

令和 6年 5月 17日

報道機関 各位

妊娠高血圧症候群における CD4+ T 細胞や
制御性 T 細胞がもたらす免疫バランスの鍵を解明
～妊娠高血圧症候群の新たな治療ターゲットとして期待～

■ ポイント

- ・妊娠高血圧症候群の子宮では、炎症を引き起こす CD4+ T 細胞が活性化し、炎症を抑える制御性 T 細胞が疲弊し、T 細胞免疫のアンバランスが生じていることを明らかにしました。
- ・妊娠高血圧症候群は、いったん発症すると分娩以外に有効な治療がありませんが、本研究成果は、新たな免疫学的治療のターゲットとなることが期待されます。

■ 概要

富山大学学術研究部医学系 産科婦人科学教室 津田さやか 助教、中島彰俊 教授、富山大学 齋藤滋 学長、東京理科大学研究推進機構 生命医科学研究所 炎症・免疫難病制御部門 七野成之 講師、大阪大谷大学薬学部免疫学講座 戸村道夫 教授、女性クリニック We! TOYAMA 鮫島梓 医師、Cincinnati Children's Hospital Tamara Tilburgs 博士らのグループは、ヒトの妊娠高血圧症候群の子宮では、炎症を起こすタイプの CD4+ T 細胞の一部で活性化を示す遺伝子の発現が上昇、免疫反応を抑え制御性 T 細胞 (Treg) では疲弊して働きが低下することを示す遺伝子発現が認められることを発見しました。

制御性 T 細胞は免疫応答を抑制する働きを持ち、母体にとって半分他人である赤ちゃんが拒絶されずに妊娠が維持されるために重要です。一方、母児を病原体から守るため、炎症を引き起こすタイプの T 細胞の働きも必要です。正常では、制御性 T 細胞と炎症を引き起こすタイプの T 細胞がうまくバランスをとることで、妊娠が維持されます。ところが、妊娠高血圧症候群では、両者のバランスが崩れ、胎盤への拒絶反応が起こることが一因である可能性が指摘されていましたが、どのタイプの T 細胞にどのような遺伝子発現の変化が生じているかはわかっていませんでした。

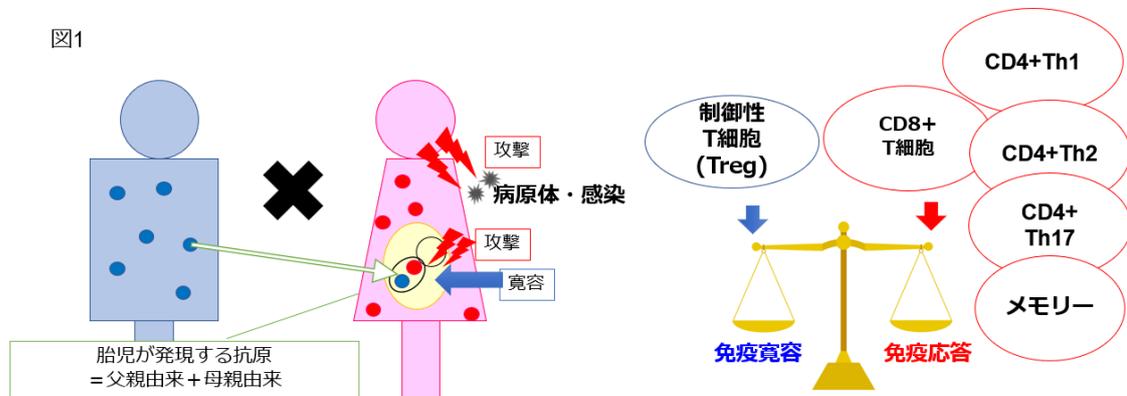
本研究成果により、妊娠高血圧症候群の治療標的となりうる T 細胞分画と分子の候補が明らかとなり、新たな治療・予防方法の開発への貢献が期待されます。

この研究成果は、令和 6年 5月 7日にスイス科学誌「Frontiers in Immunology」に掲載されました。

■研究の背景（図1）

胎児は母体にとり半異物（半分が自分で半分が他人）であるにも関わらず妊娠が維持されています。このシステムを母子免疫寛容と呼びますが、免疫応答を抑える働きを持つ制御性T細胞(Treg)がこれに重要な役割を果たすことが知られています。一方、母児を感染症から守るため、異物や病原体に対して反応して炎症を引き起こすタイプのT細胞の働きも必要です。正常な妊娠では、Tregと炎症を起こすタイプのT細胞がうまくバランスをとっています。妊娠高血圧症候群では、異常な免疫応答によって胎盤に対して拒絶反応が生じることが原因のひとつである可能性が指摘されていましたが、詳細なメカニズムは分かっていませんでした。

妊娠高血圧症候群は、妊娠中に母体が高血圧となり、母体の内臓の障害や、胎児の発育不全を伴うこともある重篤な疾患ですが、病気が発症するメカニズムが未解明であることから有効な治療法が確立されていません。いったん発症してしまった場合、根本的な対処法は妊娠を終了することのみです。早産の時期に発症し重症化した場合は、赤ちゃんが未熟な状態でも分娩とせざるを得ません。そのため、病態の解明と、治療のターゲットになりうる細胞・分子を見つけることが切望されています。



