

総説

ヒトの子宮炎および膣炎における発症要因と治療

—女性生殖器の粘膜免疫から—

早川 智

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野

泌尿生殖器粘膜は固有の粘膜免疫系を形成する。特に女性生殖器は非常に精密な内分泌支配を受け、病原体を拒絶しつつも同種異個体由来する精子、さらに妊娠時には胎児胎盤を受容するという特性を有する。従って産婦人科が取り扱う女性患者の粘膜免疫の理解は性行為感染症 (STI) の侵入門戸としてのみならず、不妊や流産早産など妊娠異常の診療に重要である。

[女性生殖器の構造と粘膜免疫]

女性内性器粘膜の上皮細胞は物理的バリアとして微生物の侵入を防止しており性ホルモンの直接的な影響を強く受ける。腔から子宮腔部は扁平上皮に覆われ、剥離した細胞中のグリコーゲンはデーデルライン桿菌によって分解されて乳酸となり、腔内を酸性環境に保つことで、雑菌に増殖を抑制する。子宮腔内は無菌であり、性周期を有する女性では月経により約 28 日毎に子宮内膜の剥離脱落と再生を繰り返す。子宮腔と腔内は頸管腺によって産生される粘液で遮断され、細菌の侵入を防ぐが原則的に精子の侵入は許容しており、頸管粘液の量や性状はエストロゲンによって調節される。腔部頸管粘液中の secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) の濃度は、閉経前の女性の方が閉経後よりも有意に高く、月経周期によって変動することが報告されている。妊娠中や羊水中にはさらに増加しており、その分泌はプロゲステロンに依存する。子宮内腔の上皮細胞は極性を持つ

た配置をとっており、内腔に TNF- α や IgG、IgA を分泌する一方、基底膜下に TGF- β を分泌する。頸管上皮、子宮内膜上皮、卵管上皮はともに Toll-like receptor (TLR) を発現し、微生物の侵入に対応するが、その発現もエストロゲンの影響を受ける。すなわち、生殖年齢にある女性では微生物侵入の機会も多いため TLR の発現は高いレベルに維持されるが、閉経後はエストロゲンが低下すると同時に TLR 発現も低下する。

解剖学的に重要な特徴の一つは男女ともに生殖器粘膜は、腸管粘膜にあるパイエル板に相当する粘膜免疫誘導組織が存在しないことである。従って、クラミジアや淋菌感染などは感染防御に有効な特異的免疫応答が惹起されず、何度でも繰り返し感染をきたす。逆に生殖器粘膜は鼻や消化管など全身的な粘膜免疫応答の支配をうけるため、淋菌などの抗原をアジュバンドとともに経鼻ワクチンとして投与することで生殖器粘膜に強い免疫応答を誘起できる。もうひとつ重要な特徴は生殖器では、他の粘膜免疫で主体となる分泌型 IgA と同量かそれ以上の IgG が分泌されるという点である。血中の IgG が上皮細胞を介して輸送されるものが主体であり、粘膜組織に少量存在する B 細胞や形質細胞の関与は少ない。血中に受動的に投与された IgG の一部も頸管粘液や精漿中に分泌される。

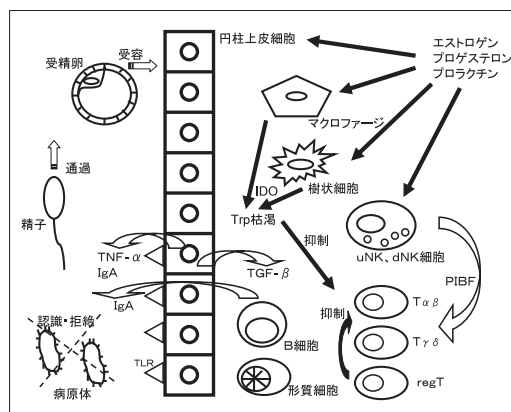
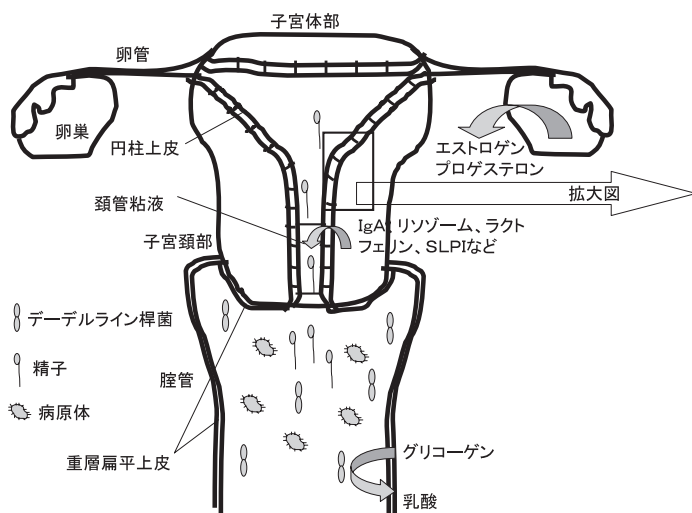


