

早産と炎症

—無菌性炎症を中心とした新たな早産メカニズム—

根岸 靖幸

日本医科大学微生物学免疫学教室

日本医科大学産婦人科学教室

Inflammation in Preterm Birth

—The Mechanisms by Which Sterile Inflammation Causes Preterm Birth—

Yasuyuki Negishi

Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School

Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School

Abstract

Preterm birth (PB) is a common complication of pregnancy and is associated with neonatal morbidity and mortality. The major cause of PB has long been considered to be the presence of acute chorioamnionitis (aCAM), which is characterized by neutrophil infiltration into the chorioamniotic membranes induced by bacterial infection. However, recent studies have revealed that PB often occurs in the absence of aCAM and bacterial infection. Attention has focused, therefore, on sterile inflammation as a possible cause. Sterile inflammation has been implicated in various conditions, including cancer, diabetic kidney disease, cardiovascular disease, and pulmonary disorders, and it is also suspected to play a role in the pathogenesis of many obstetric complications, such as PB, infertility, recurrent pregnancy loss, and preeclampsia. Sterile inflammation is induced by such endogenous molecules as high mobility group box 1 (HMGB1), IL-1 α , IL-33, heat shock protein, and S100 protein, which are released as a result of tissue and cellular damage in the absence of infection. Exogenous particles like nanoparticles, silica, and asbestos also facilitate sterile inflammation. Collectively, these molecules are called alarmins. Recent studies have suggested that alarmins (particularly HMGB1, IL-1 α , and cell-free fetal DNA) are closely associated with the occurrence of PB without apparent infection. Moreover, innate immune cells, such as dendritic cells, macrophages, and invariant natural killer T (iNKT) cells, are also considered to be important players in PB caused by sterile inflammation. The immunostimulatory activity of dendritic cells and macrophages in the placenta is enhanced by stimulation with alarmins, and these cells may activate downstream effector cells, iNKT cells, NK cells, neutrophils, and T cells, leading to excessive sterile inflammation and PB. This review focuses on the role of inflammation in PB, and particularly the mechanisms by which sterile inflammation causes PB. (日本医科大学医学会雑誌 2022; 18: 194-201)

Key words: preterm birth, sterile inflammation, innate immunity, chorioamnionitis, alarmin

Correspondence to Yasuyuki Negishi, Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: negi@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

緒言

炎症とは外敵に対する宿主の防御反応である。自然免疫系である好中球、マクロファージ、樹状細胞、獲得免疫系のT細胞、B細胞は共同して細菌やウイルスの排除に寄与する。しかしながら近年、この炎症という概念は病原体感染の有無に関係なく引き起こされる生体反応として認識されるようになった。実際糖尿病や代謝性疾患、さまざまな自己免疫疾患、心血管病変、癌などで認められる炎症では通常病原体感染は関与せず、これらは「無菌性炎症」とよばれ注目されている。このように病原性/非病原性の炎症は、生体の様々な異常を引き起こす。

生殖免疫の分野でも異常炎症は様々な疾患の原因、病態となる¹。新生児周産期死亡の最大の原因である早産には、細菌感染に由来する絨毛膜羊膜炎(chorioamnionitis: CAM)がその原因として重要視されているが、近年明らかな病原体感染を伴わない、すなわち無菌性炎症に惹起される早産も少なからず存在することが報告されるようになった。

本総説では炎症と早産、特に無菌性炎症に起因する早産発症メカニズムについて焦点を当てる。

1. 急性絨毛膜羊膜炎と早産

細菌感染に由来する急性絨毛膜羊膜炎(acute CAM: aCAM)は羊膜、絨毛膜への好中球浸潤を特徴としBlanc分類、近年ではAmsterdam分類などの分娩後胎盤の組織診断により評価される。このaCAMは早産の原因として重要であり現在でも多くの研究、治療の対象となっている。早産は分娩時の妊娠週数より超早産(28⁺⁰週未満)、極早産(28⁺⁰~31⁺⁶週)、中等度早産(32⁺⁰~33⁺⁶週)、後期早産(34⁺⁰~36⁺⁶週)に分類されるが、全体として早産胎盤の約20~60%に組織学的aCAMの所見を認める²。特に超~極早産ではaCAMの有病率が高くなることが知られており、妊娠週数の早い早産はaCAMが主な原因であると考えられている³。原因菌としてはマイコプラズマ、ウレアプラズマを始めとする様々な細菌群が知られており、上行性感染により子宮内感染、早産、新生児敗血症など重篤な疾患を引き起こす。感染時局所ではIL-1β, TNF-αなどの炎症性サイトカイン、IL-8などのケモカイン、炎症性メディエーターの産生が促進され胎盤に強い炎症が惹起される⁴。これらは脱落膜や羊

