

論文内容の要旨

Prophylactic treatment with progesterone decreases murine miscarriage by suppressing the immunostimulatory activity of macrophages

プロゲステロンの予防的投与はマクロファージの免疫刺激活性を抑制し
マウスの流産を減少させる

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

研究生 海渡 由貴

Molecular Human Reproduction, gaaf050, 2025
Advance Access Publication on October 7, 2025

<https://doi.org/10.1093/molehr/gaaf050>

)

【背景】

早産／早産期陣痛は最も頻繁に遭遇する周産期合併症であり、その多くは胎盤内の過剰な免疫応答や炎症反応に起因する。胎盤内炎症の誘因には、病原体感染に代表される絨毛膜羊膜炎、damage-associated molecular patternsなどの内因性抗原、さらにアスベストやシリカなど非病原的外因性抗原などがあり、いずれも胎盤内免疫細胞の活性化を介して過剰な炎症を惹起する。申請者らのグループはこれまで、マクロファージや樹状細胞、invariant natural killer T (iNKT)細胞など、抗原に対して迅速に反応する自然免疫系細胞の異常活性化が、胎盤内の過剰炎症を引き起こし、流早産の原因となることを報告してきた(Kato et al. 2021, Negishi et al. 2022)。

プロゲステロン(progesterone, P4)は、妊娠(gestation)を守る(protect)ホルモンとして古くから知られているが、臨床におけるP4 製剤の予防効果には一定の見解が得られていない。その作用機序についても未解明な点が多く、免疫応答制御を含む新たな作用経路の解明が求められている。

本研究では、iNKT 細胞の活性化剤である α -ガラクトシルセラミド(α -galactosylceramide, α GC)を用いてマウス流産を誘導し、これに対するP4 投与の治療効果、胎盤内免疫学的変化およびその作用点を検討した。この解析を通じて、ヒト流早産治療におけるP4 の有効性と作用メカニズムの基礎的知見を得ることを本研究の目的とした。

【実験方法】

C57BL/6 同種同系妊娠マウスを用い、妊娠 8.5 日目(Gd8.5)に α GC を腹腔内投与して流産を誘導した。P4 は Gd5.5、6.5、7.5、8.5 日に腹腔内投与して予防的投与群を、Gd8.5、9.5、10.5、11.5 日に投与して治療的投与群を作成した。妊娠 13.5 日目に子宮を摘出し、流産率を算出した。また、P4 の予防的投与による子宮局所免疫応答の変化を明らかにするため、 α GC 投与 24 時間後(Gd9.5)の子宮を摘出し、脱落膜および子宮筋層中の CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞、NK 細胞、iNKT 細胞、マクロファージ、樹状細胞の割合、活性化・脱顆粒マーカー、共刺激因子、サイトカインおよび細胞障害性因子の発現をフローサイトメトリーで解析した。RT-qPCR では T-bet および GATA3 の発現を測定し、局所の炎症・抗炎症バランスを評価した。さらに免疫組織染色およびフローサイトメトリーにより、P4 受容体(PR)の発現分布を解析し、作用点を同定した。Ex vivo 実験では、妊娠マウス子宮筋層からマクロファージを単離し、 α GC および P4 添加下で培養した後、炎症性サイトカイン IL-12 および抗炎症性サイトカイン IL-10 の産生を ELISA で評価した。

【結果】

1. P4 の予防的投与は α GC 誘導性流産を抑制する。

α GC 誘導性マウス流産モデルにおいて、P4 治療的投与群では流産率に有意差を認めなかつたが、予防的投与群では流産率が有意に低下した。

2. P4 の予防投与は脱落膜および子宮筋層内の過剰炎症を抑制する。

P4 予防的投与群では、iNKT 細胞における脱顆粒マーカー(CD107a)および炎症性サイトカイン(IFN- γ 、ペーフォリン、グラナザイム B)の発現が有意に抑制された。また、マクロファージや

樹状細胞における共刺激分子の発現および IL-12 産生も抑制され、抗原提示細胞の免疫刺激活性が減弱した。

3. 子宮筋層マクロファージが P4 の主要な標的である。

PR 発現解析の結果、子宮筋層のマクロファージで最も強い発現が確認され、P4 がこの細胞群を介して抗炎症的に作用することが示唆された。

4. P4 はマクロファージに直接作用し IL-12/IL-10 比を低下させる。

単離マクロファージを α GC および P4 存在下で培養したところ、炎症性サイトカイン IL-12 の産生が低下し、IL-10 の産生が有意に上昇した。

【結語】

本研究により、P4 は治療的投与ではなく予防的投与によって効果を発揮することが明らかとなつた。すでに成立した胎盤内炎症は P4 では十分に制御できない可能性があり、既往早産妊婦への予防的投与や切迫早産の早期介入を支持する結果である。免疫学的解析では、P4 が主に子宮筋層マクロファージを標的とし、その免疫刺激活性を抑制することで、IL-12 産生を低下させ、 α GC により活性化された iNKT 細胞応答を間接的に抑制することが示唆された。結論として、P4 の予防的投与は自然免疫系の中心であるマクロファージを介して抗炎症作用を発揮し、胎盤内炎症の初期段階を制御することで、過剰炎症に起因する流産・早産を予防する可能性を示した。