図 1

[マクロファージと樹状細胞]

異物認識とその処理に関わるマクロファージはヒトの女性生殖器に広く分布し、組織白血球のおよそ10%を占める。月経前の子宮間質に選択的に集まり、黄体消退に伴って他の内膜組織とともに剥離脱落する。子宮内膜マクロファージはエストロゲン受容体 (ER)・プロゲステロン受容体 (PR) を介して、性ホルモンの直接的調節を受け、MCP-3、FKN、MIP-1βなどは月経前に増加する。子宮内膜・脱落膜の樹状細胞は数は少ないが DC-SIGN を発現し、これが抑制性の免疫応答に必須であること、プロゲステロンが脱落膜におけるミエロイド型の樹状細胞の分化に必須であることが報告されている。マウスでは後述の初期胚の着床に樹状細胞が必須であり、これを抑制すると不妊になるという。ヒトでも体外受精不成功例では着床期における樹状細胞機能が未熟であるという報告がある一方、妊娠高血圧症候群に肝機能障害と血小板減少、溶血を伴う HELLP 症候群では脱落膜における DC-SIGN 陽性樹状細胞が著しく増加するという報告もあり、病的状態におけるその意義は未知である。

[NK 細胞]

子宮内膜と腸管粘膜にはアズル顆粒陽性で CD16-CD56+CD3- の未熟な NK 細胞が多数存在する。末梢血の NK 細胞の大部分が CD16+CD56^{dim} の表現系を示すのに対し、脱落膜 NK 細胞は、CD16-CD56^{bright} である。また、マイクロアレイ解析から、子宮内膜 NK 細胞 (uNK 細胞) は KIR 陽性であるなど血中の CD16-CD56+NK 細胞とは異なった独自の細胞集団であることが明らかになった。この細胞群は非刺激時には K562 傷害性で定義される NK 細胞活性はほとんどなく、type1 あるいは type2 サイトカイン産生能が高い。非妊時にも子宮内膜には粘膜内リンパ球として存在するが、妊娠により著しく増加し、脱落膜 NK 細胞 (dNK 細胞) として妊娠初期には脱落膜免疫細胞の 70-80% を占めるにいたる。dNK 細胞が血中の NK 細胞が、脱落膜という特殊な環境で分化したのか、脱落膜局所で複製しているかは不明であるが、その増殖や分化に性ステロイドや胎盤が産生するペプチドホルモンが関与する。しかし、エストロゲンやプロゲステロン、LH のレセプターを欠くとする成績もあり、間質細胞や上皮細胞による間接的な支配を受けている可能性がある。最近、胎盤が産生する

hCG が LH レセプターではなくて、マンノースレセプターを介して CD56^{bright} NK 細胞の増殖を促進するという報告があり、内分泌-免疫相関新しい経路として注目される。また、Saito らは uNK 産生するサイトカインパターンから正常妊娠では抑制性の NK2、NK3、Nreg が優位であるのに対し、習慣流産では Th1 に類似した NK1 が優位になるとしており異常妊娠では NK 細胞の分化状態が重要な役割を果たす可能性がある。腸管粘膜の NK 細胞には IL-22 を産生し、免疫抑制に働く集団 (NK22) がある。筆者らは絨毛細胞の増殖や母体の筋層内浸潤といった基本的機能に局所における NK22 が重要な役割を果たすことを明らかにした。(投稿中) NK 細胞はウイルス感染細胞や腫瘍細胞を抗原特異的刺戟なしに殺し、type1 あるいは type2 サイトカインを分泌する。従来、NK 細胞の細胞傷害活性は MHC 非拘束性であると考えられてきたが、最近 MHC クラス I 分子に特異的に結合する NK 細胞レセプターが (KIR) が発見され、T 細胞以上に強い MHC 拘束性を示すことが判明した。これらの NK 細胞レセプターは、T 細胞レセプターとは対照的に MHC クラス I を認識して負のシグナルを送り、正常に MHC クラス I 分子を発現している細胞は殺さない。英国の Hiby らは妊娠母体の NK 細胞の KIR AA 遺伝子型と胎児の HLA-C2 遺伝子型の組み合わせが妊娠高血圧症候群発症の重要なリスク因子であると報告をした。遺伝的に日本人は、KIR-AA が多く HLA-C2 が少ない。一方、白人は、KIR-AA が少なく HLA-C2 が多い。もしこの仮説が正しければ、日本人女性と白人男性のカップルでは妊娠高血圧症候群の頻度は高くなるはずである。しかし我が国の複数の国際病院で分娩を行った多数のカップルの妊娠経過の調査では日本同士、白人同士のカップルと統計的に差はなかった。

