

審査の結果の要旨

氏名 佐山 晴亮

本研究は胎児胎盤系における免疫学的考察の中で、妊娠維持における免疫調整機能について、共刺激分子B7-H1を中心に論じている。B7-H1とPD-1を介した脱落膜局所における抗炎症作用について下記の結果を得ている。

1. 妊娠初期の脱落膜マクロファージ上に抑制性の共刺激分子B7-H1が発現し、対応する受容体であるPD-1が脱落膜T細胞上に高発現していることを示した。一方で、妊娠初期の末梢血中の単球、妊娠末期の脱落膜マクロファージではB7-H1の発現を認めなかった。これは妊娠初期に脱落膜局所において過剰な炎症が起こらないようにするためのnegative feedback機構の一つであることを示唆している。
2. 末梢血単球を炎症性サイトカインであるIFN- $\gamma$ で刺激すると、本来は発現を認めないB7-H1の発現が細胞表面上に誘導される。また、元来B7-H1を発現している脱落膜マクロファージではさらなるB7-H1の発現上昇が生じた。これは末梢血中を循環している単球が脱落膜局所に誘導され、脱落膜マクロファージに分化していく際に獲得する抗炎症作用の一つではないかと推測される。
3. 脱落膜マクロファージは末梢血単球よりも、活性化したT細胞からのIFN- $\gamma$ 産生能を抑制する作用が強いことを示した。その抑制にはマクロファージ上のB7-H1とT細胞上のPD-1の相互作用が関わっていることが示された。

以上、本論文は脱落膜マクロファージにおいて発現するB7ファミリーの種類を明らかとした。中でも抑制性の共刺激分子であるB7-H1が妊娠初期のdM $\phi$ に限定的に発現していることは注目すべき点である。さらにそのB7-H1が脱落膜内でPD-1を介してT細胞と結合し、抑制性共刺激が伝達されることで脱落膜内での過剰なIFN- $\gamma$ の増加を阻止している可能性を共培養実験において示した。本研究で得られた知見は、脱落膜マクロファージの抑制性の働きを共刺激分子という新たな観点から支持する結果であり、妊娠初期の免疫学的妊娠維持機構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考えられる。