

詳しい内容

〈背景〉

スフィンゴ脂質と呼ばれる一群の脂質の一つであるスフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) は、多様な生物学的活性を有する脂質メディエーターであり、血管形成、リンパ球の遊走などに非常に重要な役割を果たしています。新規免疫抑制剤 FTY720 は体内でスフィンゴシンキナーゼによってリン酸化されて FTY720 リン酸となり、これが S1P の作用を模倣して S1P 受容体に結合し、胸腺やリンパ節からのリンパ球の遊走を阻害します。現在、FTY720 は多発性硬化症の治療薬として承認・販売されています。S1P は、生体内でスフィンゴシンキナーゼによってスフィンゴシンがリン酸化されることにより生成されます。

〈研究方法・結果〉

私たちは、スフィンゴ脂質代謝の機能解析を行う中で、スフィンゴシンキナーゼ欠損マウスがヒトの不育症と非常によく似た症状を呈することを見出しました。本研究は、モデルマウスおよびヒトのサンプルを用いてスフィンゴ脂質代謝異常によって引き起こされる流産のメカニズムの解明および治療薬の開発を目指して行われました。

妊娠7日目のスフィンゴシンキナーゼ欠損マウスでは、胎児を取り囲む脱落膜組織に好中球遊走因子である CXCL1 および CXCL2 が大過剰に発現しており (図1、右図、矢印)、同部位に一致して好中球が大量に浸潤していました

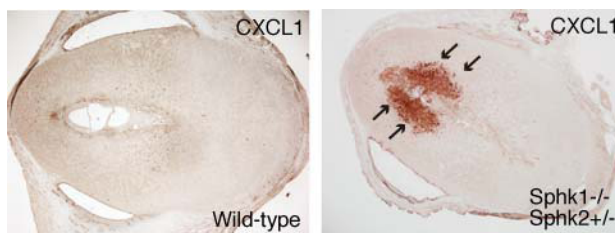


図 1

(図2、右図、矢印)。その結果、tissue factor 等の発現が増加し、重度の脱落膜組織障害が起こり、胎児は妊娠早期に死亡することが明らかになりました。

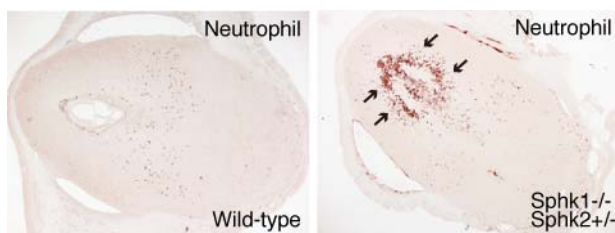


図 2

さらに、妊娠7日目のスフィンゴシンキナーゼ欠損マウスの末梢血では、野生型に比して、好中球数の増加がみられ、妊娠4日目の骨髄では、顆粒球の著明な増加が認められました (図3、右図)。以上の結果を踏まえ、マウスに好中球浸潤を阻害する薬剤を投与したところ、流産の

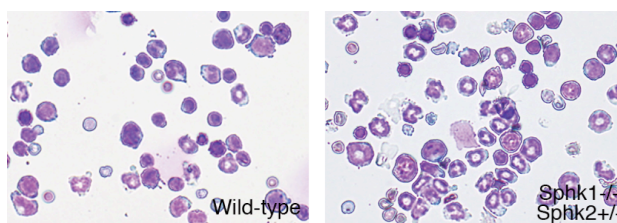


図 3

発症率は大きく改善しました。次に、自然流産または人工妊娠中絶を行った患者から同意を得て脱落膜組織を採取し、脱落膜細胞を単離・精製しました。脱落膜細胞にスフィンゴ

シンキナーゼの阻害剤 (DMS) を投与したところ、マウスと同様に、好中球遊走因子である CXCL1 および IL-8 の発現の著明な増加が認められました (図 4)。以上より、スフィンゴ脂質代謝は、好中球を中心とした自然免疫系を制御することにより母児免疫寛容に重要な役割を果たしており、

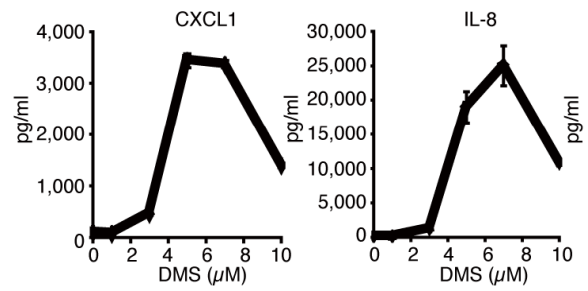


図 4

その代謝異常により不育症と同様の症状が出現することが明らかになりました。