膜からのプロスタグランジン産生を促進させ、子宮内感染の増悪、子宮収縮および陣痛開始の誘因となる。

このようにaCAMには細菌感染が関与すると考えられてきたが、近年aCAMや羊水中のサイトカイン過剰症例では、必ずしも病原体感染を伴わないことが報告されるようになった^{5,6}。すなわち、aCAMで認められる好中球浸潤は微生物以外の原因によっても引き起こされ、細菌感染は必ずしもaCAMと関連しない。早産治療に対して抗菌薬の使用は必ずしも奏功せず(時には増悪因子になる⁷)、このことは病原体感染が関与しないaCAMの存在を示唆する。

2. 慢性絨毛膜羊膜炎と早産

最近、CAMは急性炎症であるaCAMと慢性CAM(chronic CAM: cCAM)に分類して解析する報告が散見するようになってきた。前者は前述のように絨毛膜・羊膜への好中球の浸潤を伴うもので、これまで一般的に「CAM」といえばこのaCAMを意味するものであった。後者はリンパ球、形質細胞、マクロファージなど単球系細胞の浸潤を特徴とし、ここ10年で定義された概念である⁸。aCAMは分娩週数が早い早産の主原因となるが、cCAMは後期早産などで多く認められる^{9,10}。また一般的にaCAMは病原体感染に起因することが多いが、cCAMは感染だけでなく非感染性、免疫学的な原因による可能性が示唆されており¹¹、aCAMとcCAMには時間的、要因的違いがある(図1)。Arenas-Hernandezらは、エフェクターおよび活性化T細胞が、好中球の浸潤なしに胎児-母体境界面で異常な炎症を引き起こし、早産を惹起することを示唆した¹²。最近では、cCAMと無菌性炎症(後述)の関係も議論されており、その中で樹状細胞(dendritic cell: DC)、マクロファージ、invariant natural killer T (iNKT)細胞などの自然免疫系の関与が注目されている。自然免疫細胞およびエフェクター細胞の動態を含むaCAMおよびcCAMの病理学的評価が今後必要になると考えている。

3. 無菌性炎症

3.1. アラーミンとPRRs

近年、病原体感染を伴わない「無菌性炎症」は、心血管病変¹³、糖尿病性腎障害¹⁴、肺障害¹⁵、癌¹⁶など多くの疾患と密接な関係があることが指摘されている。無菌性炎症は、細胞に何らかの損傷が生じた時に核内

