特集：再生医学と免疫疾患

総 説

Fetal microchimerism と自己免疫疾患

佐 村 修

Fetal microchimerism and autoimmune disease

Osamu SAMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, NHO Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center, Kure, Japan

(Received October 11, 2010)

summary

Microchimerism is defined by the presence of circulating cells, bi-directionally transferred from one genetically distinct individual to another. The acquisition and persistence of fetal cell microchimerism, small numbers of genetically disparate cells from the fetus in the mother, is now a well-recognized consequence of normal pregnancy. Some of the autoimmune diseases that show a predilection for women in their child-bearing years and beyond are linked to fetal microchimerism from previous pregnancies. Microchimerism has been investigated in different autoimmune disorders, such as systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, autoimmune thyroid diseases, and primary biliary cirrhosis. Recent data have demonstrated the promising role of microchimeric cells in the maternal response to tissue injuries by differentiating into many lineages. Therefore, further understanding of fetal-maternal microchimerism may help in anticipating its implications in disease as well as in more general women's health issues.

Key words——microchimerism; pregnancy; autoimmune disease; prenatal diagnosis; Fetal-maternal trafficking

抄 録

マイクロキメリズムとは、遺伝的に異なる個体から別の個体に双方向に細胞が移行し、その細胞が移行した体内に存在しつづけることと定義される。Fetal microchimerism (FMc) とは遺伝的にまったく異なる胎児細胞が、母体に移行して生着し存続し続けることであるが、正常妊娠でも起こることが、広く認識されるようになってきている。いくつかの自己免疫疾患は女性に多く発症し、さらに出産後に発症することが多いことから、以前の出産時に生着したと考えられる FMc との関連が示唆されている。強皮症、SLE、自己免疫性甲状腺疾患や原発性胆汁性肝硬変などのような様々な自己免疫疾患でこの FMc との関連が研究されている。このような FMc の役割としては母体組織の損傷の際に、様々な細胞に分化することでその修復を助けている可能性が報告されている。それゆえこれら母児間のマイクロキメリズムをさらに理解することは、一般女性の健康問題と同様に、これらの疾患をより深く理解することにつながる。

I. はじめに

「キメラ」はギリシャ語の「キマイラ」に由来する。キマイラはギリシャ神話に登場する伝説の生物で、ライオンの頭と山羊の胴体、蛇の尻尾をもつ怪物である(図1)。英語では「カイメラ (Chimera)」であるが、日本語では「キメラ」といわれる。このことから、「キメラ」は「由来が異なる複数の部分から構成されている」ことを意味するようになり、いろいろな分野で「キメラ」が使われることとなっ

た。生物学においては、キメラは同一個体内に異なった遺伝情報をもつ細胞が混じっていることを意味している。

妊娠期間中は母体血中に胎児細胞が移行するばかりでなく、母体細胞も胎児血中に移行する¹⁾。Fetal microchimerism (FMc) とは、妊娠を契機として、胎児細胞が母体血液や組織に永続的に生着する状態と定義される。FMc はマウスにおいて最初に報告され、その後、ヒトにおいても妊娠中の母体血液から胎児細胞の存在が報告された。1990年代には分子生物学領域の進歩にともない、多数の細胞の中から少数の標的細胞を検出する技術の発達(PCR法、

図1 キメラ：ギリシャ神話に登場する，ライオンの身体に背中から生えた山羊の頭，そして尻尾部分に蛇の頭を持つ怪物

FISH 法など）により，母体の中に極少数しか存在しない胎児由来の細胞や DNA を検出できるようになった．妊娠中の母体血液から，無侵襲的に胎児の性別判定や，胎児の染色体異常を検出するといった出生前診断の領域から FMC の研究が発展してきた．ここ 10 年間に FMC とヒトの疾患，特に自己免疫疾患との関連が報告されるようになってきた．本総説では，FMC の歴史的背景と，これまでに報告されている，自己免疫性疾患との関連について述べる．

II. 母体血中の胎児細胞および胎児 DNA

マイクロキメリズムは，妊娠中に母体胎児相互間の物質交換から自然に生じ，また両者にマイクロキメリズムの状態が長く存在すると考えられている．以前は，胎盤は母体循環血液と胎児循環血液を完全に分離しているものと考えられていた．しかしながら，1893 年に Schmorl²⁾ は，子癇発作（妊娠 20 週以降に初めてけいれん発作を起こし，てんかんや二次性痙攣が否定されるもの）で死亡した女性の組織から胎児成分を見いだした．子癇発作で死亡した 17 例の妊婦の解剖を行い，母体肺やその他の臓器から多核の細胞を見つけ，これらが胎盤由来である可能性について指摘した．驚くべきことに，彼は，子癇発作の合併症のある妊婦ではなく，正常な妊婦においても母児間輸血の可能性のあることを記述していた．

1960 年代から 1970 年代にかけては，様々な研究者たちが，母体血中に胎児の白血球の存在を示

し^{3,4)}，このような細胞は妊娠 15 週からすでに認められると報告した⁵⁾．母体血中のリンパ球の核型分析や，Y 染色体を検出するキナクリン染色を利用して，胎児細胞を検出する方法が用いられていたが，その精度は低いものであった．その後，母体血中から胎児細胞を濃縮する様々な技術が発展した．1990 年代にはいと，分子生物学領域の進歩にともない，多数の細胞の中から少数の標的細胞を検出する技術が発達し，母体血中に極少数しか存在しない胎児由来の細胞や DNA を検出できるようになった．さら 1990 年代後半には，母体血漿中の胎児 DNA 量は，正常染色体核型をもつ胎児と比較して，染色体異常胎児の妊娠の場合により高濃度になることから，これらを胎児染色体異常のスクリーニング検査に利用するという試みが始まった^{6~8)}．

