

平成 30 年 08 月 30 日

報道機関 各位

**ヒトの妊娠子宮に集まる制御性 T 細胞の
T 細胞受容体のバリエーションの変化と
妊娠予後との関係を初めて明らかにしました
～妊娠を維持する仕組みと、反復流産・妊娠高血圧症候群発症
のメカニズム解明に貢献～**

【概要】

富山大学大学院医学薬学研究部（医学）産科婦人科学教室、津田さやか大学院医員、齋藤滋教授ならびに富山大学大学院医学薬学研究部（医学）免疫学教室、岸裕幸准教授、浜名洋客員准教授、村口篤特別研究教授らの研究グループは、ヒトの妊娠子宮に集まる制御性 T 細胞のバリエーションが、妊娠初期と後期で変化することを初めて明らかにしました。制御性 T 細胞は免疫応答を抑制する働きを持ち、母体にとって半分異物である胎児が拒絶されずに妊娠が維持されるために重要と考えられています。また、胎児に異常のない妊娠初期の流産では子宮の制御性 T 細胞数の減少が見られる一方、妊娠後期に発症した妊娠高血圧症候群では制御性 T 細胞のバリエーションが正常妊娠と異なることが分かりました。

胎児が拒絶されずに妊娠が維持される仕組みの解明につながりました。また、反復流産・妊娠高血圧症候群発症のメカニズムの解明と新たな治療・予防方法の開発への貢献が期待されます。

この研究成果は、平成 30 年 8 月 25 日にスイス科学誌「Frontiers in Immunology」に掲載されました。

本研究の概要は、平成 30 年 9 月 14 日に富山大学杉谷キャンパスで開催される Toyama Academic GALA 2018（一般入場可能）で発表する予定です。取材・報道方よろしくお取り計らい願います。

※研究の詳細は別紙を参照してください。

別紙

【研究の背景】(図1)

胎児は母体にとり半異物（半分が自分で半分が他人（父親由来））であるにも関わらず妊娠が維持されています。このシステムを母子免疫寛容と呼びますが、免疫を抑制する機能を持つ制御性T細胞(Treg)（注1）がこれに重要な役割を果たすことが知られています。それぞれのTregはT細胞受容体(TCR)（注2）を介して特定の抗原（注3）を認識し、その抗原に対する免疫応答を抑制する働きをします。マウスでは、胎児の抗原特異的（注4）な制御性T細胞が、妊娠中に子宮に集まる事が知られています。一方、ヒトでは胎児抗原特異的なTregは同定されていません。もし、胎児抗原特異的Tregが存在するならば、ターゲットの抗原が発現している子宮局所において、共通のT細胞受容体(TCR)を持つTregが反応性に増加している可能性があると考えました。共通のTCRを持つTreg（同じ形のTCR）は、同じ抗原を認識していると考えられるため、抗原特異的免疫応答の指標になります。子宮に集まるエフェクターTreg（注5）のT細胞受容体の種類を1つのエフェクターTreg毎に解析しました（富山大学免疫学講座が開発した手法）。さらに、母子免疫寛容の破綻が想定されている流産と妊娠高血圧症候群ではT細胞受容体のバリエーションが同時期の正常妊娠と異なるかを比較検討しました。

（注1）制御性T細胞（Treg）：免疫応答を抑える機能を持ち、自己免疫疾患、炎症性疾患、アレルギー疾患などを引き起こす過剰な免疫応答を抑制しています。

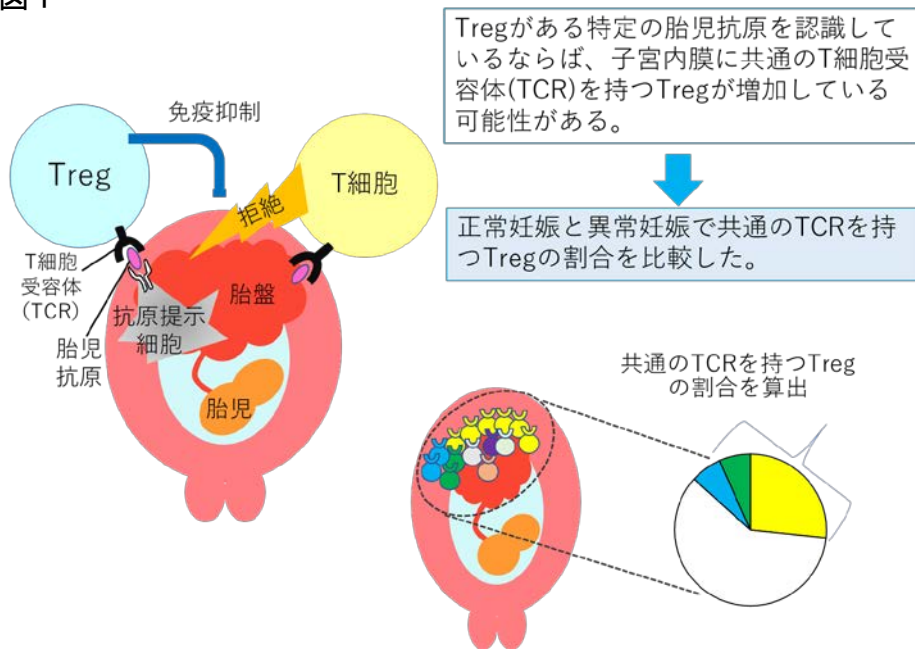
（注2）T細胞受容体（TCR）：一つのT細胞は1種類のT細胞受容体を持ち、ここで抗原（異物・病原体などに由来するタンパク）を認識します。T細胞受容体の形（アミノ酸配列）のバリエーションは膨大で、多様性に富んでいます。そのため、T細胞はさまざまな抗原に対して反応できます。同じ形（同じアミノ酸配列）のT細胞受容体は同じ抗原を認識しています。

