

論 文 内 容 の 要 旨

**Inflammatory cytokine interleukin-18 prevents murine miscarriage
by inducing appropriate inflammation**

炎症性サイトカイン インターロイキン-18 は
適切な炎症を誘導することでマウスの流産を防止する

日本医科大学大学院医学研究科 女性生殖発達病態学分野

大学院生 堀井 裕美

Scientific Reports, 15 (1), 30765, (21 August 2025) 掲載
(DOI: 10.1038/s41598-025-16546-9)

【背景と目的】

妊娠においては母体と胎児の間で免疫寛容と防御が複雑に制御されており、特に胎盤や脱落膜での炎症応答が適切に維持されなければ流産や早産を引き起こす可能性がある。一般に IL-1 β 、TNF- α 等の過剰な炎症性サイトカインは妊娠維持に有害とされ、流産のリスク因子と考えられてきた。IL-18 も炎症性サイトカインであるが、周囲の環境により炎症作用、抗炎症作用のどちらも示すことが報告されている。IL-18 の妊娠への役割はこれまでに報告がなく、本研究では妊娠マウスにおけるリポポリサッカライド (LPS) 誘導性流産モデルを用いて、その役割を検討した。

【方法】

1. LPS 投与による流産モデルマウスの構築
B6 系統同種同型妊娠マウスに対して、Gd (gestational day, 妊娠日齢) 8.5 に 1 μ g または 2 μ g の LPS を腹腔内投与し、Gd 13.5 で流産率を評価した。対照群および低用量 LPS 群 (1 μ g) では流産率は低く、過剰炎症誘導群 (2 μ g) では流産が顕著に誘導された。
2. IL-18 中和抗体併用実験
通常流産を誘導しない低用量 LPS 群に、IL-18 中和抗体を併用投与し流産率を測定した。
3. サイトカイン応答・免疫細胞解析
Gd 9.5 の脱落膜と子宮筋層における、NK、T 細胞等での IFN- γ (Th1 指標) および IL-4 (Th2 指標) の細胞内産生をフローサイトメトリーで測定した。さらに、IL-4 および IFN- γ の下流シグナル伝達分子である pSTAT1, pSTAT6 を免疫蛍光染色により評価した。
4. サイトカイン補充実験
IL-18 中和抗体と LPS を併用した実験系において、リコンビナント IFN- γ および/または IL-4 を投与し、流産率の改善を検討した。
5. IL-18 産生源の同定および遺伝子ノックアウトマウス実験
一般的に IL-18 はマクロファージ由来とされるが、妊娠子宮での産生源検索のため、脱落膜、子宮筋層、胎盤組織における IL-18 の発現をウェスタンブロット (WB) 法で測定した。またマクロファージ特異的 IL-18 欠損マウスおよび子宮平滑筋細胞特異的 IL-18 欠損マウスを作製し、LPS 投与後の流産率を比較した。

【結果】

1. IL-18 の中和により低用量 LPS による流産が誘発される
低用量 LPS 投与のみでは流産率は上昇しないが、IL-18 中和抗体併用群では流産率が有意に増加した。このことは、IL-18 が妊娠維持において保護的作用を果たしていることを示唆する。
2. IL-18 中和は IFN- γ および IL-4 産生を抑制する
脱落膜および子宮筋層における NK、T 細胞等で、IL-18 中和抗体投与群では IFN- γ および IL-4 の細胞内産生が有意に低下した。
3. pSTAT1, pSTAT6 が抑制される
LPS 投与により IFN- γ /IL-4 を介して通常誘導される pSTAT1・pSTAT6 の信号活性化が IL-18 の中和により消失し、下流シグナル伝達が阻害されることが示された。
4. IFN- γ と IL-4 の併用補充が流産率を改善する
IL-18 中和+LPS 投与群において、IFN- γ 単独または IL-4 単独の補充では流産率の改善は限定的であったが、併用補充によって流産率は著しく改善した。これは妊娠維持において IFN- γ と IL-4 の両者が重要であることを示唆する。
5. IL-18 の主要な産生源は子宮平滑筋細胞である
マクロファージ特異的 IL-18 欠損マウスでは LPS 投与による流産率はあまり上昇せず、一方で平滑筋特異的 IL-18 欠損マウスでは著明に流産率が上昇した。さらに、免疫染色および WB で、子宮筋層での pro-IL18 および成熟 IL-18 の発現を強く示すことが確認され、 α SMA 陽性細胞と IL-18 発現の共局在も示された。これにより、子宮平滑筋細胞が妊娠時における

IL-18 の主な産生源であることが示された。

【考察】

本研究は、炎症性サイトカイン IL-18 が妊娠時において子宮平滑筋由来に産生され、IFN- γ と IL-4 を調整して適度な炎症を誘導することで、軽微な炎症による流産を予防する役割を持つことを明らかにした。すなわち、IL-18 は従来考えられていたような“単純な炎症促進因子”とは異なり、妊娠維持のために重要な炎症調節因子として機能していると考ええる。

また本研究の結果から子宮平滑筋細胞が免疫制御に関与し得るという新しい視点も得られ、子宮筋腫や子宮平滑筋異常(子宮筋症、子宮内膜症等)がある場合には IL-18 の発現異常が妊娠性に影響を及ぼす可能性が示唆される。

さらにこの結果は、流産や前期早産、胎盤機能異常などの妊娠合併症を理解する上での新たな視点を提供するとともに、将来的には IL-18 を介した治療的介入(サイトカイン制御療法など)や、子宮平滑筋機能との関連性を検討する研究に発展する可能性がある。