

氏 名	たか ばたけ けい こ 高 島 桂 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 1904 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Intravenous Administration of Splenocytes in Early Pregnancy Changed Implantation Window in Mice (妊娠初期脾細胞の静脈内投与はマウスの着床能を変化させた。)
論文調査委員	(主 査) 教 授 西 川 伸 一 教 授 藤 田 潤 教 授 森 崇 英

論 文 内 容 の 要 旨

胚の着床には子宮内膜の適正な分化が必要であるが、この分化は主として性ステロイドホルモンによって制御されている。近年生殖現象において内分泌系調節のみならず免疫系による細胞分化調節の存在が注目されており、末梢リンパ球が妊娠初期の黄体の分化、維持に関わっていることが示唆されている。そこで妊娠初期の子宮内膜の分化にも免疫系が関与し、着床現象を調節している可能性が想定される。本研究ではこの仮説を明らかにする目的で妊娠初期マウスより得た脾細胞が胚着床率に与える影響をマウス胚移植実験系を用いて検討した。

マウスでは implantation window と呼ばれる数日にのみ子宮内膜に胚の着床が可能である。これまでの検討により 6 週令の ICR 系偽妊娠マウスへの胚移植においては、偽妊娠 3 日目では移植胚の着床が可能であるが、偽妊娠 1 日目、2 日目ではほとんど胚の着床は認められず子宮内膜はまだ着床能をもたない時期であると考えられた。そこで偽妊娠 2 日目マウスを用いて以下の実験を行った。

5 週令の妊娠 4 日目、8 日目、偽妊娠 4 日目、発情休止期の ICR 系マウスより脾細胞を調整した。(妊娠 4 日目脾細胞 ; P4-spl, 8 日目脾細胞 ; P8-spl, 偽妊娠 4 日目脾細胞 PP4-spl, 発情休止期脾細胞 ; Di-spl) 対照として脾細胞の調整上清 (P4-sup, P8-sup, PP4-sup, Di-sup) をそれぞれ用意した。6 週令の偽妊娠 2 日目マウスに胚盤胞を子宮内に移植し、上記脾細胞を 2×10^7 個あるいは上清を静脈内投与した。7 日後に開腹してそれぞれの群の着床率を検討した。P4-spl 群, P8-spl 群では P4-spl 群は P4-sup 群に, P8-spl 群は P8-sup 群に比較して着床率が著しく高く、胚あたり着床率で P4-spl 群対 P4-sup 群は $30.5 \pm 8.55\%$ 対 $1.0 \pm 1.37\%$ $n=200$, $p<0.01$ であり P8-spl 群対 P8-sup 群は $20.1 \pm 10.3\%$ 対 $1.17 \pm 1.62\%$, $n=200$, $p<0.05$ であった。これに対して PP4-spl 群と Di-spl 群ではそれぞれ PP4-sup 群と Di-sup 群に対して着床率に有意差を認めなかった。胚あたりの着床率は PP4-spl 群対 PP4-sup 群において $8.33 \pm 8.80\%$ 対 $1.5 \pm 1.37\%$, $n=200$ であり, Di-spl 群対 Di-sup 群においては $9.0 \pm 5.76\%$ 対 $2.3 \pm 2.28\%$, $n=200$ であった。各脾細胞投与群間の着床率については P4-spl 群が PP4-sup

群と Di-sup 群に比べて有為に高値を示した。

この結果より妊娠 4 日目および妊娠 8 日目の脾細胞の静脈内投与によってマウスの胚着床能を調節できることが示された。調整上清には同様の効果を認めないので、このことは細胞性因子による作用と考えられた。さらに胚がまだ着床前である妊娠 4 日目の脾細胞が胚着床の促進にも効果を示したことより、胚が子宮に存在することが脾細胞の胚着床に対する効果に重要な役割を果たしていることが示唆された。以上のことから胚よりの情報が生殖系より免疫系に伝達され、末梢免疫細胞の機能が変化する可能性が示された。

今までに子宮内膜が種々の免疫細胞を含んでいることは多数報告されており、これらが直接着床に対して重要な役割を果たしていると考えられてきた。今回の実験においても妊娠初期の脾細胞が子宮内膜を着床可能な状態へと変化させる可能性が示された。

近年ヒト体外受精において良好な胚を移植しても着床に至らない着床不全症例が問題となっており、その解決に今回の結果は有用と考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は妊娠初期マウスより得た脾細胞が胚着床率に与える影響をマウス胚移植実験系を用いて検討したものである。

本来胚移植を行ってもほとんど着床が認められない偽妊娠 2 日目マウスに胚移植した後に、妊娠 4 日目、8 日目、偽妊娠 4 日目および発情休止期のマウスより調整した脾細胞を静脈投与し、対照として脾細胞の調整上清を用いて着床率の変化を検討した。その結果、妊娠 4 日目および 8 日目脾細胞を投与したマウスでは対照に比較して着床率が有意に高く、偽妊娠 4 日目および発情休止期脾細胞を投与したマウスでは対照に対して着床率に有意な差を認めなかった。各脾細胞投与群間の着床率については妊娠 4 日目脾細胞を投与した群が偽妊娠 4 日目、発情休止期脾細胞を投与した群に比べてそれぞれ有意に高値を示した。

以上により妊娠 4 日目および妊娠 8 日目の脾細胞の静脈内投与によってマウスの胚着床能を調節できることが示された。また胚の存在が脾細胞の胚着床に対する効果に重要な役割を果たしていることが示唆された。

以上の研究は妊娠マウスの脾細胞がマウスの着床能を変化させることを元めて示し、着床の機序解明に貢献し、生殖生理学に寄与するところが多い。

従って、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は平成 9 年 3 月 3 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められた。