

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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

Mol Hum Reprod. 2025;31(4):gaaf050.掲載

DOI: 10.1093/molehr/gaaf050

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。プロゲステロン (progesterone, P4) は、妊娠を維持する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。

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。

方法は、C57BL/6 同種同系妊娠マウスを用い、妊娠 8.5 日に α GC を腹腔内投与して流産を誘導した。P4 は妊娠 5.5、6.5、7.5、8.5 日に腹腔内投与した予防的投与群と、妊娠 8.5、9.5、10.5、11.5 日に投与した治療的投与群に分類し、妊娠 13.5 日目に子宮を摘出して流産率を算出した。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。

結果は、 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ったが、予防的投与群では流産率が有意に低下した。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 、パーフォリン、グランザイム 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。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。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。

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った。

第二次審査では、P4 の臨床応用、ヒトにおける iNKT 細胞の働き、P4 の作用点やマクロファージに対する作用機序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、既往流早産妊婦への予防的投与や切迫流早産の早期介入を支持し、流早産予防法を示唆する臨床上有用な報告であり、学位論文として価値あるものと認定した。