出生前診断の研究において，妊娠中および分娩後の母体血液中や母体血漿中の胎児 DNA の推移に関する報告が多数ある．それらの報告の多くが，母体には存在しない Y 染色体に特異的なマーカーを使用し，母体血中や組織中の胎児成分の評価を行った．最初 Polymerase chain reaction (PCR) 法や，Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法が，頻用されていたが，最近の研究では，ほとんどが，定量的 PCR 法が用いている．これらの方法をもちいて，母体血液中の血球成分にも，血漿成分にも FMC が存在することが示された．定量的解析によって母体血漿中の DNA のうち，3 から 6% は胎児由来と考えられる男児 DNA であることが示された⁹⁾．FMC は妊娠の 4 週から 5 週の時点で検出され¹⁰⁾，その濃度は，妊娠 24 週以降は妊娠週数を経る毎に増加し，出産時にピークとなり，産後減少する¹¹⁾．

産後の母体血中からの FMC の消失は，正常妊娠において時系列で採取された検体で定量測定された．母体血中からの胎児 DNA のクリアランススピードは非常にはやく，半減時間はおおよそ 16 分であり，産後 1 日目までにはほぼ 100% が，母体血中より消失する¹²⁾．これらの現象は他の検討でも同様のことが確認されている¹³⁾．胎児由来（男児由来）と考えられる，Y 染色体に特異的なマーカーをもちいて FMC を検討したものであるが，STR 多型マーカーを用いて母体血中に女児の胎児細胞が存在することも示されている¹⁴⁾．

FMC は，胎盤の形成異常に起因するような異常妊娠において多数検討されている．特に，妊娠中に

高血圧や蛋白尿を呈する、妊娠高血圧症候群（従来、妊娠中毒症と称されていたが、現在はこの名称に変更された。）は妊娠初期の胎盤形成異常がその発症に大きくかかわっており、正常妊婦と比較して、妊娠高血圧腎症の妊婦には cell-free な胎児 DNA や胎児赤芽球が増加していることが報告されている^{15~17}。同様な知見は HELLP 症候群といわれる妊娠高血圧症候群の重症型でも報告されている¹⁸。妊娠高血圧症候群のような病態では、母体から胎児 DNA を排除する力が減少するために、母児間輸血が増大し、母体血中の胎児 DNA 量が高値であった可能性がある。

胎盤異常によっておこる他の妊娠合併症でも母児間輸血の増大が報告されている¹⁹。さらに、産科的処置は胎児成分の母体への流入を増大させる可能性があり、特に骨盤位の矯正のために行われる、胎児の外回転術は、施行後に母体血中における cell-free な胎児 DNA の増加が生じる²⁰。妊娠中絶手術や、羊水検査においても母体血中に胎児の成分が流入することが報告されている^{21,22}。また FMc は自然流産においても成立しやすい。特に、妊娠初期における胎児細胞は多分化能をもつ幹細胞に近いために、様々な細胞への分化能力が高い可能性があり、FMc がより成立しやすいと考えられている^{23,24}。

長期の持続的な FMc は、出産経験はないが、自然流産の経験のある女性と同様に人工妊娠中絶の既往しかない女性でも証明されている。さらに、その研究において、FMc レベルが最も高かったものは、人工妊娠中絶の経験を持っていた女性であった²⁵。

III. 長期間持続する FMc の局在と宿主との関連

妊娠を経験した健康な女性においても FMc の存在が示唆され、最近になってそれが確認されている。Bianchi ら²⁶の研究において、以前に、男児を出産したことのある 8 名の女性の血液前駆細胞 (CD34+CD38+) を分離し、そのうち 6 名に胎児由来と考えられる男児 DNA を認めた。そのうちの一人は、27 年前に男児を出産した女性であった。すなわち、27 年間も男児の細胞が母体に存在し続けたことを示した。

FMc は様々なタイプの細胞で証明されている。それは胎児の幹細胞が母体に生着したことを示す。FMc は CD34 陽性の細胞の中で多く認められている^{27~29}。また、骨髄の間葉系幹細胞の中には、男

児を分娩している女性では、必ず男児 DNA が検出され、女児分娩の既往のみの場合や妊娠の経験のない女性の中では検出されなかった³⁰。健康な女性と、自己免疫疾患を持つ女性の両方の T 細胞、B リンパ球、単球/大食細胞とナチュラルキラー細胞の中で FMc が認められた³¹。FMc は生検または剖検から得られた複数臓器の組織中に存在する。男児出産経験のある女性の検体に、Y 染色体に特異的なプローブを用いた FISH 法を行い、肝臓、甲状腺、子宮頸部、胆嚢、腸、脾臓、リンパ節、心臓、および腎臓の中で FMc を見いだした^{32~34}。興味深いことに、これらの研究において、組織中にある FMc の細胞は、例えば肝細胞と心筋細胞を含めて、その組織に固有の細胞表面マーカーを持っていた。

人間と同様な FMc はマウスとアカゲザルでも証明されている^{35~37}。このような動物モデルでの検討で新たな知見が報告された。マウスの中で、胎仔の CD4+CD8+ 細胞は、機能性 T 細胞における分化発生の先駆細胞として母マウスの胸腺の中に存在した³⁸。他のマウスの研究において、胎仔の細胞は母マウスの脳の中に存在し、組織特異的な表現形を発現していた³⁹。

母体の中に胎児細胞が生着しつづける長期的影響はまだよくわかっていない。FMc の影響としては、有害もしくは有益どちらにも関連する。FMc が起こる可能性がある出来事に加えて、(例えば分娩や自然流産など)、FMc を獲得してからの時間経過や、遺伝的要因が重要と考えられている。特に、HLA 遺伝子型は免疫反応の鍵となる因子としてよく知られている。ドナーとレシピエントの HLA の関係は移植成功の重大な決定因子である。また、特異的な HLA class II 遺伝子型はさまざまな自己免疫疾患と関連する。従って、HLA 遺伝子型と、FMc との関係によって、胎児成分や胎児細胞の母体組織への生着、および長期間存在し続ける可能性、また、母体の長期的な健康に非常に強い影響を与える可能性がある。

