

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16874

研究課題名（和文）父親抗原認識における樹状細胞の役割と妊娠免疫寛容の誘導

研究課題名（英文）The role of the dendritic cells in the paternal antigen recognition and induction of the feto-maternal tolerance

研究代表者

安田 一平（Yasuda, Ippei）

富山大学・学術研究部医学系・特命助教

研究者番号：80897538

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：着床前子宮DCsの免疫寛容誘導に関するさらなる解析のため、サブセット解析を行った。IDO陽性細胞はIL-10の産生などを介して、免疫寛容の誘導に関わる。Allo妊娠マウスDay3.5の子宮DCsの解析で、PD-L2の発現は認めるものの、IDO陽性のサブセットは認めなかった。今回の検討ではtolerogenic誘導DCサブセットとしての選択肢拡大には至らなかった。

着床前子宮DCsの動態は先行報告の通りであるが、同時期のTregsの動態も示すことで、より詳細な免疫寛容誘導を検証することとした。着床前子宮のTregsの動態もDCsと同様な変化を認め、DCs-T cells間の連動性を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠・出産年齢の高年齢化に伴い、不妊症・不育症の有病率は増加傾向にある。原因不明の着床不全に免疫学的機序が関わる可能性があり、その原因究明、治療薬の解明は不妊症・不育症の治療につながる可能性がある。近年、抗癌治療において、免疫チェックポイント阻害薬の適応拡大は顕著である。治療ターゲットとして、免疫機構は大いに注目されており、妊娠免疫における機構解明が求められている。妊娠中の免疫寛容の誘導における樹状細胞の役割はいまだに不明な部分が多く、その性状の詳細な解析により、免疫寛容の誘導メカニズムの一端が明らかになる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：For the further analysis about uterine dendritic cells (DCs) for induction of feto-maternal tolerance, DC subset analysis was performed. The IDO-positive cells induce immune tolerance through production of IL-10. Although PD-L2+ DCs were detected by analysis of uterus DCs of allogeneic pregnancy mouse Day3.5, those were not expressed IDO. This examination did not lead to the expansion of choice as the another tolerogenic DC subset.

We reported the dynamic changes of uterine DCs during pre-implantation. Additionally we performed more detailed analysis of regulatory cells (Tregs) during pre-implantation period. The change of Tregs during pre-implantation was similar to DCs, it was confirmed the interaction between DCs and Tregs.

研究分野：生殖免疫

キーワード：妊娠免疫寛容 樹状細胞 tolerogenic DCs 制御性T細胞 子宮

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

妊娠中の免疫において、樹状細胞(dendritic cells; DCs)は着床や胎盤形成に重要な役割を果たすだけでなく、T細胞の活性化を制御することで母児間の免疫寛容の誘導に寄与している。これまで我々は、性交後の一過性の炎症による子宮内 DCs の成熟化と着床前の子宮内 DCs の未熟樹状細胞の増加および免疫抑制能を有する PD-L2+ 成熟樹状細胞の出現といった DCs の性質変動について明らかにしてきた。原因不明の不育症や胎盤形成不全による妊娠高血圧腎症や子宮内胎児発育不全において、免疫不全による影響の有無についてはいまだ明らかな因果関係は示されていない。本研究の目的は、妊娠マウスにおける正常な妊娠免疫における DCs の役割とその異常(妊娠免疫における不全)によって誘導される病態を明らかにすること、得られる知見を基に、ヒト類似疾患の同定およびヒトにおける DCs 変化の検出を試みる。

### 2. 研究の目的

これまで知られていなかったマウス正常妊娠における DCs サブセットの性質変動を明らかにすることで、その中で DCs の異常が如何なる妊娠中の病態発症に関与するかを明らかにする。それにより、ヒトにおいて原因不明であった着床不全および不育症例の DCs の関与を明らかにする。更に、胎盤形成不全による PE (あるいは FGR との比較等により) における DCs の関与について動物モデルを用いて明らかにし、最終的にはヒト病態への関与、そのバイオマーカー探索、新規治療法の開発へと繋げていく。

### 3. 研究の方法

マウスにおける妊娠中の免疫寛容に重要な DCs サブセットの同定が重要である。それらのサブセット同定のため、Allo 妊娠マウス Day3.5 における子宮 DCs の解析を行った。同時期の Tregs の解析も行った。さらに、その重要な DCs サブセットを遺伝子解析することで、ヒト疾患の原因となりうる DCs サブセット同定に活用する。

### 4. 研究成果

#### (1) 着床前子宮の DCs の解析

着床前子宮 DCs の免疫寛容誘導に関するさらなる解析のため、サブセット解析に対して追加解析を行った。

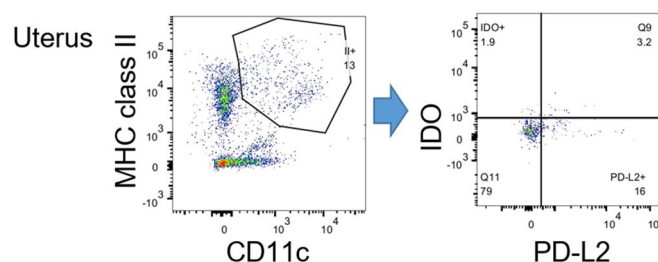


図1. 着床前子宮 DCs における IDO の発現

着床前子宮 DCs に PD-L2 の発現は認めるものの、IDO の発現は認めなかった。着床前子宮 DCs に対する免疫寛容誘導に関わるサブセットとしては、PD-L2+ DCs をターゲットとすることとした。

#### (2) 着床前子宮の Tregs の解析

着床前子宮 DCs の動態はすでに先行データで示してきた。同時期の Tregs の動態も示すことで、DCs - T cell 間での相互作用を検証することとした。

Tregs の割合は、Day1.5 に最大となり、経時的に減少する着床前子宮の DCs と同様な変化を示した。

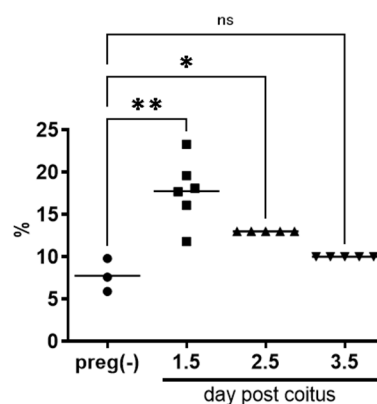


図2 . 着床前子宮の Tregs の割合

### (3) 着床前子宮のシングルセル解析

Allo妊娠マウスDay3.5における子宮DCsの細胞数は少なく、さらに我々が tolerogenic DCs と考える PD-L2 陽性 DCs はより少数となっている。再現性を伴った実験条件の確立を目的に検討を行ったが、single cell 解析に十分な実験条件の確立に至らなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------