

審査の結果の要旨

氏名 岩澤 有希

本研究は、抗リン脂質抗体症候群における流産の、血栓形成以外の発症機序について検討したものである。CD1d を恒常的に発現する JEG/CD1d 細胞株を作成し、母体脱落膜リンパ球と抗 β_2 GPI 抗体が絨毛細胞に与える影響について下記の結果を得た。

1. 絨毛癌細胞株 JEG に、自己のリン脂質を抗原提示する膜タンパク質である CD1d を遺伝子導入して細胞株 JEG/CD1d を作成し、フローサイトメトリー法及び Western blot 法で CD1d の発現と、CD1d に結合しているタンパク分子の有無を検討した。その結果、JEG/CD1d は CD1d を発現しており、 β_2 GPI 分子とリン脂質である Phosphatidylserine の複合体が細胞膜表面の CD1d に結合していることが示された。
2. JEG 及び JEG/CD1d に抗 CD1d 抗体（マウス）と 2 次抗体である抗マウス IgG 抗体を添加し分子架橋反応実験を行った。細胞から mRNA を抽出し、realtime PCR 法で、向炎症サイトカイン IL-12 の発現を検討し、さらに上清中への IL12 タンパクの分泌を ELISA 法で検討した。JEG/CD1d において、IL12p40 の発現増加が認められたが、JEG では発現増加が認められなかった。抗 CD1d 抗体（マウス）と 2 次抗体により、CD1d 分子の架橋反応が誘導されたと考えられた。
3. 同様に JEG 及び JEG/CD1d に抗 β_2 GPI 抗体を単独で添加した。その結果、JEG/CD1d において、IL12p40 の発現増加が認められたが、JEG では発現増加が認められず、抗 β_2 GPI 抗体と CD1d 分子との相互作用により、分子架橋反応と同様の反応が誘導されることがわかった。
4. ヒト脱落膜から抽出したリンパ球を invariant natural killer T cell (iNKT) の特異的リガンドである α GalCer で刺激したところ、脱落膜リンパ球中に占める iNKT の割合が増加した。この脱落膜リンパ球を JEG 及び JEG/CD1d と共培養した。その結果、JEG/CD1d との共培養で上清中への IL12 分泌が増加したが、JEG との共培養では IL12 分泌の増加は認められなかった。iNKT と CD1d との相互作用により、炎症が誘導される可能性が示された。

5. α GalCer で刺激したヒト脱落膜リンパ球と JEG/CD1d、JEG の共培養系に、抗 β_2 GPI 抗体を添加したところ、JEG/CD1d 細胞との共培養において、IL12 及び IFN- γ の上清中への分泌増加が認められた。抗 β_2 GPI 抗体が、iNKT と CD1d との相互作用に影響し、さらに炎症反応を誘導する可能性が示された。

以上、本論文は抗リン脂質抗体である抗 β_2 GPI 抗体は、妊娠局所である子宮脱落膜において、過剰な炎症を誘導し、絨毛細胞に直接的に傷害を与えることによって流産の誘因となりうることを示した。本研究は、これまで血栓形成が主な原因とされてきた抗リン脂質抗体症候群の流産において、過剰な炎症という新たな流産発症機序が存在する可能性を示した点で、今後の流産治療の可能性を広げたと考えられ、医学博士の学位に値するものと考えられた。