IV. FMc と関連する疾患

FMc との関連が報告されている疾患を表 1 に示す。これらの疾患の中で特に、自己免疫疾患についてそれぞれ概説する。

1. 強皮症

強皮症は皮膚硬化を主体とした自己免疫疾患であ

表1 FMc との関連が報告されている疾患

• 強皮症
• 自己免疫性甲状腺疾患 (Hashimoto's, Graves' and other diseases)
• 関節リウマチ (immune attack on joints)
• SLE (immune attack on multiple organs)
• 子癰 (pregnancy-induced hypertensive disorder)
• 子宮頸癌・乳癌
Polymorphic eruption of pregnancy (inflammatory skin condition)
• 多発性硬化症 (immune attack on neurons of central nervous system)

り、肺線維症、心筋障害、腎機能障害、消化管傷害など多臓器に繊維化を来すが、その病因は不明である。強皮症は1:3~5で女性に多く、好発年齢は30~60歳代で妊娠、出産後に多い。強皮症が、臓器移植の時に生じる慢性移植片対宿主病 (graft versus host disease: GVHD) の臨床症状に類似していることが、1977年 Lawley ら⁴⁰⁾によって報告された。胎児由来の血球細胞が母体内に存続すること、すなわちマイクロキメリズムの存在が、免疫機構を破綻させ、ある種のGVHDを引き起こすことによって、強皮症の発症が誘導されるのではないかという仮説がたてられ、これまでにこの仮説に基づいた研究結果が報告されている。

Nelson らは、男児出産歴のある女性強皮症患者の末梢血中において、Y染色体に特異的な領域をPCR法により検出し、さらにその男児由来DNAは、男児出産歴のある健康女性の末梢血中の男児由来DNAと比較しても、より高頻度に検出されることを報告した⁴¹⁾。強皮症の患者女性と、疾患発症前に誕生した彼女らの子供のHLA遺伝子型がタイピングされ、健康女性の母とその子供のHLAの遺伝子型の関係が比較検討された。強皮症の女性患者は、対照群と比較して、HLA-DRB1遺伝子型と、HLA class II遺伝子型が類似した子供を分娩していた⁴¹⁾。また、別の研究において、息子(DQA1*0501)のHLA class II遺伝子型は母体のT(CD3+)細胞中の持続的なFMcとの関連が認められた。しかしながら、マイクロキメリズムとDQA1*0501の関連は別の研究においては認められなかった。これは検出法が異なったため、不一致となった可能性がある⁴²⁾。強皮症女性患者においては、DRB1*11とDRB1*03の頻度が高くなり、一方、男性患者ではDRB1*03とDQA1*0501(白人)の

頻度が高くなると報告されている。従って、女性に対する、FMcとHLA型の関係、特異なHLA型アレルとFMcの関連、個人の特異的なHLA遺伝子型はすべて、強皮症などの自己免疫疾患発症のリスクに寄与する可能性がある⁴¹⁾。

Artlett ら⁴³⁾は、女性強皮症患者の罹患皮膚より採取したDNAよりY染色体特異的配列をPCR法により検出した。さらに彼らはin situ hybridization法を用いて、罹患皮膚においてY染色体特異的配列を有する細胞の浸潤を組織学的に証明した。これらは対照群では認めなかった。また、皮膚を使用したその後の研究において、FMcのレベルが対照群と比較して、強皮症患者の中でより高くなっていると報告された^{44,45)}。しかしながら、FMcが強皮症の発症に寄与する機構は現在でもよくわかっていない。GVHDと似ている部分は多分にあるが、GVHDと強皮症との関係の中で、最も重要で大きな違いは、造血のキメラ現象が本質的に前者においては100%であるのに対して、後者は1%より遙かに低い割合であることである。従って、FMcが強皮症の発症に関与する機序としては、間接的にallorecognitionを引き起こし、宿主中での免疫機構の破綻を引き起こすのではないかと考えられている。その後、いくつかの研究^{46~48)}が、強皮症の発症にFMcが関与するという仮説を支持する内容であったが、いくつかの研究ではその可能性はないと^{49~51)}の結果であった。今後は、より一層、研究アプローチの標準化が必要と考えられる。

その他の研究において、強皮症におけるFMcのタイプや機能だけでなく、末梢血中の他の成分中のFMcも検討された。FMcの増加は末梢血単核細胞中では認めたが、血漿中ではみとめなかった⁵²⁾。T(CD3+)細胞とB(CD19+)細胞、リンパ球、単球(CD14+)、およびナチュラルキラー細胞(CD56+/16+)を含む末梢血単核細胞中の異なる細胞のサブセットの中³¹⁾でもFMcを認めた。さらに、唾液腺組織の中で、FMcは強皮症において認められたが、シェーグレン症候群には認めなかった⁵³⁾。また、解剖組織において、FMcは強皮症女性の複数臓器で認めたが、対照群の中でほとんど認めなかった。FMcが最も高頻度に認められたのは脾臓であった⁵⁴⁾。女性の限局性強皮症の皮膚組織において、男児細胞の免疫組織学的検討がなされた。その大多数は、樹状細胞の表現型と一致しているCD68+またはS100+であった。Tリンパ球とBリ