〔脱落膜 T 細胞〕

膣や子宮頸部粘膜が上皮内リンパ球をほとんど欠くのに対し、脱落膜内には $\alpha\beta$ もしくは $\gamma\delta$ の T 細胞レセプターを有する成熟した T 細胞が存在する。しかし NK 細胞に比較して著しく少ない。(ちなみに B 細胞はほとんど存在しない) その性状は長く明らかではなかったが、1994-5 年筆者らと Lundqvist らのグループが相次いで胸腺を経ないで分化する胸腺外 T 細胞がその多くを占めることを明らかにした。T 細胞を欠損したヌードマウスや RAG-1 欠損マウスが妊娠可能であることから脱落膜の T 細胞が妊娠維持に必須とは考えられないが、流産や妊娠高血圧症候群などの病態に關与する可能性がある。末梢性アナジーでは、特定のエピトープを認識するクローンのみが TCR の発現低下や活性化マーカーの表出を行うのに対して、脱落膜では全 T 細胞がこのような変化を示すことから、抗原非特異的な刺戟の存在や未熟な胸腺外 T 細胞としての性状が示唆される。ヒト脱落膜 T 細胞の一部は Va24Ja18V β 11 の invariant NKT 細胞であり、CD1d に提示された脂質抗原を認識する。もっとも強い活性があるのが海綿由来の α GalCer であるが、脊椎動物には存在せずまた脊椎動物に感染する病原体にも存在しないことから生理的な ligand は不明である。NKT 細胞はヒト、マウスともに 0.5-1% と非常に少ないが、NKT 細胞を欠損させると妊娠マウスに LPS 投与しても流産が見られないことから、TLR を介した炎症シグナルの伝達に必須の役割を果たしている可能性がある。

〔着床と局所免疫〕

ヒトの場合、卵巣より排卵された卵子は約 7 日で子宮内に到達する。その間に卵管内で受精し、初期発生を開始する。やがて囊胚となると透明帯を破ってハッチングし、内細胞塊を子宮

内膜面に向けて接着する。接着により初期胚は活性化して浸潤を開始、子宮内膜に完全に埋没する。着床に先立ち正常の性周期を有する女性では、月経開始直後より卵胞に由来するエストロゲンの作用で子宮内膜が増殖し（増殖期）、排卵後は黄体から分泌されるプロゲステロンの作用で内膜はさらに成熟分化する。（分泌期）内膜が受精卵を受け入れることができるのは月経周期 19 日から 22 日の間だけであり、この期間を implantation window という。何が窓を開けるのかは不明な点が多く、その解明が着床不全による不妊の治療につながる。子宮内膜の増殖分化に関わる局所の液性因子とそのレセプターとして、EGF、PlGF、SCF、LIF などが重要であるが、末梢よりリクルートされた T 細胞が極めて重要な役割を果たしており、臨床応用が試みられている。サイトカインでは IL-11 が特に重要でありこれをノックアウトしたマウスや IL-11 アンタゴニストを投与したマウスは、着床不全となる。代表的な Th1 サイトカインである IFN γ も必須と考えられている。着床自体、異物に対する生理的な炎症と修復の過程であり、これなしには血管構築が誘導できない。その意味でも後述の妊娠は Th2 優位というこの十数年間生殖免疫学を支配したパラダイムは oversimplification ともいえる。同種異個体（厳密には semiallograft）が粘膜に接着、浸潤、共生するという生物現象は他の粘膜では類を見ないが、子宮外妊娠では卵管内や腹腔内、卵巣などにも着床することがあるため、子宮内膜よりも胚側の作用がより大きいと考えられる。ただその場合も、クラミジア感染や子宮内膜症などにより誤った炎症シグナルが入っている可能性がある。