■研究の内容・成果

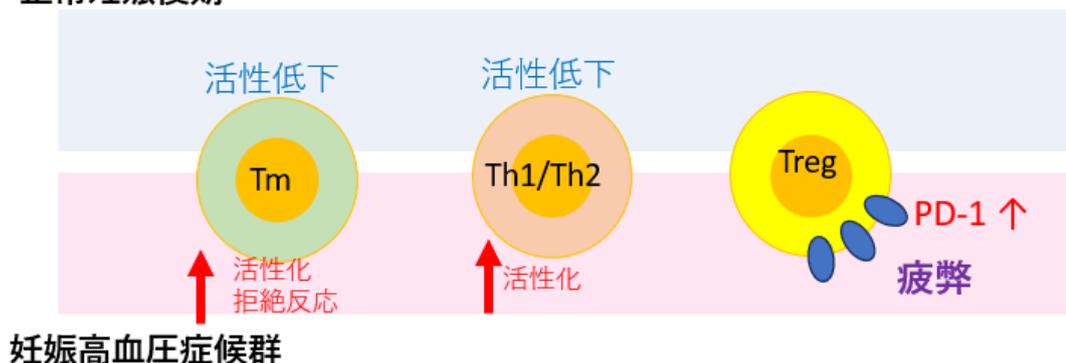
T細胞には、炎症を抑えるTregと、炎症を引き起こす・促進するタイプのT細胞（CD8+ T細胞、CD4+ T細胞）があります。CD4+ T細胞は、働き方の違いにより、さらに複数の細胞分画に分けられます（図1）。細菌などへの防御に働くTh1、寄生虫やアレルギー物質等への反応に働くTh2、真菌への反応や自己免疫疾患に関与するTh17、免疫応答の記憶を持ち将来の免疫応答に備えて待機するメモリーT細胞などがあります。

本研究では胎盤周囲のCD4+ T細胞とTregを集め、ひとつひとつの細胞ごとに免疫応答に関連する200個以上の遺伝子の発現を一度に調べられる新しい手法（シングルセル遺伝子

発現解析)で解析しました。この技術を使用することにより、免疫細胞の中で比較的割合が少ないものの、重要な働きをする Treg などの細胞集団の性質を明らかにすることが可能となりました。すると、正常妊娠後期に比べ、妊娠高血圧症候群では、Th1 と Th2 の中間の性質を持つ分画 (:Th1/Th2 int 細胞)で活性化を示す遺伝子発現が亢進していました。また、メモリーCD4+ T 細胞では、活性化ならびに拒絶反応に関わる遺伝子の発現が亢進していました。一方、Treg では、T 細胞の疲弊 (疲れて機能不全となること)に関わる免疫チェックポイント分子である PD-1 の遺伝子の発現が亢進していました (図 2)。以上より、妊娠高血圧症候群では、Th1/Th2 int 細胞・メモリーCD4+ T 細胞・Treg のバランスが正常妊娠後期と異なっており、これらの細胞分画が治療の標的となり得ることが初めて明らかとなりました。

図2

正常妊娠後期



■今後の展開

Th1/Th2 int 細胞・メモリーCD4+ T 細胞の活性化の抑制、あるいは、Treg の免疫チェックポイント分子に働きかけ機能を回復させる治療への展開が期待されます。

【用語解説】

※1) 妊娠高血圧症候群

妊娠中期に発症する疾患で、母体の高血圧・タンパク尿・その他の臓器障害を引き起こします。また、胎盤の働きの低下による、胎児発育不全を伴うこともあります。

※2) 制御性T細胞 (Treg)

CD4+ T 細胞の一種ですが、免疫応答を抑える働きを持ちます。自分自身に対する免疫応答を抑え、自己免疫疾患にならないようにする役割や、胎児を母親の免疫応答から守る働きをします。

※3) シングルセル遺伝子発現解析

従来の遺伝子発現解析は、たくさんの細胞をまとめて見るもので (バルク解析)、細胞集団

の平均値を見ることはできますが、細胞の多様性や割合の少ない細胞の性質を見ることはできませんでした。シングルセル(1細胞)解析では、一つ一つの細胞ごとに遺伝子発現を見ることができるため、バルク解析では検出できなかった細胞集団の多様性や、少数細胞の特徴を明らかにすることができます。

【論文詳細】

雑誌名 : Frontiers in Immunology

DOI : 10.3389/fimmu.2024.1401738

論文タイトル : CD4+ T cell heterogeneity in gestational age and preeclampsia using single-cell RNA sequencing

著者 : 津田 さやか^{1),3)}, 七野 成之²⁾, Tamara Tilburgs³⁾, 島 友子¹⁾, 森田 恵子¹⁾, 牛島-山木 明美¹⁾, Krishna Roskin⁴⁾, 戸村 道夫⁵⁾, 鮫島 梓^{1), 6)}, 齋藤 滋⁷⁾, 中島 彰俊¹⁾

- 1) 富山大学 学術研究部医学系 産科婦人科学教室
- 2) 東京理科大学研究推進機構 生命医科学研究所 炎症・免疫難病制御部門
- 3) Division of Immunobiology, Center for Inflammation and Tolerance, Cincinnati Children's Hospital
- 4) Divisions of Biomedical Informatics & Immunobiology, Cincinnati Children's Hospital
- 5) 大阪大谷大学 薬学部薬学科 免疫学講座
- 6) 女性クリニック We! TOYAMA
- 7) 富山大学

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部医学系 産科婦人科学教室

助教 津田 さやか 教授 中島 彰俊

TEL : 076-434-7357 Email : nsf7357@med.u-toyama.ac.jp