

学位論文抄録

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)

山口 宗影

指導教員

片渕 秀隆 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻産科婦人科学

学位論文抄録

[目的] ヒト胎盤絨毛マクロファージは、組織学では Hofbauer 細胞としても知られ、細胞質に多数の大小の空胞を容れた特徴的な形態を呈する。この細胞は抗 human chorionic gonadotropin (hCG) 抗体による免疫組織化学で細胞質に陽性を示し、エクソン 9 を欠いた luteinizing hormone/chorionic gonadotropin (LH/CG) 受容体 (LH/CG-R $\Delta 9$) の mRNA を発現する。妊娠中に胎盤絨毛のシンシチオトロフォブラストから産生される hCG の一部は胎児血中へ入り胎児性腺の分化に必須である。しかし、その流入が過剰になると胎児性腺に異常な分化をきたす可能性があるため hCG は母児間で厳密に調節される必要がある。そこで、ヒト胎盤絨毛マクロファージは、絨毛間質で hCG を取り込み、制御することで胎児へ流入する hCG を調節し、その結果、特徴的な空胞を形成しているという仮説を立てた。hCG 添加後のヒトマクロファージの形態変化や細胞内の LH/CG-R $\Delta 9$ の発現を解析することによって、ヒト胎盤絨毛マクロファージが果たす機能の解明を目的とした。

[方法] ヒト単球-マクロファージ系細胞株である THP-1 細胞に phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) を加え、hCG, luteinizing hormone (LH) と follicle stimulation hormone (FSH) のそれぞれを添加し、セルブロックを作成した後にその形態学的変化を観察した。さらに、免疫細胞化学により hCG, LH や FSH の取り込みと LH/CG 受容体の発現を調べた。また、ウエスタンブロッティングにより、LH/CG-R $\Delta 9$ の発現を解析した。

[結果] 免疫組織化学ならびに免疫細胞化学により、ヒト胎盤絨毛マクロファージおよび PMA 処理 THP-1 細胞が共通のヒトマクロファージマーカーである CD68 を発現していることを確認した。PMA 処理 THP-1 細胞は、hCG 添加後 30 分でヒト胎盤絨毛マクロファージに類似した空胞化を形成し、3 時間後には元の形態に戻った。免疫細胞化学により、PMA 処理 THP-1 細胞は、hCG を細胞内に 1 分後に取り込むものの、構造が類似した LH や FSH は取り込まなかった。hCG 添加後 30 分の PMA 処理 THP-1 細胞は、免疫細胞化学で細胞質の空胞化とともに、LH/CG 受容体の発現が添加前と比較して低下していた。ウエスタンブロッティングでは、PMA 処理 THP-1 細胞は LH/CG-R $\Delta 9$ のサイズと一致する 60kDa の 1 本のバンドを発現し、その発現は hCG 投与後 30 分から 2 時間まで一過性に低下した。この低下は、LH や FSH の投与 30 分後にはみられなかった。

[考察] ヒトマクロファージは hCG を選択的に細胞内に取り込み、その後内因性の LH/CG-R $\Delta 9$ を用いて hCG をリソソームへ運搬し代謝する。このため、LH/CG-R $\Delta 9$ は消費され一過性に減少し、同時にヒト胎盤絨毛マクロファージに類似した特徴的な空胞化を呈すると考えられた。

[結論] ヒト胎盤絨毛マクロファージも同様に内因性の LH/CG-R $\Delta 9$ を介することで、母児間の hCG を制御していると考えられる。そして、ヒト胎盤絨毛マクロファージが呈する特徴的な空胞化は、妊娠中に母体 hCG の過度の暴露から胎児を守るという細胞特異的な機能と密接に関わっていることが示唆された。