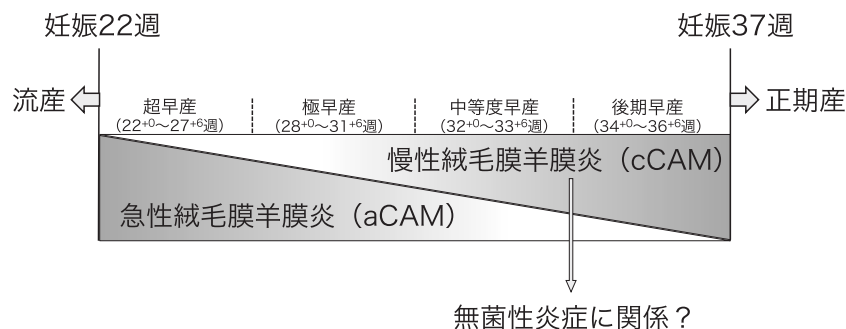


図1 早産における組織学的絨毛膜羊膜炎の割合

妊娠週数が早い早産ほど急性絨毛膜羊膜炎の存在は多くなり、遅いほど慢性絨毛膜羊膜炎の割合が多くなる。

から細胞質、細胞外に放出される HMGB1 (high mobility group box 1) や IL- α , IL-33, 熱ショック蛋白質, S100 蛋白などの内因性分子がトリガーとなり誘導される。これらはダメージ関連分子パターン (damage-associated molecular pattern : DAMPs) と称され、さらに炎症を惹起するアラミンとして総称される。アスベスト、シリカ粒子、ナノ粒子などの非病原性外来物質もアラミンとしての機能を有する¹⁷ (ただし病原体の菌体成分である lipopolysaccharide (LPS), ペプチドグリカン, フラジュリン, またウイルス粒子などの病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular patterns : PAMPs) もアラミンの一つである)。これらのアラミンは、主に DC やマクロファージなどの抗原提示細胞 (antigen-presenting cells : APCs) に発現しているパターン認識受容体 (pattern recognition receptors : PRRs) によって認識される。PRRs には toll-like receptor (TLR), NOD-like receptors (NLR), C 型レクチン受容体 (C-type lectin receptor : CLR), 終末糖化産物受容体 (receptors for advanced glycation end-products : RAGE) などがあり、これらを介して内因性、外因性異物を認識する。アラミンによって免疫刺激活性が亢進した APCs は、他の免疫細胞、T 細胞、好中球、NK 細胞、NKT 細胞を直接的、間接的に刺激し、炎症性サイトカイン、ケモカインの産生亢進など炎症惹起に寄与する¹⁸。

産婦人科領域において炎症過程は着床、胎盤形成、外来病原体からの保護、分娩など妊娠に不可欠ではあるが¹⁹、過剰な炎症は不妊症¹⁹、不育症²⁰、早産^{5,21}、子癇前症²²など様々な妊娠合併症を誘発する。その中で無菌性炎症はこれら妊娠合併症の発症に関与することが指摘されている²³。実際日常診療では明らかな病原体感染を伴わない原因不明流産、子宮内胎児発育不全、子癇前症などを多く経験する。また TLRs, NLRs,

CLR など様々な PRRs は APCs だけでなく脱落膜、胎盤、羊膜、子宮筋層にも発現していることも知られており、アラミンはこれら母児間インターフェイスの直接的な標的である可能性もある。

3.2. 早産とアラミン

近年、無菌性炎症に関連した早産研究が増えている。これまで aCAM が早産の主要な原因と考えられてきたが、実際は病原体に関連した炎症よりも無菌性炎症の頻度が高く、切迫早産患者羊水には 7 割近くが病原微生物が陰性であることも報告されている⁷。その中で、アラミンは早産発症と深い関わりを有する。DAMPs の一つである HMGB1 は、全ての細胞の核内に偏在し、クロマチンの構造維持に関与する非ヒストン蛋白である。細胞障害時に放出された HMGB1 は TLR2, TLR4, TLR9, RAGE, CD24 などの複数の受容体に結合し炎症を惹起する^{17,24}。近年早産患者において、Romero らは羊水内の炎症と HMGB1 濃度には相関があり、その際ストレス細胞から放出された HMGB1 が子宮内の無菌性炎症に関与することを示している²⁵。筆者らは aCAM を有さない原因不明早産胎盤の解析を行っており、陣痛や卵膜破綻 (破水) を生じた症例では、これらを認めないものに比して APCs の細胞質中に放出された HMGB1 濃度が高いことを見出している²⁶。さらにマウスモデルでは、HMGB1 を羊水中に注入すると早産が惹起される²⁷。これらの結果は、HMGB1 が aCAM を介さない早産のトリガーあるいは誘発因子であることを示している。さらに筆者らは、出生後早産児の慢性肺疾患発症と血中 HMGB1 が相関することも示しており²⁸、HMGB1 は母児ともに周産期の重要な因子の一つである。

サイトカイン IL-1 は炎症と深い関係がある。サブタイプである IL-1 β は代表的な炎症性サイトカインで

あり、マクロファージなどのインフラマソームを介して厳密に制御されている。対照的にIL-1 α は細胞質に普遍的に発現しているが、ネクローシスやアポトーシスの際に細胞外に放出され、アラミンとして機能する²⁹。子宮内の無菌性炎症や早産発症にはIL-1 α の増加が関与することが見いだされており³⁰、早産発症にはIL-1 α が寄与する可能性がある。

胎盤を介して母体循環に流入する胎児成分 cell-free fetal DNA (cffDNA) についても、早産発症（および陣痛開始）との関係が示唆されている。実際このcffDNAは母体血漿中に観察され、早産の予測マーカー、リスクファクターとなりうる³¹。

