

# 論文審査の結果の要旨

氏名 藤本 香菜

本論文は5章からなる。第1章は背景説明であり、有胎盤哺乳類の妊娠中にみられる微量に移入する母由来細胞（マイクロキメリズム細胞）が持ちうる役割や関連する現象を調べた研究を紹介している。その上で、なぜ免疫寛容・再生・組織障害といった一見相反する現象群に関与するのかという、研究の着想となった論文提出者の独創的な疑問を提示している。また、現状では母由来細胞がどのような細胞種から構成される細胞集団かも十分に解明されていない現状が述べられている。

第2章は、第1章で提示した疑問に対し、胎仔に移入する母由来細胞の数や分布、種類が個体によって大きく差がある可能性、そしてその個体間差が多様な現象に帰結しているという仮説を立てた上で研究戦略を組んだことを述べている。本章ではまず、頻度が少なく検出が困難な母由来細胞をマウス胚1個体から効率よく検出する実験方法の検討と確立について述べられている。従来、母由来細胞の頻度は、PCR法などを用いた方法で検出されることが多かったが、これでは母由来遊離DNAとの区別がつかないという問題があった。一方本論文では、生きた状態の母由来細胞を1個体から単離するという新しい手法を確立することに成功している。これは、続く章で述べられる問題解明発見に大きく寄与する新規の手法であると評価できる。また、様々な技術限界があり検出が難しかったものの、胎仔内における母由来細胞の空間分布の解析のために、透明化処理をしたマウス胚からの検出を試みた実験についても述べられている。

第3章は、母由来細胞の移入が始まる発生の早期に、マウス胎仔1個体から母由来細胞を検出し、母由来細胞の頻度に個体間差があったことを世界に先駆けて報告する内容となっている。中でも最も遅い発生段階では、他の個体よりも数百倍も高い頻度で母由来細胞が検出された個体があることを発見しており、従来検討されてこなかった「母由来細胞頻度の個体間差」を初めて示した成果が提示されている。従来研究では、個別の組織・臓器に限った母由来細胞頻度の報告はあったものの、胎仔に移入する生きた母親細胞の頻度に個体間差があるという報告は本論文が初めてであり、再生・免疫寛容・組織障害といった一見相反する多様な現象に関係する結果となった。

第4章は、細胞集団としての母由来細胞がどのような細胞種で構成されているかとい

う問題に挑んだ研究について述べられている。これまで特定の限られた細胞種の同定については研究報告があったものの、本論文のような包括的な細胞種推定は従来研究にはない全く新しい研究といえる。論文提出者は、単離した母由来細胞を1細胞レベルで遺伝子発現解析を行うことで細胞種の推定を行っており、マクロファージ系の免疫細胞の他、分化した細胞や分裂中と想定される細胞が含まれていることを発見、報告している。終末分化したと想定される細胞が報告されるのは従来研究を踏まえても初めてのことである。また、予想外の発見として、すべての母由来細胞に共通して発現する膜貫通タンパク質をコードする遺伝子を複数同定している。一部は生殖系列細胞の遊走やがんの転移に関与する遺伝子として知られており、未だ謎に満ちている母由来細胞の胎盤を介した移入メカニズムへのヒントになる可能性が期待できる。細胞種の厳密な同定には、タンパク質レベルでの解析や機能解析までが必要であり、本論文のように mRNA 発現からはあくまで細胞種の推定という段階にとどまる。これを踏まえても、本分野へのインパクトが非常に大きい基盤的研究であると評価できる。

第5章では、一連の研究結果の考察を行っている。本論文では、空間分布や細胞種の個体間差は明確に検出できなかったものの、母由来細胞の頻度が個体によって大きな違いがありうるということが報告された。母由来細胞の個体間差は、従来議論すらされてこなかった新しい視点・知見であり、さらに、どのような細胞種が母由来細胞集団を構成しているのかが明らかにした点は当該分野に新しい研究の方向性を与えるものであると評価できる。細胞種推定については、ある程度の実験バイアスは排除しきれないものの、今後、同条件で解析を進めることで、細胞種の集団として個体間差があるかどうかを明らかにできるだろう。このように、本論文はマイクロキメリズム現象に伴う未知の視点、記述を行ったものであり、細胞そのものが次世代に遺伝するという細胞レベルのエピジェネティクスとしても大変興味深い研究といえる。

なお、本論文第2章から第4章は、東京大学大学院薬学研究科の堀昌平教授、そして第4章は同大学・大学院理学系研究科の上村想太郎教授との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験及び検証、解析を進めたもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。