子, 塩崎有宏, 齋藤滋
第 67 回日本産科婦人科学会学術講演会 2015.4.8-12 神奈川

夫リンパ球免疫療法によると考えられる

新生児同種免疫性血小板減少症の一例

伊藤実香 副田翔 米田哲 小野洋介 米田徳子 塩崎有宏 齋藤滋
第 29 回日本生殖免疫学会総会 2014.12.12-13 東京

胎盤病理検査で判明した結核合併妊娠の一例

伊藤実香, 福田香織, 塩崎有宏, 牧本優美, 米田徳子, 米田哲, 吉田丈俊, 齋藤滋

第 50 回日本周産期・新生児医学会学術集会
2014.7.13-15 埼玉

日産婦周産期登録データベースを利用した
単胎および双胎妊娠における妊娠高血圧、妊
娠高血圧腎症発症オッズ比予測式の作成

伊藤 実香, 塩崎 有宏, 伊東 雅美, 鮫島 梓,
福田 香織, 稲田 貢三子, 米澤 理可, 米田
徳子, 米田 哲, 齋藤 滋

第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会
2014.4.18-20 東京

感染を契機に心不全となった拡張型心筋症
合併妊婦の一例

伊藤 実香, 石田 博美, 福田 香織, 米田 哲,
塩崎 有宏, 齋藤 滋

第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会
2012.7.8-10 埼玉

腸管出血性大腸菌感染から HUS、急性脳症
を来した妊婦の一例

伊藤 実香, 石田 博美, 福田 香織, 米田 哲,
米澤 理可, 米田 徳子, 塩崎 有宏, 齋藤 滋

第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会
2012.4.13-15 兵庫

〔図書〕(計 2 件)

齋藤滋, 伊藤実香. 周産期感染症 2014 (周
産期医学 2014 年 44 巻増刊号) 東京医学社
概論 3. 妊産婦の免疫学的特徴. p. 11-16

伊藤実香, 齋藤 滋. NICU マニュアル. 改訂
5 版. 新生児医療連絡会編. 金原出版; 2014.

第 1 章, ハイリスク児; p. 143-145.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 実香 (ITO, Mika)

富山大学大学院医学薬学研究部 (医学)

研究者番号: 80401850

(2) 研究分担者なし

(3) 連携研究者なし

(3) 研究協力者

水口麻衣子 (MIZUGUCHI, Maiko)