

令和 4 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17421

研究課題名(和文) 全身性エリテマトーデス合併妊娠における胎児性マイクロキメリズムの検討

研究課題名(英文) Fetal Microchimerism in Pregnancy with Systemic Lupus Erythematosus

研究代表者

土田 優美 (Tsuchida, Yumi)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90793597

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠中に胎児の細胞は一部母体に移行し、その後長期間母体内にもわたって生存し続けることが報告されており、胎児性マイクロキメリズムと呼ばれる。自己免疫疾患は女性に多く、その一因として胎児性マイクロキメリズムの関与が考えられる。今回、自己免疫疾患女性の末梢血の免疫細胞の細胞種別のRNAseq解析のデータにて、各細胞種におけるY染色体遺伝子の発現量を調べることで、各細胞種においてマイクロキメリズムを起こしている細胞の割合の算出を試みた。特にCD27-IgD-B細胞やIgD-CD27+メモリーB細胞で、マイクロキメリズムの頻度が高いことが推測されたが、健康女性と自己免疫疾患女性の差は明らかでなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、自己免疫疾患女性と健康女性の末梢血において、免疫細胞のサブセット毎での胎児性マイクロキメリズムの定量を試みた。B細胞、特にCD27-IgD-B細胞やIgD-CD27+メモリーB細胞でにおいて、マイクロキメリズムを起こしている細胞が多いことが推測された。全身性エリテマトーデスをはじめとした自己免疫疾患女性と健康女性の間で、その量についての違いは明らかでなかった。今後は、シングルセルRNAseqなどの手法を用いて、これらの細胞の機能なども含めて解析することにより、自己免疫疾患女性の妊娠における妊娠合併症の予防、妊娠に伴う減量の再燃予防などに有用な知見が得られると思われる。

研究成果の概要(英文)：During pregnancy, fetal cells cross the placenta and enter the maternal body, where it may persist for decades. This phenomenon is known as fetal microchimerism, and the incidence of many autoimmune diseases is higher in females compared to males, and fetal microchimerism is often presumed to be one of the possible causes for the sex difference in the incidence of autoimmune diseases. In this research, we first sought to determine the percentage of cells derived from the fetus in various immune cell subsets of peripheral blood from non-pregnant female patients. The percentage of cell expressing genes on the Y chromosome, which is presumed to reflect cells from male fetus, were high in B cells, especially CD27-IgD- B cells and IgD-CD27+ memory B cells; however, the percentages were similar between patients with autoimmune diseases compared to healthy controls. Additional investigation including the function of those chimeric cells are needed in the future.

研究分野：膠原病

キーワード：全身性エリテマトーデス 妊娠 マイクロキメリズム

1. 研究開始当初の背景

妊娠中、胎児の細胞は一部母体に移行し、その後、母体内で何十年にもわたって生着、生存し続けることが知られており、胎児性マイクロキメリズムと呼ばれる。胎児性マイクロキメリズムの生理的な意義については、不明な点が多いが、胎児の抗原特異的な制御性 T 細胞の誘導などを通して、胎児に対する免疫寛容を誘導している可能性などが示唆されている (Kinder et al. Nat Rev Rheumatol 2017;17:483.)。マイクロキメリズムの異常は、流産や妊娠高血圧症候群につながる可能性も指摘されている (Gamille et al. Chimerism 2014;5:103. Hahn et al. Front Immunol 2019;10:659.)

全身性エリテマトーデス (SLE) や強皮症などの自己免疫疾患は、男性と比較して、女性で発症率が高いものが多い。自己免疫疾患の発症率の性差の原因については女性ホルモンの影響など様々な可能性が指摘されており、胎児性マイクロキメリズムが関与している可能性も指摘されている。特に強皮症においては、患者由来のサンプルでは、健常人と比較して胎児由来の DNA の検出率が高いとの報告が複数あり、マイクロキメリズムが病態に関与している可能性が指摘されている (Arlette et al. N Engl J Med 1998;338:1186. Evans et al. Blood 1999;93:2033. Arlette et al. Arthritis Rheum 2000;43:1062.)。SLE においては、末梢血における検討では、経産婦の末梢血における胎児由来細胞を比較で、SLE 女性の方が健常女性と比較して高いとの報告があるものの (Kekow et al. BMC Musculoskelet Disord 2013;14:325. da Silva Frorim et al. Clin Rheumatol 2016;35:107.) SLE 女性と健常女性では差はないという報告もあり (Mosca et al. Ann Rheum Dis 2003;62:651.)。まだ一定した見解は得られていない。しかし、ループス腎炎を有する女性の腎組織の方が、コントロールと比較して、Y 染色体陽性細胞を多く認められたことが報告されており、SLE やループス腎炎の病態にも胎児性マイクロキメリズムが関与している可能性が考えられる (Kremer Hovinga et al. Arthritis Rheumatol 2006;54:2944.)