以上の様に、アラミンによって惹起された無菌性炎症が早産発症の要因、増悪因子になり得る可能性があり、その産生機構や受容体の検索が必要である。

3-3. 無菌性炎症に起因する早産と自然免疫

近年、無菌性炎症に起因する早産には自然免疫系細胞が重要な働きをもつ可能性が示唆されている³²。DCやマクロファージなどのAPCsは、抗原の認識とT細胞への提示のみならず様々なサイトカイン、ケモカイン産生を介して児への免疫寛容、胎盤形成、異物排除など妊娠維持に関与する^{33,34}。これまで筆者らのグループでは、自然免疫細胞に属するiNKT細胞に着目している。これはあまり一般には聞き慣れない細胞群であるが、生体に占める割合は少ないものの抗原に対して迅速且つ大量のサイトカイン、細胞障害性因子を放出し強い炎症反応を惹起する。そのT細胞受容体は遺伝子再構成を伴わず固定型 (invariant) であり、主に脂質、糖脂質を認識し、T細胞、B細胞、NK細胞に続く第4のリンパ球とも言われる非常に興味深い免疫細胞である³⁵。胎盤・脱落膜中のこれら自然免疫系細胞は、互いに共同し妊娠維持に寄与するが、その機能異常は妊娠維持に対して負の効果を示す。筆者らはaCAMを伴わない早産胎盤には、DCやiNKT細胞が脱落膜に有意に集積すること、またaCAMを伴わない破水/陣痛発来起点には異常活性化したDC、マクロファージ、iNKT細胞、またHMGB1が関与する可能性を見出している^{26,36}。St Louisらは、非感染性のヒト早産脱落膜では、活性化したiNKT様細胞が集積している結果を報告している³⁷。一方Rinaldiらは、陣痛を伴う早産と伴わない早産ではiNKT細胞数に統計的な差はないが、iNKT細胞が認識するCD1dの発現が陣痛を伴う早産で増加することを報告している³⁸。

これらのヒト胎盤解析は、どれも分娩後の胎盤を解

析したものであり、iNKT細胞やAPCsの動態は早産の原因となるのか、または単に結果なのかは不明である。これを補完するため、筆者らはiNKT細胞の活性化剤である糖脂質 α -galactosylceramide (α GC)に着目した。これは海洋天然物の海綿から抽出したスフィンゴ糖脂質の一種であり、APCs上のCD1d分子より提示されiNKT細胞を非常に強く活性化させる。実際妊娠マウスに α GCを投与すると、胎盤に強い炎症を惹起しマウス流産を誘導する^{39,40}。そこでDCが直接マウス流産を誘導するかを検討するため、 α GCで活性化させたDCやiNKT細胞を妊娠マウスへ養子免疫したところ、いずれも胎盤局所に強い無菌性炎症が惹起され、強力なマウス流産が誘導された⁴¹(**図2**)。これらの結果は、ヒト早産胎盤脱落膜で異常活性化が認められたAPCsやiNKT細胞は、炎症発症の要因になる可能性をサポートするものである。

4. 新しい早産発症のメカニズム考察

以上のように従来早産は細菌感染に由来するaCAMがその主な原因と考えられてきたが、最近では明らかな感染やaCAMを伴わない早産事例が意外にも多いことが明らかになってきた。そこにはDC、マクロファージ、iNKT細胞といった自然免疫系の活性化およびHMGB1などのアラミンが、そのトリガーもしくは増悪因子となる可能性がある。そこでわれわれは少々over speculationではあるが、次のような自然免疫を中心とした新しい早産発症メカニズム仮説を考えている(**図3**)。何らかの抗原刺激によって免疫刺激活性が亢進したDC、マクロファージなどのAPCsは、直接的もしくは間接的にiNKT細胞を活性化する。活性化したiNKT細胞からは大量の炎症性サイトカイン、細胞障害性物質が放出され、胎盤局所に強い炎症と早産が誘導されるというものである。しかしながら生体におけるiNKT細胞の割合は実際は非常に少なく、且つ頻回の刺激に対してすぐに不応状態(アナジー)に陥ってしまう⁴²。そこでわれわれは、活性化したiNKT細胞の細胞障害性によって、母体、胎児、胎盤の組織障害が生じ、そこからHMGB1などの内因性抗原が放出、これらをAPCsが再認識しさらに炎症が亢進していく、炎症サイクルが生じているのではないかと仮説を立てている。そしてこのサイクルが進むにつれ、iNKT細胞以外のNK細胞、好中球、またT細胞などの獲得免疫系も動員され、胎盤により強い炎症、早産が誘導されるのではないかと考えている。これまで、aCAMの存在は病原体感染に