〔脱落膜と妊娠維持機構〕

カモノハシやハリモグラなどの単孔類を例外とした全ての哺乳類ならびに爬虫類と魚類の一

部は子宮内で胎盤と胎児を育てる真胎生の生殖様式をとる。真胎生自体は無脊椎動物の一部にも見られるが、脊椎動物では特異免疫系による異物認識の問題をクリアしなければならない。1953 年、Sir Peter Medawar がこの問題を取上げ、免疫学的異物である胎児胎盤がなぜ、拒絶されないのかという生殖免疫学の中心的命題を提起して半世紀が過ぎた。彼が想定した四つの仮説、1) 母体の全身的な免疫応答が妊娠中低下する 2) 胎児胎盤は免疫学的に未熟であり、抗原性が低い 3) 子宮腔内は免疫学的に特異な場所であり、免疫応答が生じない 4) 胎児循環と母体循環は胎盤によって完全に隔離されている。はいずれも否定され、現在では 1) 胎盤において母体内に浸潤する extravillous trophoblast は単型の HLA-G を発現し CTL を誘導できないと同時に KIR を介して NK 細胞の negative signal となる。2) 脱落膜局所のリンパ球は活性化し種々のサイトカインを分泌するがこれは胎児胎盤の成長を促進する (immunotrophism)。3) 脱落膜局所に制御性 T 細胞など抑制性の細胞が存在する。4) 妊娠中は Th2 優位の免疫学的環境にある（これについては近年疑問が呈されている。5) IDO による局所のトリプトファン欠乏が細胞傷害性 T 細胞を抑制する。などの機構が関与すると考えられている。妊娠は少なくともその成立においては子宮内膜 / 脱落膜の粘膜免疫応答であるが、妊娠の維持成立には全身の免疫系の変化が必要であり、移植免疫や腫瘍免疫とオーバーラップするところが多い。陣痛発来や早産においても、脱落膜局所における炎症性サイトカインの産生とプロスタグランディンの産生亢進、プロゲステロン感受性の低下など粘膜免疫が関与する。

〔抗精子抗体と避妊ワクチン〕

哺乳類では雌雄ともに精子に対する抗体を生

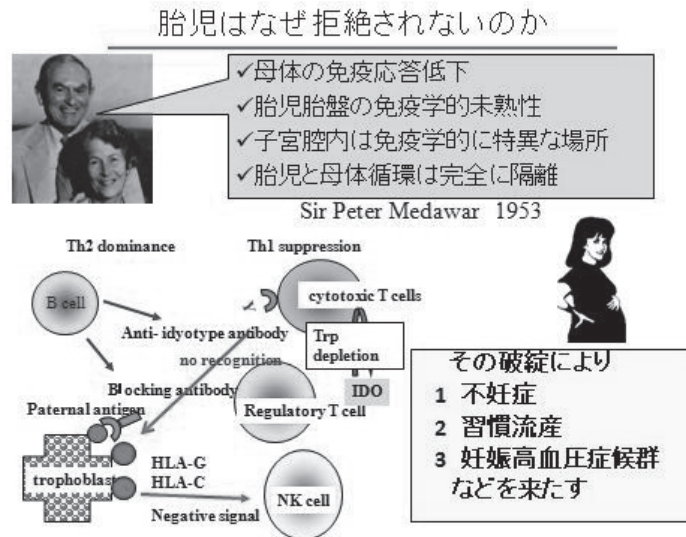


図 2

じることが知られている。雄（男性）の場合は精巣内で精子が形成されるため自己抗体であるが、雌（女性）の場合はアロ抗体となる。従って男性の場合は自己免疫性精巣炎の原因となり、女性の場合には不妊症の原因の一つとなる。Isojima は、不妊症女性の約 13% の血中に抗精子抗体が存在し、その主体となる IgG 抗体が補体依存性に精子の凝集や不動化を誘導することを明らかにした。さらに、精子表面の複数の分子を認識する IgA 抗体が子宮頸部より分泌され、頸管内への精子の侵入を妨げる。一方、抗精子抗体は受精卵や発生中の胚に悪影響を及ぼすことは少ないので、体外受精や ICSI（卵細胞質内精子注入法）による治療が可能である。近年、抗精子抗体を誘導する避妊ワクチンの開発が進められ、特に動物では高い効果が報告されている。ヒトでも途上国において人口問題の解決に有効な手段となる可能性がある。

