

胎児は異物である父親抗原を保持しつつも母体免疫による拒絶は受けない。これまで、分娩は異種抗原の排除によると考えられてきたが、通常母体からの拒絶により壊死に陥った胎児が分娩されることはなく、また同系マウス間では全く同じ遺伝子を有した胎児が分娩されることから、分娩は従来想定されてきたような抗原特異的な拒絶反応に起因するものではないと考えられる。

一方、非特異的な免疫応答としての自然免疫を制御する樹状細胞 (DCs) には二つの亜群、DEC-205 陽性樹状細胞 (DEC-205⁺ DCs) と 33D1 陽性樹状細胞 (33D1⁺ DCs) とがあり、DEC-205⁺ DCs は体内免疫を、細胞性免疫 (Th1) を優位の状態に、33D1⁺ DCs は体液性免疫 (Th2) を優位な状態に保持する。DEC-205⁺ DCs から IL-12 が分泌され Th1 が優位となった場合流産が引き起こされることが報告されているが、このことは IL-12 レセプターを保持する invariant natural killer (iNKT) 細胞や NK 細胞などの自然免疫担当細胞の活性化が流産を誘発することを示唆している。そこで我々は、iNKT 細胞活性を有する糖脂質抗原、 α -galactosylceramide (α -GC) を妊娠マウスに投与した場合に流産が誘発される可能性を研究した。

同系交配による妊娠 C57BL/6 X C57BL/6 (B6 X B6) マウスにおいて、Gd 7.5 (妊娠 7.5 日) に 2 μ g の α -GC を腹腔内投与すると、最も効率よく流産が誘導され、その流産率は IL-12 投与の場合よりも高く、異系交配 (B6 (♀) X BALB/c (♂)) のマウスにおいても α -GC を腹腔内投与により、同様の高い流産率が確認された。驚くべきことに、iNKT 細胞を欠損している (J α 18 KO) の同系交配妊娠マウスでは、IL-12 や α -GC を投与しても全く流産は誘発されなかった。この事実は、流産の誘発には iNKT 細胞が必須であることを示している。次に流産マウスの子宮筋層、脱落膜、胎盤における iNKT 細胞をフローサイトメトリーにて解析したところ、予想に反し α -GC 投与による iNKT 細胞の変化は脱落膜や胎盤では認められず、子宮筋層で有意に増加していた。この子宮筋層で増加した iNKT 細胞は、IFN- γ を多量に分泌する抗腫瘍作用の強い NK1.1⁺ iNKT 細胞であった。一方、流産マウスの脾臓では、免疫的に未熟な NK1.1⁻ iNKT 細胞が大半を占めていた。次に、 α -GC 投与後の iNKT 細胞及び DCs 数の変動を調べたところ、B6 マウスでは妊娠の有無に関わらず、 α -GC 投与によって iNKT 細胞、DEC-205⁺ DCs の双方が子宮筋層、脾臓で増加したが、J α 18 KO マウスでは子宮筋層、脾臓ともに iNKT 細胞は認められず、DEC-205⁺ DCs は子宮筋層で増加したものの、脾臓では増加しなかった。

以上より、 α -GC 投与によって増加した iNKT 細胞及び DEC-205⁺ DCs が流産に関わる可能性が示唆された。また、 α -GC により活性化された DEC-205⁺ DCs 上の共刺激因子 (CD40,80,86) の発現及び IL-12 の産生を調べたところ、妊娠 B6 マウスでは子宮筋層及び脾臓では増加していたが、iNKT 細胞が欠損している妊娠 J α 18 KO マウスの子宮筋層では増加したものの、脾臓では発現増加は認められなかった。以上より、 α -GC を投与した妊娠マウスの子宮筋層において、iNKT 細胞の存在の有無に関わらず、DEC-205⁺ DCs が活性化し共刺激分子の発現増強ならびに IL-12 の産生が誘発されていることが明らかになった。

そこで、妊娠マウスにおいて子宮筋層内の iNKT 細胞が流産を引き起こす主体であるか否かを確認するために、 α -GC 投与後の iNKT 細胞の細胞内サイトカイン量を調べたところ、IL-2, IL-4, IFN- γ , perforin, granzyme B は脾臓に比べ子宮筋層で有意に増加しており、その主体は NK1.1⁺ iNKT 細胞であった。また、 α -GC を腹腔内投与したマウスから採取した子宮筋層、脾臓の iNKT 細胞を妊娠マウスに移入した場合の流産率は子宮筋層由来 iNKT 細胞を投与した群が脾臓由来 iNKT 細胞を投与した群より有意に高値を示した。以上より、 α -GC によって活性化された妊娠子宮筋層内 DEC-205⁺ DCs が子宮筋層で IL-12 を介して NK1.1⁺ iNKT 細胞を選択的に刺激し、流産を引き起こすことが明らかとなった。