

山口 宗影 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

胎盤絨毛における母児間の hCG 調節機構；

ヒトマクロファージの不完全型 LH/CG 受容体を介した hCG の調節

(The mechanism for regulating hCG at the feto-maternal interface in the placental villi; Human macrophages regulate hCG with truncated LH/CG receptor)

Hofbauer 細胞の名で知られる胎盤絨毛マクロファージは、細胞質に大小の空胞を持つ特徴ある形態を示し、母児間の物質交換の調節、胎児の生体防御や母児間の免疫寛容維持、タンパク質の合成と分泌などの役割を担うと考えられている。ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)は、絨毛のシンシチオトロフォブラストで産生され、母児両側に供給されるが、胎児血中濃度は母体血中濃度よりも常に低く保たれている。これは、hCG が胎児生殖器の分化に必須である一方、過剰な濃度は異常分化を来す可能性があるためとされている。Hofbauer 細胞は抗 hCG 抗体で細胞質が染まることや、エクソン 9 コード領域を欠いた luteinizing hormone/chorionic gonadotropin 受容体 (LH/CG-R $\Delta 9$) の mRNA を産生していることから、申請者は、Hofbauer 細胞が hCG を取り込んで代謝することで適切な胎児血濃度を維持しており、その取り込みが細胞室内の空胞形成に関与しているという仮説を立て、ヒト単球系 THP-1 細胞を用いた *in vitro* の実験系でその検証を試みた。

ホルボールエステルで分化させた THP-1 細胞は、ウエスタンブロット法で LH/CG-R $\Delta 9$ に相当する分子量の受容体を、細胞組織化学的に細胞表面及び細胞内部顆粒状の染色性を呈して発現していた。hCG を添加すると、1 分後には細胞内への取り込みが始まり、それに伴って LH/CG-R $\Delta 9$ が 30 分から 1 時間の間に著しく減少し、その後回復した。さらには、LH/CG-R $\Delta 9$ の減少時期に一致して細胞質に大小の空胞が出現した。この現象は LH や follicle-stimulating hormone (FSH) 添加では観察されなかった。申請者はこれらの結果が上記の仮説を支持していると結論づけている。

審査においては、Hofbauer 細胞以外のマクロファージ種における LH/CG-R $\Delta 9$ 発現の有無、LH/CG-R $\Delta 9$ 発現に至るホルボールエステルの細胞内作用機序、空胞形成における autophagy の関与の有無、細胞内における LH/CG-R $\Delta 9$ の局在部位、hCG 取り込み分解と LH/CG-R $\Delta 9$ 消失の具体的な関係、空胞形成における小胞融合機構の関与の有無、形成された空胞が短時間内に再消失する機序、hCG 細胞内取り込みに関与している受容体の同定、hCG と LH および FSH に対する親和性の LH/CG-R と LH/CG-R $\Delta 9$ 間の異同などに関する質問がなされ、おおむね満足のいく回答が得られた。

本研究は、Hofbauer 細胞の LH/CG-R $\Delta 9$ を介した胎児血 hCG 濃度調節機構を提示したことで学位に相応しい研究であると評価された。

審査委員長 分子病理学担当教授

山本哲郎