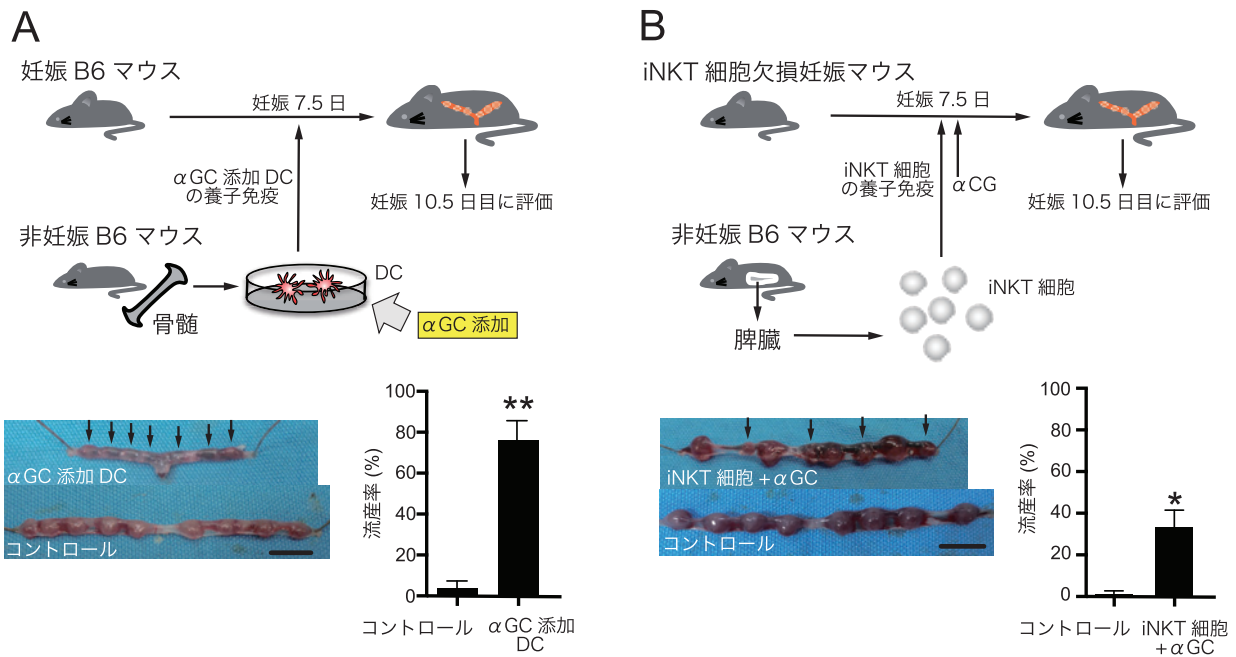


図2 妊娠マウスへの養子免疫実験

(A) 妊娠マウスへのDC養子免疫実験. 非妊娠マウス骨髄より, IL-4, GM-CFSを添加してDCを誘導する. この際 α GCも加えあらかじめDCにロードしておき, これを妊娠マウスに養子免疫する. (B) 妊娠マウスへのiNKT細胞養子免疫実験. 非妊娠マウス脾臓より, iNKT細胞を磁気ビーズ法にて分離, これをiNKT細胞欠損妊娠マウスに養子免疫する. それぞれ流産は妊娠10.5日目で評価.

European Journal of Immunology. より改変・翻訳して転載 ©2018 John Wiley & Sons

よるものとされてきたが, 実際病原体感染を認めないCAMの存在も指摘されており⁶, もしかしたらaCAMの一部はこれら無菌性炎症サイクルのなれのはてかもかもしれない.

この炎症の最初のトリガーは不明であるが, われわれはHMGB1やIL-33, IL-1 α などの内因性抗原, アスベスト, シリカ粒子, ナノ粒子, 喫煙の影響などの非病原性外来抗原の可能性を考えている. 無菌性炎症とはいうものの, 母体に顕性感染を引き起こさないレベルのPAMPsも最初のトリガーになるかもしれない. 妊娠初期の胎盤形成不全に起因する低酸素状態も組織, 細胞ストレスを誘導し内因性アラミン放出に寄与する可能性もある. 今後胎児・母体を取り巻く様々なアラミンの環境解析が重要になると推察している.

