

論文の内容の要旨

論文題目 妊娠における elafin 及び SLPI の生理的、病理的役割に関する検討

氏名 板岡 奈央

子宮内感染は早産の重要なリスク因子であり、子宮内感染を防ぐことは正常な妊娠を維持するために大切な課題である。子宮頸部と卵膜は妊娠子宮において胎児を子宮内感染から守る防御機構としての役割を果たしており、本研究ではその感染防御に関与する自然免疫、中でも妊娠子宮における抗菌ペプチド (antimicrobial peptides: AMPs) の役割に着目した。AMPs は、細菌、真菌、ウイルス等に対し広範囲な抗微生物活性を有するタンパクで生体防御に働いている。AMPs の中でも、抗菌作用に加え強い抗プロテアーゼ作用、抗炎症作用を持つものとして elafin と SLPI (secretory leukocyte peptidase inhibitor) があり、生体内の様々な上皮細胞や炎症系細胞に発現する事が知られている。しかしそれらの妊娠中の意義や早産との関連についてはまだ知見が乏しい。本研究は、子宮頸管、卵膜の感染防御機構における AMPs の役割を明らかにすることを目的とし、特に、抗菌作用、抗プロテアーゼ作用、抗炎症作用を持つ elafin と SLPI に着目して、それらの AMPs の生理的意義および早産機序との関連について検証した。

子宮内感染から早産に至る機序としては以下が考えられている。膣炎や子宮頸管炎が子宮内へと波及すると、自然免疫機序によりマクロファージから IL-1 β 等の炎症性サイトカインが産生され、局所への好中球の遊走が促される。好中球から産生されるプロテアーゼである好中球エラスターゼによりコラーゲンの変性やヒアルロン酸の増加などが起こり、子宮頸管では頸管熟化が進行し、卵膜では膜の脆弱化が起こり前期破水 (preterm rupture of membrane: PROM) を引き起こす。更にそれらの炎症性サイトカインはプロスタグランジンの産生を促進し子宮収縮を促し、こうした一連の変化により早産が誘発されると言われている。従って抗菌作用、抗プロテアーゼ作用、炎症性サイトカインのシグナル伝達を抑制する抗炎症作用を持つ elafin と SLPI は AMPs の中でも特に早産の予防に関与する可能性が考えられる。

本研究では、妊婦の子宮頸部における elafin と SLPI の発現の確認と妊娠時期による生理的変化の検証、入院管理中の切迫早産症例 (threatened preterm birth: TPB 群) とそれと週数の合致する正常妊娠群 (control 群) との比較検討を行った。免疫染色により、子宮頸部に elafin と SLPI が発現している事が示され、またそれらの発現の妊娠中の生理的変化に関しては、elafin の発現は妊娠中には変化を認めなかったが、SLPI においては妊娠初期に比べて妊娠中期と後期で有意に発

現が上昇する事が示された。加えて elafin、SLPI とともに産褥期で妊娠中よりも発現が上昇する事が確認された。さらに control 群と TPB 群のそれらの発現の比較では、elafin、SLPI とともに、結果的に早産に至った TPB 群において有意な発現上昇が見られた。

更に卵膜における elafin と SLPI の発現とその炎症による発現変化を検証した。免疫染色法による正常妊娠群と絨毛膜羊膜炎 (chorioamnionitis: CAM) の症例の卵膜の比較を行い、CAM 症例の卵膜で elafin、SLPI とともに染色が増強される事が確認された。

また、子宮頸部の細胞株 (Ect1、End1) と、正常卵膜を羊膜・絨毛膜・脱落膜に分離した細胞を用いて培養細胞刺激実験を行い、TNF α 、IL-1 β 、LPS 刺激による elafin と SLPI の発現変化を調べたところ、頸管上皮細胞、卵膜細胞構成細胞ともに IL-1 β と LPS の刺激に対する elafin の産生増加が確認されたが、SLPI の変化は乏しかった。

本研究では elafin と SLPI が妊娠中に子宮頸部と卵膜に恒常的に発現しており、どちらも早産や CAM を発症した症例でその発現が増強することを示し、これらが妊娠中に胎児を感染から守るべく恒常性の維持と自然免疫機構に寄与している可能性が示唆された。更にその発現の調節機序について検討し、elafin の発現制御には IL-1 β と LPS が関与し、SLPI はそれとは異なる機序で発現が調整されている可能性を示した。本研究により示された頸管上皮細胞や卵膜における elafin、SLPI の発現上昇と早産の関係性は、それらの AMPs 自体やその発現制御に関わる因子に着目した早産抑止のための新たな予防、治療戦略構築のための有望なターゲットとなり得る。