

報道関係者各位

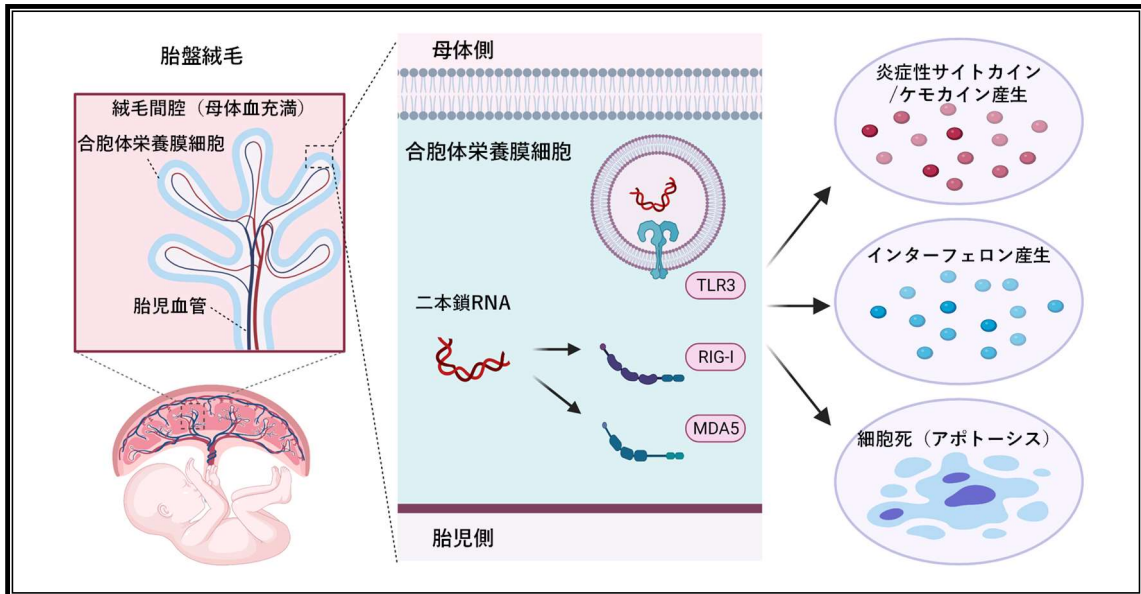
2023年4月19日
国立成育医療研究センター

**胎盤はウイルス感染に特化した防御機構を持つことが明らかに
～胎児の胎内ウイルス感染のメカニズム解明に向けて期待～**

国立成育医療研究センター（所在地：東京都世田谷区大蔵、理事長：五十嵐隆）免疫アレルギー・感染研究部の本村健一郎研究員、松本健治部長、周産期・母性診療センターの左合治彦センター長らの研究グループは、同グループが確立した細胞モデルを用いてヒト胎盤の免疫学的機能を解析し、胎盤がウイルス感染防御に特化した機構を持つことを明らかにしました。

妊娠中の母親が感染することで胎児に発症する先天性ウイルス感染症（風疹ウイルス、ジカウイルス、サイトメガロウイルス感染症など）は、心臓の形態異常や精神発達の遅れなどをおこします。さらに新型コロナウイルスのような、母親が感染すると胎児が感染することは稀であるものの、胎盤の機能障害をおこし、流産や妊娠高血圧症候群などの妊娠合併症を引き起こす可能性があるウイルスも知られています。今回の研究結果は、胎児や母体に生じる感染症による異常発生のメカニズムを明らかにし、予防・治療法の開発に寄与することが期待されます。

本研究成果は、アメリカの学術誌「Journal of Immunology」に4月3日に掲載されました。



<研究のイメージ図>：胎児を育てる胎盤は、絨毛という微細な構造で形成されています。絨毛の表面には胎児由来の合胞体栄養膜細胞が存在し、この細胞が胎盤の主要な役割（ガス交換、栄養輸送、ホルモン産生等）を担っています（図左側）。本研究では、この合胞体栄養膜細胞の免疫学的特徴を明らかにしました（図中央、右側）。

【プレスリリースのポイント】

- 本研究では、ヒト胎盤にはウイルス防御に重要な自然免疫系受容体^{※1}である二本鎖 RNA 受容体が発現しており、他の自然免疫系受容体の発現は認められないことを初めて見出しました。
- また二本鎖 RNA^{※2}により、胎盤の細胞では抗ウイルス作用を持つサイトカインであるインターフェロン (IFN) が産生され、また細胞死が誘導されることを明らかにしました。こうした IFN 産生は血球細胞などでも認められますが、細胞死^{※3}は胎盤に特徴的です。
- 以上の結果は、胎盤がウイルスに特化した防御機構を持っていることを示唆しています。

【背景・目的】

胎盤は母体と胎児をつなぐ妊娠には欠かせない臓器で、胎児の発育と生命維持を担っています。胎盤は胎児と同じく、両親からの遺伝子で形成されるため、母体から見て胎児・胎盤は免疫学的に半分非自己であり、胎盤は免疫寛容によって母体の免疫システムによる拒絶から免れています (母児免疫寛容^{※4})。この状態は、胎盤が何らかの感染にさらされた際には、感染を抑える免疫がうまく働かない可能性があるため不利益として働くことが想定されますが、実際には、胎盤は胎児を多くの感染症から守っていることが知られています。しかしながら、そのメカニズムは明らかになっていませんでした。成育医療研究センターでは、倫理委員会の承認を得て、当センターの産科で分娩をされた妊婦から胎盤を提供していただき、その細胞 (栄養膜細胞) を有効に保管、培養する方法を確立しております。本研究では、ヒト胎盤由来の栄養膜細胞を安定的に培養できる技術を用いて、胎盤の免疫学的特性を検討しました。