5. 自然免疫, アラミンをターゲットとした治療作用点

このような炎症サイクルを考えると, いくつか治療作用点が浮かび上がってくる. われわれは流産を繰り返す不育症で使用されるヘパリンは, HMGB1とその受容体との結合を阻害してiNKT細胞の増殖抑制を

誘導する可能性を見出した²⁶. また早産ハイリスクに対して使用されるプロゲステロンは, APCsの免疫刺激活性を抑制し得る可能性も認めている(未発表データ, 図3). さらに興味深いことに, α GCによって誘導された無菌性マウス流産は, 婦人科領域でよく使用される当帰芍薬散や, Peroxisome prolifer-activated receptor γ agonistであるRosiglitazoneで予防し得る報告もある^{37,43}.

現在様々なグループでアラミンを標的とする治療法が試みられている. その多くはHMGB1/RAGE, IL-1 α /IL-1R, 尿酸, cell-free DNA/TLR9などの阻害による, 過剰炎症の抑制を目的としている⁴⁴. 漢方薬である芍薬甘草湯の成分である甘草や一部の肝庇護薬に含まれるグリチルリチンはHMGB1の阻害薬として機能する. また香料として使用されるピルビン酸エチルもHMGB1を阻害する. このように身近なところにアラミンを制御する薬剤, 物質が存在していることは興味深い.

