



胎児・胎盤の発育を支える新たな仕組みを解明

—子宮筋層由来 IL-18 が胎盤内の「適切な炎症」を誘導する—

概要

日本医科大学微生物学・免疫学教室(女性診療科・産科) 井野 創 大学院生、根岸 靖幸 准教授、森田 林平 大学院教授、女性診療科・産科 鈴木 俊治 大学院教授らの研究グループは、子宮筋層に存在する平滑筋細胞から産生される炎症性サイトカイン interleukin (IL)-18 が、胎児・胎盤の発育に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。

胎児は母体由来だけでなく父方由来の抗原も有しているため、免疫学的に胎児は母体にとって「異物」といえる存在です。妊娠の維持には、そのような異物である胎児を体内に保持する必要があります。そのため、母体免疫が胎児に対して過度な炎症・免疫応答を起こさない「免疫寛容」の状態が不可欠です。一方で、胎盤形成や感染防御、さらには分娩に至る過程では、適切な炎症反応も必要とされます。すなわち、妊娠期間を通じて、炎症と抗炎症の間で精緻に制御された免疫バランスの維持が、生児獲得のために極めて重要です。

本研究ではマウス妊娠モデルを用いた解析により、妊娠期の子宮筋層に存在する平滑筋細胞が炎症性サイトカイン IL-18 を恒常的に産生し、子宮内の免疫環境を調整することで、胎児・胎盤の発育を促進していることを明らかにしました。さらに、子宮筋層からの IL-18 産生が低下した場合、胎児および胎盤の発育障害が生じるだけでなく、妊娠後期の母体血圧上昇に寄与することも明らかになりました。これらの結果は、子宮筋層由来 IL-18 の分泌不全が、胎盤形成異常を介して妊娠高血圧症候群の発症に関与し得ることも示しています。

本研究は、子宮筋層を胎児の入れ物としての「受動的な構造体」ではなく、妊娠期免疫制御における能動的な調節因子として位置づけ、妊娠維持における新たな生理的メカニズムを提示するものです。

本研究成果は、2026年1月に「*Cell Reports*」誌に掲載されました。

背景

妊娠は、免疫学的には「半同種移植」と捉えられ、母体免疫系が胎児を受け入れるためには特殊な制御機構が必要です。過剰な免疫応答は流産や早産、妊娠高血圧症候群¹⁾などの原因となる一方で、免疫応答が不十分であっても、胎盤形成不全や感染リスクの増大につながります。そのため、妊娠においては「炎症があるか、ないか」ではなく、「適切な炎症が適切なタイミングで生じるか」が重要です。

これまでの研究では、脱落膜や絨毛組織に存在する免疫細胞(NK 細胞、T 細胞、マクロファージなど)や、トロホブラスト²⁾の働きが、妊娠免疫制御の中心であると考えられてきました。一方、子宮筋層は主に胎児の格納・分娩時の収縮を担う組織として認識されており、免疫制御への関与はほとんど注目されてきませんでした。

IL-18 は一般に炎症性サイトカインとして知られ、インフラマソーム³⁾を介して IL-1 β とともに成熟・分泌され、炎症を促進する因子です。特に IL-12 の存在下では IFN- γ 産生を促進し、炎症を促進させる I 型免疫応答を誘導することが知られています。一方で、条件や局所環境によっては抗炎症効果を発揮する II 型免疫応答に関与するなど、単純な「炎症促進因子」とは言えない多面的な性質を有しています。妊娠においては、IL-1 β が過剰な炎症反応を惹起し、妊娠維持に負の影響を及ぼすことが多くの研究により示されてきました。しかしながら、同じく関連するサイトカインである IL-18 については、妊娠期における動態や役割に関する知見は限られており、その生理的意義は十分に解明されていません。

このような背景のもと、本研究は「妊娠期における生理的な IL-18 はどこから供給され、どのように妊娠を支えているのか」という根本的な問いに取り組んだものです。

研究手法と成果

3-1. 研究全体の設計思想

本研究の中心的な問いは、「妊娠期において恒常的に産生される IL-18 はどこから供給され、どのように子宮内免疫環境と胎児・胎盤発育を制御しているのか」という点にあります。この問いに答えるため、研究者グループは以下の 3 段階で研究を進めました。

1. 妊娠子宮における IL-18 の主要産生源の同定
2. IL-18 が子宮内免疫環境に及ぼす影響の解析
3. IL-18 が胎盤形成および胎児発育に果たす役割の検証