【研究の概要・成果の要点】

初めに、ヒト胎盤由来初代分化栄養膜細胞モデルの自然免疫系受容体の発現・機能スクリーニングを行いました。興味深いことに、同細胞にはウイルス感染に対する防御に重要な役割を果たす二本鎖 RNA 受容体の特異的に発現している一方、細菌など他の病原体を認識する受容体は発現していないことが明らかになりました。

次に、ヒト胎盤由来初代分化栄養膜細胞モデルの二本鎖 RNA 受容体が刺激された際に起こる遺伝子発現変化をマイクロアレイで網羅的に解析したところ、抗ウイルス作用および細胞死に関連した遺伝子群が変動していることがわかりました。そこで実際に細胞モデルを用いて検討を行い、二本鎖 RNA はヒト胎盤において抗ウイルス作用を持つサイトカインであるインターフェロンの産生を誘導すること、またミトコンドリア経路を介した細胞死 (アポトーシス) を誘導することを証明しました。

ウイルス感染に対する獲得免疫系の応答は、①B 細胞からの抗体産生②T 細胞によるウ

ウイルス感染細胞の特異的な細胞死誘導が、よく知られています。このうち、T細胞による特異的な細胞死誘導に必須の分子が発現していないために、胎盤の合胞体栄養膜細胞はウイルス感染時に細胞死を自ら誘導して防御を行う機構が備わっていると推察しています。

【今後の展望・発表者のコメント】

本研究成果は、サイトメガロウイルスや風疹ウイルスによる胎児の胎内ウイルス感染（垂直感染）のメカニズム解明に役立ち、将来的にその予防方法の確立に寄与できる可能性があります。さらに、胎盤の炎症は多くの妊娠合併症の原因となっていることが示唆されているため、先天性ウイルス感染症だけでなく、二本鎖RNAの作用による胎盤の炎症が妊娠合併症発症のトリガーになっている可能性について、さらなる研究が望まれます。

【発表論文情報】

英題：Comprehensive analysis of the expression and functions of pattern recognition receptors in differentiated cytotrophoblasts derived from term human placentas

邦題：ヒト胎盤由来初代分化栄養膜細胞のパターン認識受容体発現と機能解析

執筆者：本村健一郎^{1,2}、森田英明¹、岡田直子^{1,3}、松田明生¹、中江進⁴、藤枝幹也⁵、
左合治彦²、斎藤博久¹、松本健治¹

所属：

- 1) 国立成育医療研究センター免疫アレルギー・感染研究部
- 2) 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター
- 3) 日本薬科大学薬学科
- 4) 広島大学大学院統合生命科学研究科
- 5) 高知大学医学部小児思春期医学講座

掲載誌：Journal of Immunology

掲載日：2023年4月3日

DOI：https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300008

【特記事項】

本研究は日本学術振興会科研費（15K21655, 17K18404, 22K20982）、成育医療研究開発費（2023B-1）、日本ハム食の安全財団、神澤医学研究振興財団の補助によって行われました。この場を借りて深謝致します。

【用語解説】

※1：自然免疫系受容体

免疫系は、自然免疫系と獲得免疫系の2つに大別されます。自然免疫系は、病原体を素早く認識して炎症反応を引き起こします。また、のちの獲得免疫系の活性化も担っています。獲得免疫系は、病原体（感染免疫）あるいは非自己（移植免疫）の分子を抗原特異的に認識して反応します。また、感染やワクチン接種によって形成される免疫記憶も担っています。自然免疫系受容体は、病原体のみに存在して宿主には存在しない細菌の細胞壁タンパクやウイルスの核酸といった病原体関連分子パターンや、障害を受けた細胞から放出されるダメージ関連分子パターンを認識し自然免疫反応を活性化する受容体です。

※2：二本鎖RNA

RNA（リボ核酸）は細胞においてタンパク合成などに様々な役割を果たしており、哺乳類の生体内にはメッセンジャーRNA（mRNA）、トランスファーRNA（tRNA）、リボソームRNA（rRNA）などが存在します。二本鎖RNAはRNAが二本鎖構造を取っているもので、哺乳類の生体内にはほとんど存在せず、主にウイルスの核酸自体、あるいはウイルスが宿主細胞内で増殖する際に産生されます。この二本鎖RNAを認識する自然免疫系受容体にはToll-like receptor 3やRIG-I、MDA5などがあり、ウイルス感染防御に重要な役割を担っています。

※3 アポトーシス

アポトーシスは細胞死の一つで、プログラムされた細胞死とも呼ばれています。細胞の内容物を細胞外に漏らさないため周囲に炎症を引き起こさない細胞死であり、生体の恒常性を保つために重要な役割を担っています。例えば、T細胞はウイルス感染細胞をアポトーシスさせることで、細胞内で増殖したウイルスの細胞外への放出を防ぎ、ウイルスの拡散を防止しています。

※4：母児免疫寛容

獲得免疫系は、自身（自己）に存在しないタンパクを認識して免疫反応を惹起します。この反応の典型的な例は、臓器移植の際の拒絶反応です。母体の獲得免疫系からみると、遺伝学的に半分は父親由来である胎児および胎盤は半分非自己であり、本来であれば拒絶反応が起こるはずですが、実際には母体免疫システムが胎児・胎盤を免疫学的に許容するメカニズムがあり、母体と胎児・胎盤は共存することができています。このメカニズムを、母児免疫寛容といいます。

【問い合わせ先】

国立成育医療研究センター 企画戦略局 広報企画室 村上
電話：03-3416-0181（代表） E-mail:koho@ncchd.go.jp