（注3）抗原：異物・病原体などに由来するタンパクでT細胞受容体（TCR）で認識されます。

（注4）抗原特異的：特定の抗原（T細胞のターゲット）に対して強く働くこと

（注5）エフェクターTreg：Tregの中で、最も免疫応答を抑制する能力が高いもの

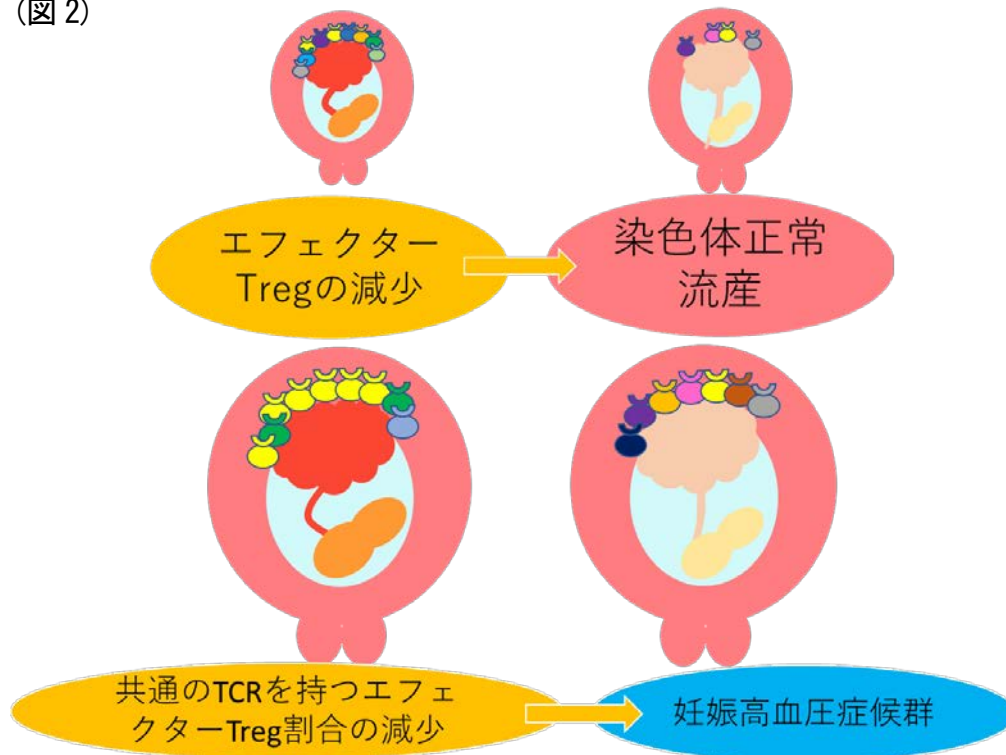
図 1



【研究の結果】(図 2)

ヒトの妊娠子宮では妊娠初期より後期で、共通の T 細胞受容体を持つエフェクター Treg の出現割合が増加し、妊娠後期に胎児抗原特異的な免疫寛容が誘導されている可能性がヒトで初めて示されました。胎児染色体正常流産（胎児に異常がなく母体の免疫学的異常が関与している可能性がある流産）では、胎児抗原特異的と考えられる T 細胞受容体を持つエフェクター Treg の出現割合に差はありませんでしたが、エフェクター Treg の数が低下していました。また、妊娠後期に発症した妊娠高血圧症候群では胎児抗原特異的と考えられる T 細胞受容体を持つエフェクター Treg の出現割合が正常妊娠後期より低下していました。以上より、妊娠初期には子宮のエフェクター Treg の数が重要で、妊娠後期では胎児抗原特異的と考えられる T 細胞受容体を持つエフェクター Treg が妊娠維持に重要である可能性が初めて示されました。胎児が拒絶されずに妊娠が維持される仕組みの解明につながりました。また、反復流産・妊娠高血圧症候群発症のメカニズムの解明と新たな治療・予防方法の開発への貢献が期待されます。

(図 2)



なお、これらの研究成果により、国際学会「American Society for Reproductive Immunology Annual Meeting 2018, Shanghai」（平成30年6月28日）にて、津田さやか大学院医員は最優秀発表賞（Dr. John Gusdon Memorial New Investigator Award）を受賞した。



【発表論文】

雑誌名：

Frontiers in Immunology

論文タイトル：

Clonally Expanded Decidual Effector Regulatory T Cells Increase in Late Gestation of Normal Pregnancy, but Not in Preeclampsia, in Humans

著者：

津田さやか¹⁾、Xiaoxin Zhang¹⁾、浜名洋²⁾、島友子¹⁾、牛島明美¹⁾、津田桂¹⁾、村口篤³⁾、岸裕幸³⁾、齋藤滋¹⁾

- 1) 富山大学大学院 医学薬学研究部 産科婦人科学教室
- 2) 富山大学大学院 医学薬学研究部 先進がん免疫治療学
- 3) 富山大学大学院 医学薬学研究部 免疫学教室

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学大学院医学薬学研究部（医学）産科婦人科学教室
齋藤 滋
TEL: 076-434-7357
E mail: s30saito@med.u-toyama.ac.jp