単に相関を示すのではなく、in vivo(生体内)と in vitro(培養系)を組み合わせる因果関係に踏み込んでいる点が、本研究の大きな特徴です。

3-2. 妊娠子宮における IL-18 産生源の同定

まず研究者グループは、妊娠マウスの子宮を子宮筋層、脱落膜、胎盤に分離し、それぞれの組織における IL-18 発現量を比較しました。ウェスタンブロット解析の結果、妊娠期の子宮筋層において IL-18 が最も豊富に発現していることが明らかとなりました(図 1A)。この結果は、従来「免疫制御の中心」と考えられてきた脱落膜や胎盤よりも、子宮筋層が IL-18 の主要供給源であることを示しています。さらに、妊娠子宮の筋層に存在するどの細胞集団が IL-18 を産生するのかについて解析しました。その結果、従来 IL-18 の主たる産生源として知られてきたマクロファージのみならず、子宮筋層に存在する平滑筋細胞が IL-18 の主要な産生細胞であることが示されました(図 1B)。

この知見は、子宮筋層が単なる「胎児の格納、収縮のための組織」ではなく、妊娠期において免疫制御に積極的に関与する分泌組織であることを示す重要な発見です。

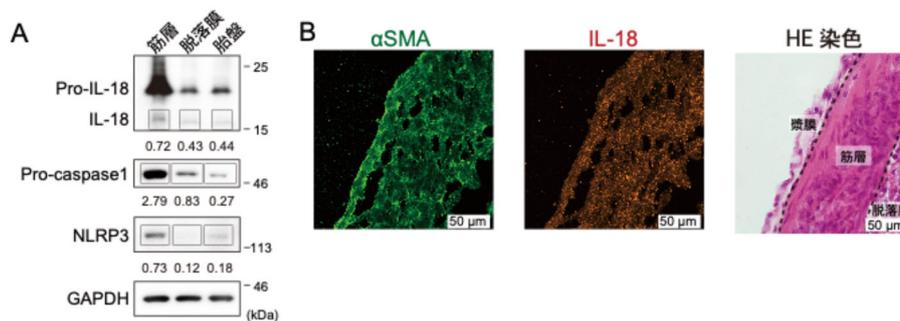


図1. 子宮筋層、脱着膜、胎盤からのIL-18産生の検索、(A)ウエスタンブロット法による各組織からのIL-18産生、(B)免疫組織染色によるIL-18産生細胞の同定。αSMAは平滑筋細胞を表す。

IL-18の主たる産生源が、子宮筋層であることが示された。

3-3. IL-18 が子宮内免疫環境に与える影響

次に研究者グループは、子宮筋層由来 IL-18 が子宮内の免疫環境にどのような影響を与えているのかを検証しました。妊娠マウスに IL-18 中和抗体を反復投与し、子宮筋層および脱着膜から免疫細胞を回収して解析を行いました。

その結果、IL-18 を中和した群では、T 細胞および NK 細胞における Interferon (IFN)- γ 産生が低下していることが明らかとなりました(図 2)。この所見は、IL-18 が機能的状態、すなわち免疫応答の質を制御していることを示しています。

IFN- γ は、着床部位における血管リモデリングや血管新生に必須のサイトカインであり、その産生は過剰でも不足でも妊娠異常を引き起こすことが知られています。本研究の結果から、IL-18 は IFN- γ 産生を「適切なレベル」に保つための上流制御因子として機能していると考えられます。

