

審査の結果の要旨

杉本 順子

本研究は、産科領域における習慣流産・妊娠性高血圧症候群などの病態において重要な役割を演じていると考えられる MHCclass1 様免疫誘導分子 CD1d の、ヒト妊娠初期胎盤における役割を明らかにするため、ヒト妊娠初期絨毛細胞を extravillous trophoblast 分化誘導培養系を用いて CD1d 発現の変化をみたものであり、下記の結果を得ている。

1. 免疫染色により、母体脱落膜内へ浸潤が進むほど extravillous trophoblast の CD1d 発現が減少していくことが明らかとなった。CD1d は syncytialtrophoblast においては、発現が認められず、extravillous trophoblast では CD1d が提示されており、cell column 内の近位 extravillous trophoblast ではその発現が最も強いことが示された。
2. 絨毛細胞が extravillous trophoblast に分化する in vitro の primary 絨毛細胞培養系を用いてヒト絨毛細胞を培養し、細胞表面の CD1d 発現が extravillous trophoblast へ分化するに従い減少することがフローサイトメトリーによって示された。
3. ヒト絨毛細胞の培養液中に TGF- β 1、IFN- γ を添加し、絨毛細胞の CD1d 発現の変化を定量的 PCR、ELISA により、調べたところ、TGF- β 1 が CD1d 発現を転写レベルから抑制し、IFN- γ は促進していることが示された。
4. 流産や妊娠性高血圧症候群と関連のある抗リン脂質抗体症候群において、抗リン脂質抗体による CD1d 分子間の架橋反応が起きていると考えられる。ヒト CD1d に結合する抗ヒト CD1d 抗体を用いた CD1d 分子間の架橋反応により、同様の CD1d 分子の架橋反応がおき、絨毛細胞からの IL-12 分泌が誘導されることが ELISA、realtime-PCR により確認された。

以上、本論文は、ヒト絨毛細胞において、CD1d 発現が extravillous trophoblast へと分化するに従い減少することとその機序を明らかにし、架橋反応を介した胎盤異常との関連のある IL-12 の誘導も明らかにした。本研究はこれまで未知であった、CD1d を介した抗リン脂質抗体症候群などの病態と流産や妊娠性高血圧症候群などの胎盤異常との関係の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。