ンパ球にも同様に CD68+ または S100+ であることが示された⁵⁵⁾。

強皮症患者と対照群からの末梢血単核細胞を試験管内で、CD28 の刺激を与えた結果、強皮症患者の中では、FMc 量の増加を促進したけれども、対照群では増加しなかった⁵⁶⁾。別の研究において、T 細胞クローンを強皮症患者女性と対照群女性から分離し、培養した。培養し増大したクローンは女性（自身）の HLA 抗原に対する反応性についてテストされて、活性クローンはさらに調べられた。強皮症患者と対照群の間で、18% と 4% のクローンがそれぞれ、自己免疫反応性であることが示されて、それらのうち、19% と 9% が、男児由来細胞の起源をもっていることが報告された。強皮症患者において、男児由来の自己反応性クローンは、対照群より高い濃度の IL-4 の生産し、Th2 優位の免疫応答を続けた⁵⁷⁾。

FMc は分娩既往のある女性の中の強皮症に発症に寄与するかもしれないが、未婚産の女性、男性および子供にも強皮症が発症する。これらの集団は、発症に FMc は関与していない。しかし、他の原因で、マイクロキメリズムを獲得する可能性がある。マイクロキメリズムの細胞由来としては自然流産または人工流産がある。男児 DNA は妊娠歴のない何人かの女性から末梢血検体の中で見つかった⁵⁸⁾。臨床的に認知されない流産、自分が母体胎内

にいる間に消失したもう一方の双子の男児から、または兄からの細胞がそのマイクロキメリズム細胞の可能性はある。これらの可能性をサポートする研究として、女児の肝臓からの生検組織（胆道閉鎖のため移植をまつレシピエントもしくは、乳幼児突然死症候群の子供）と女児の胎児（死産または人工妊娠中絶）から頻回に男児細胞のマイクロキメリズムが見いだされた⁵⁹⁾。従って、遺伝的に異なる他の細胞の個体内への流入の可能性は一般的な事象であると考えられる。その細胞の可能性としては、妊娠極初期の流産、臨床的に認知されない妊娠、双子のまたはより年上の同胞、および輸血などの医原性の可能性がある（図 2）。

2. 自己免疫性甲状腺疾患

自己免疫性甲状腺疾患（橋本病やバセドー病）においても、胎児細胞や胎児 DNA が罹患女性の血液や組織から多くみつかる。自己免疫性甲状腺疾患は、女性に多く、特に産後に発症しやすい。妊娠可能年齢におけるバセドー病の 60% は分娩後の発症である。したがって、自己免疫性甲状腺疾患における FMc の役割が研究の対象となっている。実際の甲状腺疾患というよりも甲状腺自己抗体を調べている分析のため結果の解釈は慎重になされるべきではあるが、甲状腺疾患の発症リスクにおいて妊娠回数を評価した疫学的研究は一般に甲状腺炎において

図2 マイクロキメリズムの由来

FMc への関与を支持する結果となっていない^{60,61)}. FMc は甲状腺組織中には見つかっており (定量的-PCR と FISH 法を使用), すべての検討ではないが, 自己免疫性甲状腺疾患群で対照群と比較し FMc が多数みつまっている^{62~65)}. 橋本甲状腺炎と甲状腺機能亢進症の両者における検討では, 末梢血単核球中において患者群においてより高濃度の FMc を示した⁶⁶⁾. 1 人の患者の甲状腺組織において, FMc が正常の甲状腺の甲状腺濾胞組織に分化し, 正常な甲状腺濾胞組織と区別できないことが示されている⁶²⁾. 炎症性甲状腺疾患をもつマウスの実験系において, 対照群と比較して, 産褥期に母体甲状腺の中で胎仔細胞の蓄積が確認されたことも, この結果を支持している⁶⁷⁾.

3. 関節リウマチ

関節リウマチ (RA) は, 比較的頻度の高い疾患で, 複数の関節の痛み, こわばり, 腫脹, および機能制限を起こす炎症性自己免疫疾患である. 70 年以上前, Hench は, 妊娠中はほとんどの女性は RA が改善すると報告した⁶⁸⁾. RA は通常分娩後 3 ヶ月以内に再発する⁶⁹⁾. 妊娠中に増加していく血清中のコルチゾルは, 最初は RA の妊娠による改善において重要であると考えられた. しかしながら, その後の研究で妊娠中の RA の改善は, コルチゾルの濃度変化, または性ホルモンレベルの変化によって説明可能ではなかった. そこで, 母体の FMc にその原因があるかもしれないという仮説がたてられ, 1990 年代初頭にこの仮説をサポートするための間接的な報告がなされた. HLA class II 遺伝子型の母児間の相違は, RA の妊娠中の改善と相関することがわかった⁷⁰⁾. 母児間の HLA が似ている場合は, RA は活動的になり, 悪化さえ起こることが報告された. FMc を識別し, 定量化する技術が発展した後に, RA 患者女性の血液サンプルで FMc のレベルが妊娠中, 産褥期に測定された. その, 研究結果において, FMc が高値であった時に, RA が不活発となり, FMc がより低値であった時に, RA が活性を持つと報告された. すなわち, RA の活動性と FMc の負の相関が明らかにされた⁷¹⁾. FMc がどのような機序で RA 寛解を引き起こすかという, 段階仮説が最近提唱された⁷²⁾. その論文のなかで, 「自己変化の仮説」すなわち, 異種の胎児の HLA 抗原を母体免疫が受け入れるために, 胎盤生理と免疫機構の変化が起こり, それが, 第 2 に母体の自己免疫

を抑制し, RA の改善を結果として生じると提唱している.

4. 他の自己免疫疾患

シェーグレン症候群の患者での唾液腺の FMc 濃度は対照群と比較して, やや高値であったが, 強皮症と違って, シェーグレン症候群では, FMc との関連は認められていない^{73~77)}.

