

論文の内容の要旨

論文題目 共刺激分子 B7-H1 の母児免疫制御における役割に関する研究

氏名 佐山 晴亮

妊娠は母児免疫という精緻な免疫機構の上に成り立っているが、未だにその妊娠免疫機構には未解明な点が多く、病的な妊娠免疫状態が流産や妊娠高血圧症などの病態生理に絡んでいる可能性がある。母児免疫において最前線に位置するのが、胎児成分である絨毛と交差する脱着膜である。組織にはその組織特有のマクロファージ(M ϕ)が存在し、脱着膜にも脱着膜 M ϕ (dM ϕ)が存在し、脱着膜における免疫担当細胞の 20-30%の割合を占める。M ϕ は抗炎症作用など様々な機能を有することが知られてきているが、母児免疫における dM ϕ の役割については未解明な点が多い。

外来抗原が体内に侵入すると、M ϕ などの抗原提示細胞がこれを貪食し、T細胞に提示して様々な免疫応答が起こる。この際、MHC class II 上に抗原が提示され、T細胞がこれを認識するが、同時に共刺激分子が抗原提示細胞と T細胞上に発現して、T細胞への刺激を修飾する(second signal : 共刺激)。M ϕ と T細胞の共刺激分子の組合せは様々なものがこれまで報告されており、その代表的な B7 family の一部が dM ϕ 上に発現していることが知られている。B7-H1 はその受容体である PD-1 と結合することによって抑制性の共刺激を伝達する。本研究は、dM ϕ と T細胞との相互作用に着目して、B7-H1 : PD-1 結合が脱着膜局所においてどのような作用を有するのかを検証した。

分離した dM ϕ および末梢血単球(pMo)上の B7 family の発現を検証したところ、妊娠初期の dM ϕ 上には B7-H1 は発現していたが、後期には発現していなかった。また、妊娠初期、後期ともに pMo 上に B7-H1 は発現していなかった。B7-H1 に対する受容体である PD-1 は末梢を循環している T細胞(pT)では発現が弱かったが、脱着膜 T細胞(dT)上では強く発現していた。

IFN- γ への反応を検証したところ、IFN- γ 刺激によって B7-H1 の発現が pMo 上に誘導され、dM ϕ 上では増強し、脱着膜内での B7-H1 の発現に IFN- γ が関与していることが示唆された。dM ϕ と T細胞の共培養実験により、dM ϕ が B7-H1:PD-1 結合を介して T細胞からの IFN- γ 分泌を抑制する効果があることが示された。この抑制性の作用は B7-H1 を有しない pMo では認められず、dM ϕ 上に発現する B7-H1 が局所での IFN- γ 産生を制御していると考えられ、脱着膜局所における適正な炎症を維持する役割を有していることが示唆される。