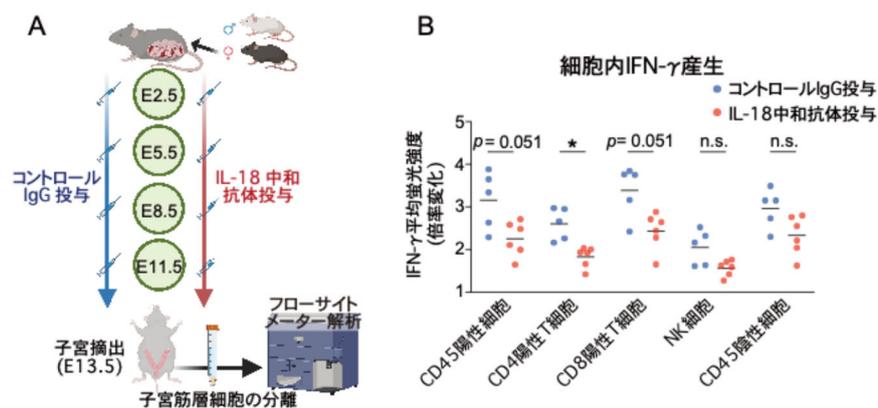


図2. IL-18中和抗体投与によるIFN- γ 産生の変化、(A)実験プロトコル、(B)各細胞からの細胞内IFN- γ 産生。

IL-18中和抗体投与によって、IFN- γ 産生は抑制された。

3-4. IL-18 が胎盤形成と胎児発育に及ぼす影響

IL-18 欠損は、in vivo の検討において顕著な変化を示しました。Cre/loxP システム⁴⁾を用いて平滑筋特異的に IL-18 を欠損させた妊娠マウスでは、胎盤重量および胎児体重の有意な低下が認められ、胎児・胎盤発育が障害されていることが明らかとなりました(図 3A)。さらに胎盤を詳細に解析したところ、脱落膜中のらせん動脈のリモデリング不全⁵⁾が観察されました(図 3B)。胎盤血管新生は、胎盤を介して胎児に酸素や栄養を効率的に供給するために不可欠な過程であり、その障害は胎児発育遅延に直結します。加えて、これらのマウスでは妊娠後期に母体血圧の上昇も認められました(図 3C)。これらの所見は、子宮筋層由来 IL-18 の欠損が胎盤形成異常を介して、子宮内発育不全および妊娠高血圧症候群の病態形成に関与する可能性を示唆しています。

以上の結果から、子宮筋層由来 IL-18 は、胎盤血管形成を含む胎盤機能の維持のみならず、妊娠後期の母体循環動態の安定にも重要な役割を果たしていると考えられます。

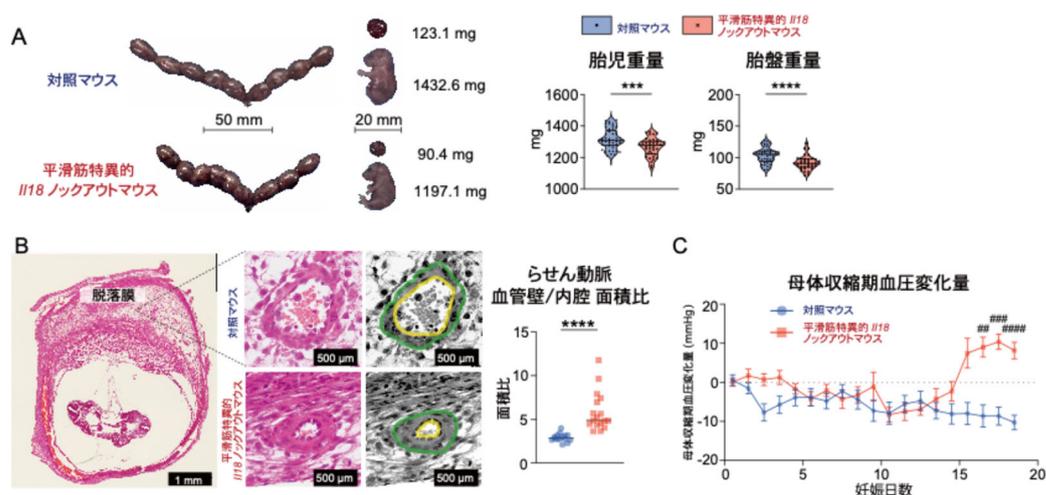


図3. 平滑筋特異的IL-18欠損マウスにおける妊娠起結の変化、(A)子宮および胎児の代表的なマクロ所見とE18.5における胎児体重および胎盤重量、(B)脱落膜内の螺旋動脈の変化と血管-内腔面積比、(C)母体収縮期血圧の変化量。

平滑筋特異的IL-18欠損マウスでは、有意な胎児・胎盤形成不全を呈し、さらに妊娠後期での有意な血圧上昇を認めた。

3-5. 本研究から導かれる統合的モデル

本研究の成果を総合すると、以下のようなモデルが提案されます(図 4)。妊娠期の子宮筋層に存在する平滑筋細胞は恒常的に IL-18 を産生し、子宮全体の免疫環境を調整します。IL-18 は T 細胞や NK 細胞に作用して適切な IFN- γ 産生を誘導し、着床部位および胎盤における血管リモデリングと血管新生を支えます。さらに、IL-18 は胎盤血管内皮細胞に直接作用し、胎盤形成を促進します。すなわち、IL-18 は単に「炎症を惹起する因子」ではなく、妊娠に必要な生理的炎症を適切に誘導・維持することで、胎児・胎盤発育を支える中核的因子であると結論づけられます。