【精子抗原と妊娠高血圧症候】

妊娠高血圧症候群（妊娠中毒症）は、妊娠により発症する高血圧、蛋白尿を主徴とする症候群である。病因病態には不明な点が多いが、妊婦の全身の血管内皮細胞の活性化と血管攣縮、

血液凝固系の亢進が特徴である。臨床免疫学的には高サイトカイン血症や T 細胞、NK 細胞の活性化などがその背景あると考えられている。疫学的には初めての性交渉で妊娠した場合や体外受精で妊娠した場合、再婚などによりパートナーが変わった場合にリスクが高まるとされている。コンドームを使用して避妊していたカップルが妊娠すると、Dekkar らは経口避妊薬を使用していた場合に比べて発症率が著しく増加することから、女性生殖器粘膜が妊娠前に精子抗原に曝露することが寛容の誘導に重要であるとしている。さらに oral sex の習慣がある女性では経口免疫寛容により発症率が下がるという報告もあるが、いずれも STI の重要なリスクファクターであり、拳児を前提とし、絶対に浮気をしないカップル以外は推奨できるものではない。

【HPV 感染における子宮頸部の局所免疫】

ヒトパピローマウイルス（HPV）は子宮頸癌の原因ウイルスである。子宮頸癌、その前癌状態である異型上皮の大部分から HPV・DNA が検出されること、HPV の E6・E7 抗原によって in vitro で発癌過程を再現できることからそ

の関与は間違いないが、無症状あるいは臨床的にも病理学的にも全く異常所見をみない健常婦人でも約 10%に感染が見られること、生涯感染率は 50%を越えることが明らかになった。かつて、HPV は一度、子宮頸部に感染すると生涯にわたって感染が持続するものと考えられていたが、近年この考えは誤りであり、多くの場合は数ヶ月以内に消失すること、その場合、局所の Th1 応答の誘導が必須であること、逆に Th2 型の応答や制御性 T 細胞が誘導される患者では持続感染や発癌にいたる可能性が高いことが報告された。HPV 感染は近年認可されたワクチンによって防御可能であるが、型特異性（子宮頸部癌の原因として最も頻度の高い HPV16、HPV18 の二価ワクチンあるいは先型コンジローマの原因である HPV6、HPV11 を含む四価ワクチン）があるので、それ以外の HPV 型は防ぎきれない。また、基本的に誘導されるのは中和抗体であり、細胞内に integration された HPV を有効に排除する細胞性免疫を誘導するワクチンは開発中の段階である。現在認可されている HPV ワクチンは注射薬のみであるが、より多くのウイルスタイプで保存された L2 をターゲットとした経鼻粘膜ワクチンによる中和抗体誘導が報告され、数年のうちに実用化に至ると考えられる。この場合も、いかに寛容の成立を防止し、Th1 型の細胞性免疫応答を担保するかという共通した問題がある。

[クラミジア感染と子宮頸部の粘膜免疫]

近年、性行動の若年化、多様化により *Chlamydia trachomatis* 感染者が増加している。女性では多くの場合無症状であり、またニューキノロン系抗菌薬やマクロライド系抗生物質で比較的容易に治癒することから軽視されがちであるが、不妊症の大きな原因となっている。クラミジアは粘膜の接触により子宮頸管、

咽頭粘膜、眼球結膜などに感染するが女性生殖器では子宮内腔、卵管、さらに腹腔内へと進展する。たとえ無症状で限局したものであっても子宮頸部のクラミジア感染は、unprotected sex, multiple partner といった患者の性行動とは独立した HIV 感染のリスク因子である。その説明として、クラミジア頸管炎患者では子宮頸部に T 細胞や樹状細胞が集積し HIV 感染のターゲットになること、慢性感染により誘導される炎症性サイトカインが感染細胞の HIV 複製を促進することにあると考えられている。

[細菌性膣症 (Bacterial vaginosis BV) と膣粘膜免疫]