また, ループス腎炎において, 血液中そして腎臓組織中で FMc との関連を示唆する報告^{78,79)}がある. しかし, 全身性エリテマトーデス (SLE) の中での FMc がその発症に関連があるかないかの結論はでていない^{80,81)}. SLE 女性の剖検の症例報告において, 複数臓器で FMc が検討され, 健常な組織では FMc を認めなかったが, 組織学的に異常な組織の中では FMc を認めたと報告されている⁸²⁾.

他に, 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) は肝臓の自己免疫疾患で, 男女比は約 1 : 7 で, 20 歳以降に発症し, 50 から 60 歳にもっとも多くみられる. この病気の原因はまだわかっておらず, 根本的な治療法が開発されていない. 肝臓が罹患した時には, PBC の症状は GVHD と似ている. これらのことは, PBC において, FMc の関与の可能性が疑われた. PBC 患者の肝臓では必ず FMc を認めたが, 他の病気の患者の肝臓の中でも FMc を認め, PBC と他の肝臓疾患の間に FMc との関連の相違を認めなかった^{83~85)}. しかしながら, 抗セントロメア抗体を持つ女性などのいくつかの疾患サブセットでは, より高頻度に FMc を認めた⁸⁴⁾. また, 一つの研究報告だけではあるが, 対照群と比較して PBC 群において高濃度の FMc を認めた⁸⁶⁾.

5. Maternal microchimerism (MMc) と疾患

胎児細胞が母体に移行するばかりではなく, 母体細胞が胎児に移行する Maternal microchimerism

表 2 Maternal microchimerism (MMc) と疾患 (母体から児へ)

胆道閉鎖症 (fetal liver disorder) 若年性皮膚筋炎 (immune attack on skin and muscle) 新生児ループス (immune attack on various tissues in fetus) 強皮症 (immune attack that thickens skin and can damage other tissues) 1 型糖尿病 (immune attack on pancreas) Pityriasis lichenoides (inflammatory skin condition)

(MMc) と疾患の関連が報告されている (表 2)．これらの疾患も現在，FMc と同様に，その意義や機序についての研究がすすめられている．

V. FMc の役割

現在までに，免疫疾患と FMc が関連するとの報告は多数あるが，FMc がどのように発症に関与するかについて研究した報告はほとんどない．マイクロキメリズムが組織損傷の修復過程において能動的に関与するものであるのか，もしくは，修復のプロセスの中でたまたま上昇したものなのか，それとも潜在的に修復に寄与するものなのかを知ることは非常に難しい．いくつかの研究では，FMc が様々な異なる臓器中の組織修復の過程に関係することを指摘している．

乳癌において，FMc が乳癌から宿主を守っているという，防御機構の役割を報告している．乳癌研究の中で FMc の役割は経産女性の間の乳癌のリスクを低減するとしている．乳癌を持つ女性には，コントロールに比べて FMc 濃度が低いことが示された．FMc があると乳ガンの罹患 Odds Ratio は 0.29 となっていた^{87,88)}．これらのことから FMc の役割として，異種細胞の監視があげられる．この概念は，造血幹細胞移植におけるドナー細胞の移植片対腫瘍の効果と同様である．経産回数によって異なる罹患率をもつ癌疾患においても非常に重要なことである．

FMc の役割を考える上で重要な，子宮頸癌と胸腺癌の少数の症例報告がある．子宮頸癌患者の中で，患者の子宮頸部組織は常に FMc が存在した．一方，健康な対照群の子宮頸部組織は FMc が存在しなかった．男児細胞の大多数は白血球 (CD45+) または上皮細胞 (サイトケラチン陽性) のどちらかと確認された⁸⁹⁾．未分化な胸腺の上皮性癌の女性の症例報告の中で，患者女性の娘から血液を得て，それを G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子) で刺激を行った後に患者に移植したら，腫瘍細胞の著明な退縮が観察された．潜在的な FMc (この娘からのもの) が，患者血中において存在し，輸血をうけた後に，この個体の中で移植片対腫瘍の効果を増強し，腫瘍が縮小したものと報告した⁹⁰⁾．

甲状腺または肝臓の損傷を持つ何人かの患者で発見された器官特異的な表現型に分化したような胎児細胞は，FMc が修復過程に関与するという証拠になる^{62,91)}．これは，より多数の症例で検討はされて

いないが，動物モデルが，この現象を理解する手がかりとなる．FMc を研究するようにデザインされた動物モデルでは，緑の蛍光色素で標識した蛋白質 (EGFP) を導入した遺伝子を移植した雄と交配させた雌 (マウスまたはラット) を使用した．母体の循環血中と組織における EGFP 陽性細胞を観察することによって，胎児由来の細胞や組織の動向を母体中で生きたまま観察できる．そのようなラットモデルにエタノールとゲンタマイシンを投与し，その後の母体組織の検査で，母体の循環血液中や骨髄において FMc と推定された EGFP 陽性細胞を母体の肝臓の肝細胞と，そして母体腎臓の尿管細胞とに確認された⁹²⁾．これらのことは，炎症によって傷害された組織の修復過程において FMc の細胞が，外因性の *allogenic* な前駆細胞として働いているという可能性を示している．

VI. おわりに

この総説では，胎児および母体細胞における，マイクロキメリズムの成立に関する現在の認識を概説した．ヒトは高度な獲得免疫系をもっている．自己と認識されない異物は免疫系により排除される．マイクロキメリズムでは何らかの理由によりこの機能が停止している．胎児における母体細胞のマイクロキメリズムは，胎児が免疫系を構成する以前から存在しているので，免疫系が自己と認知しているという作業仮説も成立する．しかし，FMc では，母親の免疫系は確立しているところに自己以外の細胞が入ってくるのであるからこの仮説は成立しない．母体が妊娠したとき，胎児が免疫機能により排除されないことの解明に役立つ事実かも知れない．これに加えて，免疫機構の解明に大きなインパクトをもつのも事実である．その解明はようやく緒についたところであり，医学・生物学上での発展が期待される．