図4. 妊娠維持におけるIL-18の作用。

平滑筋から産生されるIL-18は免疫系に作用して、妊娠維持に必要な炎症を惹起し胎盤形成および胎児発育に寄与する。IL-18シグナル不全は胎盤形成不全を介して母体血圧上昇および胎児発育不全を惹起する。

今後の期待

本研究は、子宮筋層を妊娠免疫制御の新たな中枢として位置づけるものであり、妊娠生理に対する理解を大きく広げる成果です。今後は、ヒト妊娠において同様の機構が存在するかを検証することが重要な課題となります。

実臨床においては、子宮筋層異常を呈する子宮腺筋症を合併した妊娠では、胎児発育不全や妊娠高血圧症候群のリスクが高まることが示唆されています。本研究は、こうした臨床的観察に対して、子宮筋層由来 IL-18 の分泌不全と胎盤形成障害を介した病態形成という新たな発症メカニズムを提唱するものです

さらに、腸管内ディスバイオーシス⁹⁾により IL-18 産生が抑制されることも報告されており、本研究の知見は、腸管免疫と妊娠合併症との関連を理解するための新たな視点を提供する可能性があります。炎症を「抑える」ことではなく、「適切に誘導・制御する」ことの重要性を示した本研究は、生殖免疫学のみならず、炎症と恒常性の関係を考えるうえでも示唆に富む成果であり、今後の発展が大いに期待されます。

論文情報

<タイトル>

IL-18 produced by pregnant uterus promotes essential inflammatory responses and fetoplacental growth

(DOI: 10.1016/j.celrep.2025.116865)

<著者名>

Hajime Ino, Yasuyuki Negishi*, Yumi Horii, Eri Koike, Richard A. Flavell, Shunji Suzuki, Rimpei Morita*

(*Co-corresponding authors)

<雑誌>

Cell Reports

補足説明

- 1) **妊娠高血圧症候群**: 妊娠中に新たに高血圧が生じ、全身の血管や臓器に障害を引き起こす可能性のある妊娠特有の疾患です。胎盤形成の異常や母体免疫・炎症応答の破綻が発症に関与すると考えられており、母体のみならず胎児の発育や予後にも大きな影響を及ぼします。
- 2) **トロホプラスト**: 胎盤を構成する主要な細胞で、受精卵の着床後に分化し、母体組織へ侵入して胎盤を形成します。母体血管の構造を変化させ、胎児への酸素や栄養供給を可能にする重要な役割を担っており、その機能異常は妊娠合併症の発症と関連します。
- 3) **インフラマソーム**: 細胞内に存在する自然免疫系の分子複合体で、感染や細胞障害などの刺激を感知すると活性化されます。炎症性サイトカイン IL-1 β や IL-18 の産生を制御することで生体防御に寄与しますが、過剰な活性化は慢性炎症や疾患の原因となることがあります。
- 4) **Cre/loxP システム**: 特定の DNA 配列 (loxP) を認識する酵素 (Cre) を利用し、狙った遺伝子を細胞特異的または時期特異的に改変する遺伝子操作技術です。生体内で特定の細胞の遺伝子の機能を詳細に解析するための強力な研究手法として広く用いられています。
- 5) **らせん動脈のリモデリング不全**: 妊娠初期の胎盤形成時に、子宮内のらせん動脈が胎児への十分な血流を確保するために構造的に改変される過程が障害された状態です。この異常により胎盤への血流が低下し、妊娠高血圧症候群や子宮内胎児発育不全の発症リスクが高まります。
- 6) **腸管内ディスバイオーシス**: 腸内に存在する細菌叢 (腸内フローラ) のバランスが崩れた状態を指す。健常な腸内環境では、多様な腸内細菌が共存し、免疫機能の調節や代謝、炎症制御に重要な役割を果たしている。一方、ディスバイオーシスが生じると、炎症を抑制する細菌が減少したり、炎症を促進する細菌が相対的に増加したりすることで、全身の免疫応答や代謝機能に影響を及ぼすことが知られている。

研究支援

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) の支援により実施されました。

問い合わせ先

< 研究内容について >

日本医科大学微生物学・免疫学教室

大学院教授 森田 林平

准教授 根岸 靖幸

< 機関窓口 >

日本医科大学 事務局 学事部 庶務課

Tel: 03-3822-2131 E-mail: nms-shomuka@nms.ac.jp