

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 金井 孝夫

本研究は妊娠維持の免疫学的機序において重要な役割を演じていると考えられる Human leukocyte antigen (HLA)-G と、それを認識した母体単核球の分泌する Th1/ Th2 サイトカインバランスの変化を明らかにするため、膜型 HLA-G を発現する B リンパ芽球細胞株(721.221-G1)および対照群(721.221)、可溶型 HLA-G 蛋白と母体単核球 (末梢血単核球・脱落膜単核球)を混合培養する系において、分泌されるサイトカインの変化を解析したものである。サイトカインは、Th1 サイトカインである IFN- γ 、Th0 サイトカインに属するが、細胞傷害性を有し Th1 サイトカインと同様と考えられている TNF- α 、また Th2 サイトカインである IL-4、IL-10、トロホブラストの発育や分化を促進させる働きのある IL-3 について検討し、下記の結果を得ている。

1. 末梢血単核球が膜型 HLA-G を認識すると、IFN- γ 、TNF- α の分泌を低下させ、IL-4、IL-3 の分泌を増加させるが、IL-10 の分泌は変化しない。また、脱落膜単核球が膜型 HLA-G を認識した場合は、IFN- γ 、TNF- α の分泌が低下し、IL-4 の分泌は変化しないものの、IL-10 と IL-3 の分泌が増加する。つまり、末梢血、脱落膜単核球いずれもが、膜型 HLA-G を認識すると、Th1/Th2 サイトカインバランスを Th2 優位とし、妊娠維持に有利なサイトカイン環境を創出していることがわかった。IL-4 や IL-10 の分泌における、末梢血単核球と脱落膜単核球の相違点は、構成する単核球のサブセットの違いが影響していると考えられる。
2. 末梢血単核球が可溶型 HLA-G 蛋白を認識すると、膜型 HLA-G の有無にかかわらず、添加濃度依存性に TNF- α 、IFN- γ 、IL-10 の分泌を増加させ、IL-3 の分泌を低下させた。しかし、IL-4 の分泌には何らの影響を与えなかった。つまり、可溶型 HLA-G は、膜型 HLA-G

とは反対に、妊娠維持にネガティブに働く IFN- γ や TNF- α をむしろ増加させ、ポジティブに働く IL-3 の分泌を低下させるといった、妊娠にはおおよそ不利な環境を創出しており、膜型 HLA-G に対して、アンタゴニストの如く作用していることがわかった。膜型 HLA-G を末梢血単核球が認識しても、IL-10 分泌が変化しないことから、可溶性 HLA-G 蛋白は、妊娠に優位な IL-10 の分泌を増加させることで、膜型 HLA-G の働きを補完している可能性が考えられた。

3. 脱落膜単核球が可溶性 HLA-G 蛋白を認識すると、膜型 HLA-G の有無にかかわらず、妊娠維持に不利な IFN- γ 、TNF- α の分泌が低下するだけでなく妊娠維持に有利な IL-3、IL-10 の分泌も低下することがわかった。IL-4 の分泌は変化しなかった。

つまり脱落膜単核球が、膜型 HLA-G と可溶性 HLA-G 蛋白それぞれを認識した場合のサイトカイン分泌の変化は、IFN- γ 、TNF- α 、IL-4 は同一であるが、IL-3 と IL-10 は相反していた。ただし、末梢血単核球で見られたような添加濃度に依存する変化は見られず、低濃度から明確な変化が生じていた。

この研究において、膜型 HLA-G および可溶性 HLA-G 蛋白が、単核球からのサイトカイン分泌にどのような影響を与えるかについて Th1/ Th2 サイトカインバランスの観点から初めて報告した。つまり、HLA-G が NK 細胞傷害活性を抑制する働きの他に、膜型 HLA-G および可溶性 HLA-G 蛋白各々が、単核球からのサイトカイン分泌を調節する機能を持つことを付加したのである。以上より、HLA-G が膜型および可溶性蛋白の 2 形態で、母体免疫細胞と時間的・空間的に作用して、妊娠維持に優位なサイトカイン環境を整えていることが示唆され、妊娠維持のサイトカインネットワークの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。