まとめ

本稿では炎症, 特に無菌性炎症と早産について最近の動向, 自件例を交えて述べた. 病原性/非病原性炎

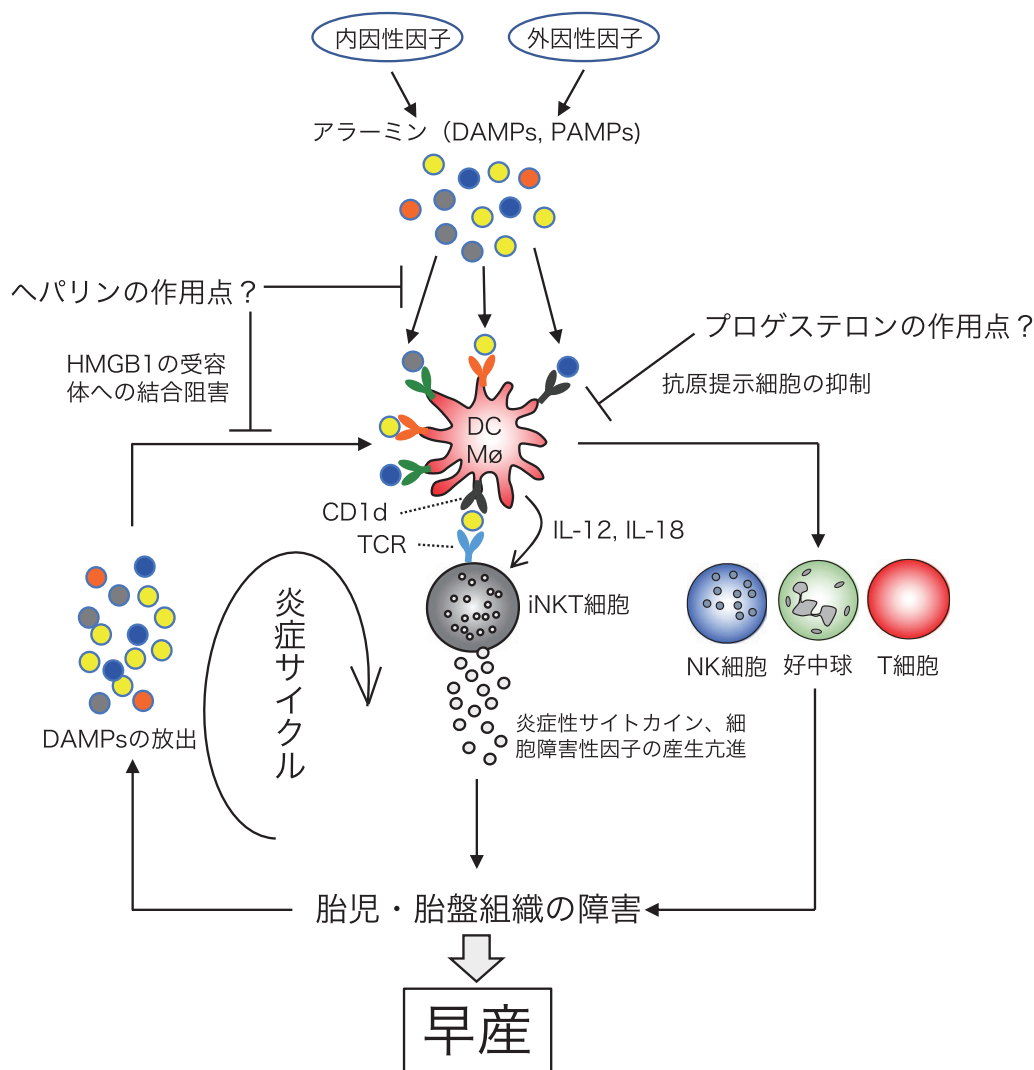


図3 無菌性炎症を中心とした新しい早産発症モデルの提案

アラミンなどの刺激を受けた抗原提示細胞は、iNKT細胞を刺激し炎症性サイトカイン、細胞障害性因子を放出する。これにより障害を受けた組織、細胞から内因性抗原としてのアラミンが放出され、再び抗原提示細胞に認識、炎症サイクルを形成する。

症はこれ以外に妊娠高血圧症候群、不妊症、慢性子宮内膜炎、子宮内胎児発育不全などに深く関与しており、それぞれの疾患でどのような炎症が生じているかを微視的に検索することは、新しい発症メカニズムおよび治療作用点の発見につながる可能性がある。

謝辞：研究開始当初より支えてくださった日本医科大学微生物学免疫学教室、高橋秀実名誉教授、同産婦人科学教室、竹下俊行名誉教授に心より感謝いたします。共同研究として常日頃タッグを組んでいる同武蔵小杉病院新生児内科の島義雄教授に深く感謝いたします。今後も同微生物学免疫学教室、森田林平教授をはじめとする諸先生、スタッフの皆様、同産婦人科学教室鈴木俊治教授および医局員の方々とともにこの分野をさらに発展させていきたいと思

ます。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文献

1. Negishi Y, Shima Y, Takeshita T, et al: Harmful and beneficial effects of inflammatory response on reproduction: sterile and pathogen-associated inflammation. *Immunol Med* 2020; 1-18.
2. Lahra MM, Jeffery HE: A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 147-151.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al: Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84.
4. Splichal I, Trebichavsky I: Cytokines and other