これまでのことをまとめると，

- (1) 誰もが体内に本人以外のヒトの細胞が潜んでいる．胎児は母体に由来する細胞，妊娠の経験がある女性は胎児に由来する細胞をもつ．
- (2) 母と子の間で交換された細胞は生き延びて組織に存在し，体内の臓器から切り離せなくなる (マイクロキメリズム)．
- (3) マイクロキメリズムに関しては，その意義，疾病への影響についてまだまだ不明な点が多い．

今後，未だに不明な FMc の存在意義について，もう少し理解が深まり，機能およびその成立機構を

正しく評価すれば、それを治療に利用することが可能となるかもしれない。このことは、免疫系が関連する疾病、ということはガンを含むほとんどすべての疾病に対する新しい治療の開発に役立つ可能性がある。

文 献

- 1) Gammill H. S., et al. : Naturally acquired microchimerism. *Int. J. Dev. Biol.* **54** : 531–543, 2010.
- 2) Schmol C. G. : Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Puerperal-Eklampsie. *Verlag. FCW. Vogel.* 1893.
- 3) Walkowska J., et al. : Practical and theoretical implications of fetal/ maternal lymphocyte transfer. *Lancet* **7606** : 1119–1122, 1969.
- 4) Schroder J., et al. : Fetal Lymphocytes in the Maternal Blood. *Blood* **39** : 153–162, 1972.
- 5) Herzenberg L. A., et al. : Fetal Cells in the Blood of Pregnant Women : Detection and Enrichment by Fluorescence-Activated Cell Sorting. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **76** : 1453–1455, 1979.
- 6) Bianchi D. W., et al. : Quantitation of Fetal Cells in Maternal Blood in Normal and Aneuploid Pregnancies. *Am. J. Hum. Genet.* **61** : 822–829, 1997.
- 7) Lo Y. M. D., et al. : Increased fetal DNA concentrations in the plasma of pregnant women carrying fetuses with Trisomy 21. *Clin. Chem.* **45** : 1747–1751, 1999.
- 8) Lo Y. M. D., et al. : From the Cover : Digital PCR for the molecular detection of fetal chromosomal aneuploidy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **104** : 13116–13121, 2007.
- 9) Lo Y. M. D., et al. : Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum : Implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am. J. Hum. Genet.* **62** : 768–775, 1998.
- 10) Thomas M. R., et al. : Y chromosome sequence DNA amplified from peripheral blood of women in early pregnancy. *Lancet* **343** : 413–414, 1994.
- 11) Ariga H., et al. : Kinetics of fetal cellular and cell-free DNA in the maternal circulation during and after pregnancy : implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Transfusion* **41** : 1524–1530, 2001.
- 12) Lo Y. M. D., et al. : Rapid Clearance of Fetal DNA from Maternal Plasma. *Am. J. Hum. Genet.* **64** : 218–224, 1999.
- 13) Kolialexi A., et al. : Rapid Clearance of Fetal Cells from Maternal Circulation after Delivery. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1022** : 113–118, 2004.
- 14) Samura O., et al. : Female fetal cells in maternal blood use of DNA polymorphisms to prove origin. *Hum. Genet.* **107** : 28–32, 2000.
- 15) Holzgreve W., et al. : Disturbed fetomaternal cell traffic in preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* **91** : 669–672, 1998.
- 16) Lo Y. M. D., et al. : Quantitative abnormalities of fetal DNA in maternal serum in preeclampsia. *Clin. Chem.* **45** : 184–188, 1999.
- 17) Zhong X. Y., et al. : Elevation of both maternal and fetal extracellular circulating deoxyribonucleic acid concentrations in the plasma of pregnant women with preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **184** : 414–419, 2001.
- 18) Swinkels D. W., et al. : Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP) syndrome as a complication of preeclampsia in pregnant women increases the amount of cell-free fetal and maternal DNA in maternal plasma and serum. *Clin. Chem.* **48** : 650–653, 2002.
- 19) Leung T. N., et al. : Maternal plasma fetal DNA as a marker for preterm labour. *Lancet* **352** : 1904–1905, 1998.
- 20) Lau T. K., et al. : Cell-free fetal deoxyribonucleic acid in maternal circulation as a marker of fetal-maternal hemorrhage in patients undergoing external cephalic version near term. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **183** : 712–716, 2000.
- 21) Bianchi D. W., et al. : Significant fetal-maternal hemorrhage after termination of pregnancy : Implications for development of fetal cell microchimerism. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **184** : 703–706, 2001.
- 22) Samura O., et al. : Cell-free fetal DNA in maternal circulation after amniocentesis. *Clin. Chem.* **49** : 1193–1195, 2003.
- 23) Khosrotehrani K., et al. : The influence of fetal loss on the presence of fetal cell microchimerism : A systematic review. *Arthritis Rheum.* **48** : 3237–3241, 2003.
- 24) McGrath H., et al. : Elective pregnancy termination and microchimerism : Comment on the article by Khosrotehrani *et al.* *Arthritis Rheum.* **50** : 3058–3059, 2004.
- 25) Yan Z., et al. : Male microchimerism in women without sons : Quantitative assessment and cor-

