

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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

日本医科大学大学医医学研究科 女性生殖発達病態学分野
大学院生 堀井 裕美
Sci Rep. 2025;15(1):30765.掲載
DOI: 10.1038/s41598-025-16546-9

妊娠は、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。IL-18 は炎症性サイトカインであるが、周囲の環境によって炎症作用、抗炎症作用のどちらも示すことが報告されている。申請者らは、妊娠マウスにおける LPS 誘導性流産モデルを用いて、IL-18 の妊娠中の役割を検討した。

方法として、①B6 系統同種同系妊娠マウスに対して、妊娠日齢 8.5 に 1 µg または 2 µg の LPS を腹腔内投与し、日齢 13.5 での流産率を評価した。②低用量 LPS 群に IL-18 中和抗体を併用投与した時の流産率を測定した。③日齢 9.5 の脱落膜と子宮筋層における IFN- γ および IL-4 の細胞内産生をフローサイトメトリーで測定し、IFN- γ および IL-4 の下流シグナル伝達分子である pSTAT1 および pSTAT6 を免疫蛍光染色により評価した。④IL-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プロット (WB) 法で測定し、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て LPS 投与後の流産率を比較した。

結果は、①対照群および低用量 LPS 群 (1 µg) では流産率は低く、過剰炎症誘導群 (2 µg) では流産が高率に誘導された。②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。③脱落膜および子宮筋層において、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。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 中和抗体投与によって消失し、下流シグナル伝達が阻害されることが示された。④IL-18 および 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、IL-18 中和抗体併用補充によって流産率は著しく改善した。⑤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上昇せず、一方で平滑筋特異的 IL-18 欠損マウスでは有意に流産率が上昇した。WB 法で、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た。

妊娠時において IL-18 は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が明らかになった。

第二次審査では、臨床応用への可能性、LPS に対して IL-18 が流産率を低下させる機序、発現部位ごとの IL-18 の特異性、IL-18 のヒトの妊娠における役割についての質問があり、いずれも的確に回答した。以上より、申請者らの論文は、子宮平滑筋細胞が妊娠中の免疫制御に関与し得るという新しい視点を導き、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、妊娠維持のための重要な炎症調節因子として機能していることが示唆され、学位論文として価値あるものと認定した。