2. 研究の目的

SLE は妊娠可能な年齢の女性に多く発症する疾患である。治療の進歩に伴い、より多くの患者が、重篤な臓器障害なく長期生存することが可能となり、妊娠・出産を目指すことも現実的なゴールとなりつつある。しかし、SLE は妊娠中および産褥期に再燃率が上昇することが報告されている (Eudi et al. Ann Rheum Dis 2018;77:855) 。また、SLE 女性の妊娠においては、流産や早産、妊娠高血圧症候群などの妊娠合併症の頻度も高いことが国内外から報告されている (Buyon et al. Ann Intern Med 2015;163:153. Tsuda et al. Mod Rheum 2020;30:852.)

SLE 合併妊娠における妊娠合併症や妊娠中・産褥期の SLE 再燃には、胎児性マイクロキメリズムの質的・量的な異常、もしくは、それに対する母体の免疫応答の異常が関与している可能性が考えられる。今回 SLE 女性における胎児性マイクロキメリズム、および、それに対する免疫応答を検討することにより、SLE 女性における妊娠合併症や妊娠・産後の現病の増悪を防ぐ方法を模索することを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

SLEにおけるマイクロキメリズムの先行研究の限界の一つとして、全血でY染色体上の遺伝子のPCRを行った検討が多く、マイクロキメリズムを起こしている細胞種に関する情報が不足していることが挙げられる。そのため、今回SLE女性における胎児性マイクロキメリズムを細胞種毎に定量するために、まずは、自己免疫疾患女性および健常女性の末梢血から、セル・ソーターで免疫細胞のサブセットを分取したサンプルのRNAシーケンシングのデータを参照した。通常女性の細胞は保有しないY染色体上の遺伝子は、男性由来の胎児性マイクロキメリズムを反映していると考え、Y染色体上の遺伝子の発現量をサブセット毎にSLE女性の末梢血と健常女性の末梢血で比較した。また、同様の検討を他の自己免疫疾患でも行った。

4. 研究成果

まずは、Y染色体上の遺伝子のうち女性の末梢血免疫細胞においても一定量の発現が見られる遺伝子を同定した。Y染色体上の遺伝子のうち*DDX3Y*や*KDM5D*などは、女性のサンプルにおいても一定量の発現が見られた。また、これらの遺伝子の発現量は互いに相関が見られたため、マッピング・エラーなどではなく、実際に、男性由来の細胞、即ちマイクロキメリズムを反映している可能性が考えられた。

*DDX3Y*の発現は、末梢血の免疫細胞の中では、B細胞、特にIgD-CD27-B細胞やIgD-CD27+メモリーB細胞で高かった。しかし、SLE女性と健常女性の間では有意な差はなく、同様の解析をシェーグレン症候群や筋炎などの他の自己免疫疾患女性でも行ったが、これらの疾患の女性と健常女性の間でも有意な差は認めなかった。全体として有意な差はないものの、一部の自己免疫疾患女性において*DDX3Y*の発現が特に高く、今後このような女性における疾患活動性や治療内容などの臨床情報も含めた解析が必要と思われる。

また、マイクロキメリズムの量的な検討のみには限界があると考えられ、今後は個々の細胞のレベルにおいて、マイクロキメリズムを起こしている細胞の遺伝子発現を解析することによって、その細胞の機能も含めて明らかにする必要があると考え、シングルセルRNAseq解析などに向けての準備にも着手した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------