- relation with pregnancy history. *Am. J. Med.* **118** : 899–906, 2005.
- 26) Bianchi D. W., et al. : Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **93** : 705–708, 1996.
 - 27) Adams K. M., et al. : Male DNA in female donor apheresis and CD34-enriched products. *Blood* **102** : 3845–384, 2003.
 - 28) Guetta E., et al. : Hematopoietic progenitor cells as targets for non-invasive prenatal diagnosis : detection of fetal CD34+ cells and assessment of postdelivery persistence in the maternal circulation. *Blood Cells Mol. Dis.* **30** : 13–21, 2003.
 - 29) Mikhail M. A., et al. : High frequency of fetal cells within a primitive stem cell population in maternal blood. *Hum. Reprod.* **23** : 928–933, 2008.
 - 30) O'Donoghue K., et al. : Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy. *Lancet* **364** : 179–182, 2004.
 - 31) Evans P. C., et al. : Long-Term Fetal Microchimerism in Peripheral Blood Mononuclear Cell Subsets in Healthy Women and Women With Scleroderma. *Blood* **93** : 2033–2037, 1999.
 - 32) Khosrotehrani K., et al. : Transfer of Fetal Cells With Multilineage Potential to Maternal Tissue. *JAMA* **292** : 75–80, 2004.
 - 33) Stevens A. M., et al. : Liver biopsies from human females contain male hepatocytes in the absence of transplantation. *Lab. Invest.* **84** : 1603–1609, 2004.
 - 34) Bayes-Genis A., et al. : Identification of Male Cardiomyocytes of Extracardiac Origin in the Hearts of Women with Male Progeny : Male Fetal Cell Microchimerism of the Heart. *J. Heart Lung Transplant.* **24** : 2179–2183, 2005.
 - 35) Jimenez D. F., et al. : Quantitative Analysis of Male Fetal DNA in Maternal Serum of Gravid Rhesus Monkeys (*Macaca mulatta*). *Pediatr. Res.* **53** : 18–23, 2003.
 - 36) Jimenez D. F., et al. : Fetal CD34+ Cells in the Maternal Circulation and Long-Term Microchimerism in Rhesus Monkeys (*Macaca mulatta*). *Transplantation* **79** : 142–146, 2005.
 - 37) Khosrotehrani K., et al. : Natural history of fetal cell microchimerism during and following murine pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* **66** : 1–12, 2005.
 - 38) Khosrotehrani K., et al. : Pregnancy Allows the Transfer and Differentiation of Fetal Lymphoid Progenitors into Functional T and B Cells in Mothers. *J. Immunol.* **180** : 889–897, 2008.
 - 39) Tan X. W., et al. : Fetal Microchimerism in the Maternal Mouse Brain : A Novel Population of Fetal Progenitor or Stem Cells Able to Cross the Blood–Brain Barrier? *Stem Cells* **23** : 1443–1452, 2005.
 - 40) Laeley T. J., et al. : Scleroderma, Sjögren-like syndrome, and chronic graft-versus-host disease. *Ann. Intern. Med.* **87** : 707–709, 1977.
 - 41) Nelson J. L., et al. : Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* **351** : 559–562, 1998.
 - 42) Artlett C. M., et al. : HLA-DQA1 is not an apparent risk factor for microchimerism in patients with various autoimmune diseases and in healthy individuals. *Arthritis Rheum* **48** : 2567–2572, 2003.
 - 43) Artlett C. M., et al. : Identification of Fetal DNA and Cells in Skin Lesions from Women with Systemic Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **338** : 1186–1191, 1998.
 - 44) Ohtsuka T., et al. : Quantitative analysis of microchimerism in systemic sclerosis skin tissue. *Arch. Dermatol. Res.* **293** : 387–391, 2001.
 - 45) Sawaya H. H. B., et al. : Quantification of fetal microchimeric cells in clinically affected and unaffected skin of patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* **43** : 965–968, 2004.
 - 46) Miyashita Y., et al. : Y chromosome microchimerism in rheumatic autoimmune disease. *Ann. Rheum. Dis.* **59** : 655–656, 2000.
 - 47) Ichikawa N., et al. : Microchimerism in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* **44** : 1226–1228, 2001.
 - 48) Burastero S. E., et al. : Cellular microchimerism as a lifelong physiologic status in parous women : An immunologic basis for its amplification in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* **48** : 1109–1116, 2003.
 - 49) Murata H., et al. : Microchimerism in Japanese women patients with systemic sclerosis. *Lancet* **354** : 220–220, 1999.
 - 50) Gannagem M., et al. : Feto-maternal microchimerism in connective tissue diseases. *Eur. J. Immunol.* **32** : 3405–3413, 2002.
 - 51) Selva-O'Callaghan A., et al. : Lack of evidence of foetal microchimerism in female Spanish