- important inflammatory mediators in gestation and bacterial intraamniotic infections. *Folia Microbiol (Praha)* 2001; 46: 345-351.
5. Christiaens I, Zaragoza DB, Guilbert L, et al: Inflammatory processes in preterm and term parturition. *J Reprod Immunol* 2008; 79: 50-57.
 6. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, et al: Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72: 458-474.
 7. Yoneda S, Shiozaki A, Yoneda N, et al: Antibiotic Therapy Increases the Risk of Preterm Birth in Preterm Labor without Intra-Amniotic Microbes, but may Prolong the Gestation Period in Preterm Labor with Microbes, Evaluated by Rapid and High-Sensitive PCR System. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75: 440-450.
 8. Kim CJ, Romero R, Kusanovic JP, et al: The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm birth. *Mod Pathol* 2010; 23: 1000-1011.
 9. Lee J, Kim JS, Park JW, et al: Chronic chorioamnionitis is the most common placental lesion in late preterm birth. *Placenta* 2013; 34: 681-689.
 10. Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P, et al: Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213 (4 Suppl): S53-69.
 11. Gersell DJ, Phillips NJ, Beckerman K: Chronic chorioamnionitis: a clinicopathologic study of 17 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1991; 10: 217-229.
 12. Arenas-Hernandez M, Romero R, Xu Y, et al: Effector and Activated T Cells Induce Preterm Labor and Birth That Is Prevented by Treatment with Progesterone. *J Immunol* 2019; 202: 2585-2608.
 13. Freigang S, Ampenberger F, Weiss A, et al: Fatty acid-induced mitochondrial uncoupling elicits inflammasome-independent IL-1 α and sterile vascular inflammation in atherosclerosis. *Nat Immunol* 2013; 14: 1045-1053.
 14. Tang SCW, Yiu WH: Innate immunity in diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2020.
 15. Mossman BT, Churg A: Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (5 Pt 1): 1666-1680.
 16. Coussens LM, Werb Z: Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867.
 17. Andersson U, Tracey KJ: HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 139-162.
 18. Chen GY, Nuñez G: Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 826-837.
 19. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, et al: Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2008; 90: 247-257.
 20. Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, et al: A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 163-174.
 21. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, et al: Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 317-326.
 22. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL: Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (2 Pt 1): 499-506.
 23. Nadeau-Vallee M, Obari D, Palacios J, et al: Sterile inflammation and pregnancy complications: a review. *Reproduction* 2016; 152: R277-R292.
 24. Venereau E, Schiraldi M, Ugucioni M, et al: HMGB1 and leukocyte migration during trauma and sterile inflammation. *Mol Immunol* 2013; 55: 76-82.
 25. Romero R, Chaiworapongsa T, Alpay Savasan Z, et al: Damage-associated molecular patterns (DAMPs) in preterm labor with intact membranes and preterm PROM: a study of the alarmin HMGB1. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 1444-1455.
 26. Kato M, Negishi Y, Shima Y, et al: Inappropriate activation of invariant natural killer T cells and antigen-presenting cells with the elevation of HMGB1 in preterm births without acute chorioamnionitis. *Am J Reprod Immunol* 2020; e13330.
 27. Gomez-Lopez N, Romero R, Plazyo O, et al: Intra-Amniotic Administration of HMGB1 Induces Spontaneous Preterm Labor and Birth. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75: 3-7.
 28. Shima Y, Kumasaka S, Negishi Y: Sustained sterile inflammation is related to pulmonary morbidities in premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 1-5.
 29. Cohen I, Rider P, Carmi Y, et al: Differential release of chromatin-bound IL-1 α discriminates between necrotic and apoptotic cell death by the ability to induce sterile inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 2574-2579.
 30. Romero R, Grivel JC, Tarca AL, et al: Evidence of perturbations of the cytokine network in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 836 e1-836 e18.
 31. Leung TN, Zhang J, Lau TK, et al: Maternal plasma fetal DNA as a marker for preterm labour. *Lancet* 1998; 352: 1904-1905.
 32. Negishi Y, Takahashi H, Kuwabara Y, et al: Innate immune cells in reproduction. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44: 2025-2036.
 33. Laskarin G, Kammerer U, Rukavina D, et al: Antigen-presenting cells and materno-fetal tolerance: an emerging role for dendritic cells. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 255-267.
 34. Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, et al: The Role of Inflammation for a Successful Implantation. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72: 141-147.
 35. Kawano T, Cui J, Koezuka Y, et al: CD1d-restricted and TCR-mediated activation of valpha14 NKT cells by glycosylceramides. *Science* 1997; 278: 1626-1629.
 36. Negishi Y, Shima Y, Takeshita T, et al: Distribution of invariant natural killer T cells and dendritic cells in late pre-term birth without acute chorioamnionitis. *Am J Reprod Immunol* 2017; 77: e12658.
 37. St Louis D, Romero R, Plazyo O, et al: Invariant NKT Cell Activation Induces Late Preterm Birth That Is Attenuated by Rosiglitazone. *J Immunol* 2016; 196: 1044-1059.
 38. Rinaldi SF, Makieva S, Saunders PT, et al: Immune cell and transcriptomic analysis of the human

- decidua in term and preterm parturition. *Mol Hum Reprod* 2017; 23: 708–724.
39. Ichikawa T, Negishi Y, Shimizu M, et al.: alpha-Galactosylceramide-activated murine NK1.1+ invariant-NKT cells in the myometrium induce miscarriages in mice. *Eur J Immunol* 2016.
40. Ito K, Karasawa M, Kawano T, et al.: Involvement of decidual Valpha14 NKT cells in abortion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 740–744.
41. Negishi Y, Ichikawa T, Takeshita T, et al.: Miscarriage induced by adoptive transfer of dendritic cells and invariant natural killer T cells into mice. *Eur J Immunol* 2018; 48: 937–949.
42. Parekh VV, Wilson MT, Olivares-Villagomez D, et al.: Glycolipid antigen induces long-term natural killer T cell anergy in mice. *J Clin Invest* 2005; 115: 2572–2583.
43. Nagamatsu T, Fujii T, Schust DJ, et al.: Tokishakuyakusan, a traditional Japanese medicine (Kampo) mitigates iNKT cell-mediated pregnancy loss in mice. *Am J Reprod Immunol* 2018; e13021.
44. Nadeau-Vallée M, Obari D, Palacios J, et al.: Sterile inflammation and pregnancy complications: a review. *Reproduction* 2016; 152: R277–r292.

(受付：2022年2月4日)

(受理：2022年3月10日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。