



Title	Induction of Immune Tolerance towards Allogeneic Cells using Fetal Directed Placental Injection in a Murine Model
Author(s)	島津, 由紀子
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76249
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 島津 由紀子

	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授 木村 正
	副 査 大阪大学教授 木村 恵一
	副 査 大阪大学教授 熊ノ郷 淳

論文審査の結果の要旨

〔目 的〕胎児期免疫系確立前の非自己細胞曝露により、非自己細胞に対する免疫寛容が誘導される。ヒトでの免疫系確立は胎児期早期であり、この時期の抗原曝露方法として経胎盤的投与が考えられる。マウスを用いて経胎盤的に胎仔へ非自己細胞を暴露し免疫寛容が誘導されるか検討した。

〔方法ならびに成績〕妊娠早期のマウス胎盤を超音波診断装置で観察すると、胎齢10日目以降から胎仔・胎盤の循環が明瞭になった。超音波ガイド下に、胎齢11日目Balb/cマウスの胎盤にGFP導入C57BL/6マウス骨髓細胞を投与し、出生後に免疫寛容状態を検討した。結果、皮膚移植後の生着率は非自己細胞移植群で有意に長く($P=0.007$)、ELISPOT法によるT細胞性免疫の評価では非自己細胞移植群で反応が低下し($P=0.002$)、非自己細胞移植群で免疫寛容が誘導されていることが示された。

〔総 括〕超音波を用いて胎盤を同定し、妊娠早期胎盤に非自己細胞を導入し免疫寛容を誘導することができる可能性を示した。

この論文は学位論文に値する。

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	島津 由紀子
論文題名 Title	Induction of Immune Tolerance towards Allogeneic Cells using Fetal Directed Placental Injection in a Murine Model (マウスモデルにおいて非自己細胞の胎児期経胎盤投与により免疫寛容が誘導される)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 出生前に臓器障害を来たすような疾患に対しては、胎児期の治療が重要である。幹細胞治療の胎児期への応用が期待されるが、移植治療においては移植免疫反応が問題となる。胎児期免疫系確立前の外来抗原曝露により、その抗原に対する免疫寛容が誘導される。ヒトでの免疫系確立は胎児期早期である。この時期の抗原曝露方法として経胎盤的抗原投与が考えられる。我々の目的はマウスを用いて経胎盤的に胎児へ非自己抗原を暴露する方法の確立である。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 妊娠早期のC57BL/6マウス胎盤を超音波診断装置で観察した。超音波ガイド下に、胎齢11日目Balb/c胎仔の胎盤に2×10^5細胞/$2.5 \mu\text{l}$のGFP導入マウス骨髓細胞(C57BL/6 background)を移植した。生後6週齢以降に非自己細胞に対する免疫寛容状態を検討した。免疫寛容状態の確認は皮膚移植後の移植片生着率、T細胞性免疫状態をELISPOT法を用いて評価した。 胎齢8日目以降から胎盤が確認でき、10日目以降から胎仔・臍帯・胎盤が明確になり、胎盤の胎仔側・母体側の境界が明瞭になった。超音波ガイド下に非自己細胞を移植された胎仔の生存率は、21.2%であった。皮膚移植後の生着率は非自己細胞移植群では75%が4週間以上生着したのに比べ、コントロール群では4週間以内に全て拒絶された($P=0.007$)、ELISPOT法によるIFN-γの発現量測定ではコントロール群でspotが多く認められ($P=0.002$)、非自己細胞移植群で免疫寛容が誘導されていることが示された。 〔総 括(Conclusion)〕 超音波診断装置を用いて胎盤を同定し、妊娠早期胎盤に非自己細胞を導入することで、非自己細胞に対する免疫寛容を誘導することができる可能性を示した。	