- patients with systemic sclerosis. *Lupus* **12** : 15–20, 2003.
- 52) Lambert N. C., et al. : Male microchimerism in healthy women and women with scleroderma : cells or circulating DNA? A quantitative answer. *Blood* **100** : 2845–2851, 2002.
 - 53) Aractingi S., et al. : Presence of microchimerism in labial salivary glands in systemic sclerosis but not in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* **46** : 1039–1043, 2002.
 - 54) Johnson K. L., et al. : Fetal cell microchimerism in tissue from multiple sites in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* **44** : 1848–1854, 2001.
 - 55) McNallan K. T., et al. : Immunophenotyping of chimeric cells in localized scleroderma. *Rheumatology* **46** : 398–402, 2007.
 - 56) Burastero S. E., et al. : Cellular microchimerism as a lifelong physiologic status in parous women : An immunologic basis for its amplification in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* **48** : 1109–1116, 2003.
 - 57) Scaletti C., et al. : Th2-oriented profile of male offspring T cells present in women with systemic sclerosis and reactive with maternal major histocompatibility complex antigens. *Arthritis Rheum.* **46** : 445–450, 2002.
 - 58) Lambert N. C., et al. : Male microchimerism in women with systemic sclerosis and healthy women who have never given birth to a son. *Ann. Rheum. Dis.* **64** : 845–848, 2005.
 - 59) Guettier C., et al. : Male cell microchimerism in normal and diseased female livers from fetal life to adulthood. *Hepatology* **42** : 35–43, 2005.
 - 60) Walsh J. P., et al. : Parity and the Risk of Autoimmune Thyroid Disease : A Community-Based Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90** : 5309–5312, 2005.
 - 61) Pedersen I. B., et al. : Lack of association between thyroid autoantibodies and parity in a population study argues against microchimerism as a trigger of thyroid autoimmunity. *Eur. J. Endocrinol.* **154** : 39–45, 2006.
 - 62) Srivatsa B., et al. : Microchimerism of presumed fetal origin in thyroid specimens from women : a case-control study. *Lancet* **358** : 2034–2038, 2001.
 - 63) Ando T., et al. : Intrathyroidal Fetal Microchimerism in Graves' Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87** : 3315–3320, 2002.
 - 64) Renne C., et al. : Thyroid Fetal Male Microchimerisms in Mothers with Thyroid Disorders : Presence of Y-Chromosomal Immunofluorescence in Thyroid-Infiltrating Lymphocytes Is More Prevalent in Hashimoto's Thyroiditis and Graves' Disease Than in Follicular Adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89** : 5810–5814, 2004.
 - 65) Klitsch M., et al. : Fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis : a quantitative approach. *Eur. J. Endocrinol.* **154** : 237–241, 2006.
 - 66) Ando T., et al. : Intrathyroidal Fetal Microchimerism in Graves' Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87** : 3315–3320, 2002.
 - 67) Imaizumi M., et al. : Intrathyroidal Fetal Microchimerism in Pregnancy and Postpartum. *Endocrinology* **143** : 247–253, 2002.
 - 68) Hench P. S. : The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic infections rheumatoid arthritis, fibrositis and intermittent hydrarthrosis. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* **13** : 161–175, 1938.
 - 69) Ostensen, M. E., Nelson, J. L. ; Pregnancy. In : Clair, ES. ; Pisetsky, D. ; Hayes, B., editors. Rheumatoid Arthritis. Lippincott Williams Wilkins ; Philadelphia, PA : p 496–503, 2004.
 - 70) Nelson J. L., et al. : Maternal-Fetal Disparity in HLA Class II Alloantigens and the Pregnancy-Induced Amelioration of Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.* **329** : 466–471, 1993.
 - 71) Yan Z., et al. : Prospective study of fetal DNA in serum and disease activity during pregnancy in women with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* **54** : 2069–2073, 2006.
 - 72) Adams K. M., et al. : The Changing Maternal «Self» Hypothesis : A Mechanism for Maternal Tolerance of the Fetus. *Placenta* **28** : 378–382, 2007.
 - 73) Mijares-Boeckh-Behrens T., et al. : Fetal microchimerism in Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* **60** : 897–898, 2001.
 - 74) Toda I., et al. : Lack of evidence for an increased microchimerism in the circulation of patients with Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* **60** : 248–253, 2001.
 - 75) Endo Y., et al. : Possible contribution of microchimerism to the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheumatology* **41** : 490–495, 2002.
 - 76) Kuroki M., et al. : Detection of maternal-fetal microchimerism in the inflammatory lesions of

- patients with Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* **61** : 1041–1046, 2002.
- 77) Carlucci F., et al. : Microchimerism in Sjögren's syndrome. *Rheumatology* **42** : 486–487, 2003.
- 78) Mosca M., et al. : Correlations of Y chromosome microchimerism with disease activity in patients with SLE : analysis of preliminary data. *Ann. Rheum. Dis.* **62** : 651–654, 2003.
- 79) Hovinga I. C. L. K., et al. : Chimerism occurs twice as often in lupus nephritis as in normal kidneys. *Arthritis Rheum.* **54** : 2944–2950, 2006.
- 80) Abbud Filho M., et al. : Systemic lupus erythematosus and microchimerism in autoimmunity. *Transplant. Proc.* **34** : 2951–2952, 2002.
- 81) Khosrotehrani K., et al. : Presence of Chimeric Maternally Derived Keratinocytes in Cutaneous Inflammatory Diseases of Children : The Example of Pityriasis Lichenoides. *J. Invest. Dermatol.* **126** : 345–348, 2005.
- 82) Johnson K. L., et al. : Microchimerism in a female patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **44** : 2107–2111, 2001.
- 83) Tanaka A., et al. : Fetal microchimerism alone does not contribute to the induction of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* **30** : 833–838, 1999.
- 84) Corpechot C., et al. : Fetal microchimerism in primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol.* **33** : 696–700, 2000.
- 85) Schoniger-Hekele M., et al. : Lack of Evidence for Involvement of Fetal Microchimerism in Pathogenesis of Primary Biliary Cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* **47** : 1909–1914, 2002.
- 86) Fanning P. A., et al. : Detection of male DNA in the liver of female patients with primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol.* **33** : 690–695, 2000.
- 87) Gadi V. K., et al. : Fetal Microchimerism in Women with Breast Cancer. *Cancer Res.* **67** : 9035–9038, 2007.
- 88) Gadi V. K., et al. : Case–Control Study of Fetal Microchimerism and Breast Cancer. *PLoS. One* **3** : e 1706, 2008.
- 89) Cha D., et al. : Cervical Cancer and Microchimerism. *Obstet. Gynecol.* **102** : 774–781, 2003.
- 90) Tokita K., et al. : Tumour regression following stem cell infusion from daughter to microchimeric mother. *Lancet* **358** : 2047–2048, 2001.
- 91) Stevens A. M., et al. : Liver biopsies from human females contain male hepatocytes in the absence of transplantation. *Lab. Invest.* **84** : 1603–1609, 2004.
- 92) Wang Y., et al. : Fetal cells in mother rats contribute to the remodeling of liver and kidney after injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **325** : 961–967, 2004.