細菌性膣症は悪臭ある帯下を特徴とするありふれた疾患である。常在菌であるデーデルライン桿菌（乳酸菌）が減少し、嫌気性菌や *Gardnelella* に菌交代現象をきたすことにより発症する。これ自体が生命に係るものではないが、前述のクラミジア同様 HIV 感染のリスク因子となる。BV では局所で十分な SLPI や elafin の産生ができないことが発症要因として重要である。妊婦の場合には早産や前期破水の原因となることが知られている。

[常在菌叢]

皮膚や消化管、膣粘膜には無数の常在菌が存在し、特に消化管の常在菌である segmented filamentous bacteria は Th17 の誘導に必須である。（ヒトではまだ証明されていないが）妊娠によるホルモン環境や消化管運動の変化により腸内細菌叢は変化する。16SRNA 遺伝子の網羅的解析から、正常妊娠や異常妊娠に伴う変化を解析する試みもなされているが、抗菌薬や食物による変化を受けやすく報告は一定しない。教室の根岸はグラム陰性菌由来の LPS は TLR4 を介して直接脱落膜 NK 細胞の IFN- γ 、TNF- α の産生を増強すること、Th1 優位の不

育症や妊娠高血圧症候群では、グラム陰性菌に対する感受性が亢進することを明らかにした。

[HIV の水平感染と垂直感染]

HIV は健常な皮膚から感染することなく、また空気感染や昆虫媒介感染することもないので、血液以外の感染経路は男女ともに生殖器、直腸、口腔などの粘膜に限定される。産婦人科領域では、異性間性交渉による感染と母子間の垂直感染の予防が問題となる。扁平上皮に覆われた腔・子宮腔部粘膜は円柱上皮である直腸粘膜に比べ感染抵抗性が高いが、前述の BV やクラミジア頸管炎などさまざまな慢性炎症により HIV 感受性が増大する。妊娠母体が、HIV に感染し無治療の場合胎児・新生児に垂直感染をきたす可能性がある。しかし、我が国を含め、先進国では 1) 妊婦全例の HIV 検査、2) 陽性例に対する ART、3) 破水前、陣痛発来前の選択的帝王切開、4) 人工栄養。でほぼ完全に予防が可能である。逆に途上国などにおいて無治療で出産した妊婦でも垂直感染を来す患者は 15-25% 程度であり、胎児は典型的な HIV 曝露非感染者である。胎盤と母体子宮内膜の間には複数の関門が存在し、細菌や他のウイルスなどの局所感染や、マラリア、結核、歯周病など遠隔感染に由来する炎症性サイトカインがこれを破綻させる可能性がある。非常に面白い事に HIV 陽性母から生まれた非感染児の一部には HIV に対する細胞性免疫応答が誘導されている例があり、子宮内で何らかの抗原提示が行われている可能性があるがその機序は不明である。

[おわりに]

個体の寿命が有限であることの必然として、遺伝子はその乗り物を次々に変えてゆく必要がある。雌雄両性による有性生殖の本質は世代ごとの遺伝子のシャッフリングにより、環境の変化、特にあらたな病原微生物の出現や変異に対する宿主の多様性を確保することにある。それには異なった遺伝的背景を有する個体との間で情報の交換が必須である。さらに真胎生動では胎児胎盤を許容するため特異免疫系と折り合いをつけねばならない。しかし、異個体からの情報を受け入れる、あるいは異個体と共生するという現象はこれに紛れて感染しようとする病原微生物との虚々実々の駆け引きを余儀なくされる。

インターネットが研究活動のみならず日常生活にも不可欠となった現在、我々は常に外界から自己増殖性をもった「コンピューター・ウイルス」の侵入に晒される。しかし、PubMed や Genebank へのアクセスなしに論文を書くことは不可能である。すなわち情報が一個の端末内で完結している限り、新たに生産される情報も極めて限られたもの、言い換えれば使用者の脳の延長に過ぎない。コンピュータウイルスを生命現象に例える事自体が逆説的であり、インターネットという人工的なシステムのなかで、増殖進化してゆく情報単位が既に自然界に存在する現象を模倣しているのであろう。生殖という生命にとって必須の現象と、生体防御というやはり極めて本質的な現象が産婦人科領域の粘膜免疫の課題である。

Mucosal immune system of human female genital organs and their infections

Satoshi Hayakawa

Nihon University School of Medicine, Department of Microbiology