

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

分担課題：正常妊娠と流産における Th17 細胞に関する検討

研究代表者 齋藤 滋 富山大学産科婦人科学教授
研究協力者 中島彰俊 富山大学産科婦人科学助教
島 友子 富山大学産科婦人科学大学院生
伊藤実香 富山大学産科婦人科学助教

研究要旨

Th17 細胞は炎症を惹起し、拒絶反応にも関わる。Th17 細胞が妊娠中どのような変化をするかは明らかでない。そこで flow cytometry を用いて CD4⁺CD17⁺細胞を Th17 細胞として同定し、免疫組織染色にて IL-17⁺細胞を同定した。正常妊娠では妊娠初期、中期、後期とも末梢血中の Th17 細胞は変動せず、流産例でも末梢血中の Th17 細胞は変化しなかった。Th17 細胞は正常妊娠において末梢血よりも脱落膜で増加していた。また流産例で進行流産となると脱落膜中の Th17 細胞は増加し、好中球数と Th17 細胞は正の相関を示した。なお稽留流産では Th17 細胞は増加せず Th17 細胞の増加は流産の原因ではなく結果と考えられた。

A. 研究目的

新たに同定された Th17 細胞は IL-17 を産生し炎症を引きおこし種々の病態を引きおこすことが判ってきている。妊娠時には全身ならびに子宮局所の免疫系は変化するが妊娠時に Th17 細胞がどのように変化し、流産の際に Th17 細胞が変化するか否かは明らかでない。そこで検討を行った。

生は認められなかった。妊娠初期、中期、後期とも末梢血の Th17 細胞は不変で非妊婦人と差を認めなかった。一方、脱落膜中の Th17/CD4⁺率は 3.2% (0.4-9.1%) と末梢血の値 1.1% (0.4-2.9%) に比し有意に低値であった。一方、流産例においては末梢血中の Th17 細胞率は変化しなかったが、進行流産では脱落膜中の Th17 細胞率は有意に (P<0.05) 高値となったが、稽留流産では変化しなかった。

B. 研究方法

本研究は富山大学倫理委員会の承認を得て行っている。患者の同意を得た上で、末梢血ならびに人工妊娠中絶時の子宮内膜の一部から単核球を分離し、PMA、イオノマイシンとブレフェルジンAを添加し4時間培養後、ホルムアルデヒド同定、細胞膜透過性バッファー処理後、細胞表面マーカー CD4、CD8、CD14、CD56、と細胞内サイトカインIL-17 を染色しflow cytometerにて解析しCD4⁺IL-17⁺細胞をTh17細胞とした。また免疫組織染色にて脱落膜中のIL-17陽性細胞を同定した。

D. 考察・E. 結論

妊娠中のTh17細胞は正常妊娠では変化しなかった。Th17細胞は慢性関節リウマチ(RA)を引き起こすが、妊娠中はRAの臨床症状が軽快するため、Th17細胞は減少するであろうとする予想を覆す結果であった。おそらくTh17細胞以外の機序で妊娠中のRAは軽快するのであろう。Th17細胞は炎症以外に拒絶反応にも関与するので、進行流産例でのTh17細胞の増加は予想通りであった。一方、臨床症状の伴わない流産の比較的初期と考えられる稽留流産ではTh17細胞の増加はなかった。以上よりTh17細胞は流産の原因と考えるより結果として増加し、炎症を惹起させ流産を引き起こしている可能性が示唆された。

C. 研究結果

末梢血、脱落膜ともIL-17陽性細胞の大部分はCD4⁺T細胞でありごく少数のCD8⁺T細胞にもIL-17は認められたが、NK細胞、単球成分にはIL-17産

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakashima A, Ito M, Yoneda S, Shiozaki A, Hidaka T, Saito S. Circulating and decidual Th17 cell level in healthy pregnancy. Am. J Reprod. Immunol 63:104-109, 2010

2) Nakashima A, Ito M, Shima T, Bac ND, Hidaka T, Saito S. Accumulation of IL-17-positive cells in decidua of inevitable abortion cases. Am. J Reprod. Immunol. in press

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Nakashima A,</u> <u>Ito M,</u> Yoneda Shiozaki A, Hidaka T, <u>Saito S.</u>	S, Circulating and decidual Th17 cell level in healthy pregnancy.	Am. J Reprod. Immunol	63	104-109	2010
<u>Nakashima A,</u> <u>Ito M,</u> <u>Shima T,</u> Bac ND, Hidaka T, <u>Saito S.</u>	Accumulation of IL-17-positive cells in decidua of inevitable abortion cases.	Am. J Reprod. Immunol.			in press