

氏 名	佐久間 良子
学位の種類	博士 (栄養科学)
学位記番号	博栄甲第 0014 号
学位授与の日付	平成 25 年 3 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (課程博士)
研究科専攻	栄養科学研究科 栄養科学専攻
学位論文題目	Food allergens are transferred intact across the rat blood-placental barrier <i>in vivo</i> (食物性アレルゲンは妊娠ラットの血液胎盤関門を通過し、胎仔へ輸送される)
主論文公表雑誌	Medical Molecular Morphology
論文審査委員	(主査) 青峰 正裕 (副査) 藤田 守 (副査) 森山 耕成 (副査) 向坂 彰太郎 (福岡大学 医学部) (副査) 稲井 哲一朗 (福岡歯科大学 歯学部)

論文内容の要旨

妊娠中の母親が摂取した食物性アレルゲンが胎児に移行するか否か、またその通過経路の詳細について知る目的で、妊娠後期(19日目)のラット胎盤を用いて検索した。母体血中に非特異的高分子物質のトレーサーとして horseradish peroxidase (HRP)、代表的食物性アレルゲンとしてオボアルブミン (OVA) を投与し、それぞれ 1 時間経過後に胎盤を採取し、電子顕微鏡または共焦点レーザー顕微鏡を用いて形態学的に検索を行った。また、IgG のレセプターである neonatal Fc receptor (FcRn) の局在について免疫組織化学的に検索を行った。

妊娠後期ラットの胎盤は、円盤状の構造で、胎児側から羊膜、卵黄嚢、絨毛膜板、胎盤迷路部、栄養膜海綿層、基底脱落膜で構成されていた。母児間の物質交換の場となる胎盤迷路部には、母体と胎仔の血管は血液胎盤関門に隔てられ、複雑に入り組んだ構造が観察された。血液胎盤関門は母体側から順に、細胞性栄養膜細胞、合体性

栄養膜細胞 I、合胞体性栄養膜細胞 II、胎仔性結合組織、胎仔毛細血管内皮細胞から構成されていた。母体に経静脈的に投与した HRP は母体側の血液腔内、細胞性栄養膜細胞層と合胞体性栄養膜細胞 I の細胞間隙、合胞体性栄養膜細胞 I の小窩と小さな小胞内、合胞体性栄養膜細胞 II の大きな小胞内、合胞体性栄養膜細胞 II と胎仔毛細血管内皮細胞の細胞間隙および胎仔毛細血管内に観察された。また、経静脈的に投与した OVA は、母体側の血管内、血液胎盤関門の細胞層、および胎仔血管内に観察された。FcRn の検出結果、血液胎盤関門の母体側の細胞層に局在が見られた。

以上の結果より、妊娠後期ラットの胎盤関門は、母体血に含まれる分子量約 44 kDa の非特異的高分子物質や食物性アレルゲンを胎仔血側へ通過させる可能性が示唆された。また、合胞体性栄養膜細胞において、I と II では細胞内の膜系構造や FcRn の局在に差異が見られたことから、両者のエンドサイトーシス機構が異なることが考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究では、妊娠中の母親が摂取した食物性アレルゲンが胎児に移行するか否か、またその通過経路の詳細について知る目的で、妊娠後期（19 日目）のラット胎盤を用いて超微形態学的・免疫組織化学的に検索を行っている。

妊娠後期ラットの母体に経静脈的に投与した HRP は母体側の血液腔内、細胞性栄養膜細胞層と合胞体性栄養膜細胞 I の細胞間隙、合胞体性栄養膜細胞 I の小窩と小さな小胞内、合胞体性栄養膜細胞 II の大きな小胞内、合胞体性栄養膜細胞 II と胎仔毛細血管内皮細胞の細胞間隙および胎仔毛細血管内に観察された。また、経静脈的に投与した OVA は、母体側の血管内、血液胎盤関門の細胞層、および胎仔血管内に観察された。FcRn の検出結果、血液胎盤関門の母体側の細胞層に局在が見られた。

以上の結果より、妊娠後期ラットの胎盤関門は、母体血に含まれる分子量約 44 kDa の非特異的高分子物質や食物性アレルゲンを胎仔血側へ通過させる可能性が示唆された。また、合胞体性栄養膜細胞において、I と II では細胞内の膜系構造や FcRn の局在に差異が見られたことから、両者のエンドサイトーシス機構が異なり、レセプター介在トランスサイトーシスまたは液相トランスサイトーシスが行われているという新しい知見が得られた。

公開審査会では、論文の内容を適切に呈示し、質疑応答においてもほぼ的確に答えた。審査員合議のうえ、博士論文として適格であると判定した。

最終試験結果の要旨

学位論文の内容に対して専門的見地から、以下のような質問を行った。

- 1) 母体の **IgE** は胎児に移行するのか。
- 2) 今回用いたオブアルブミン以外のアレルゲンでも同様の結果が得られるのか。
- 3) 今回の研究結果に客観的な解析（統計解析）を加えたらどうか。
- 4) ヒトとラットで合胞体栄養膜層の数が異なる理由として考えられることは何か。
- 5) 経口的に摂取したオブアルブミンがダイレクトに体内を通過する原因として考えられることは何か。
- 6) **HRP** 実験のネガティブコントロールを行ったか。
- 7) 非特異的高分子物質やアレルゲンの取り込み経路について。
- 8) 血管関門は他にもあるか。
- 9) 脳血管関門と胎盤関門との違いについて。
- 10) 栄養膜合胞体細胞の **I** と **II** の違いについて。
- 11) 胎盤の種類と浸潤の分類（4種）について。
- 12) これまでに胎盤に関する報告はされているのか。
- 13) 今後、**IgG** と **FcRn**、**IgG** とオブアルブミン、**FcRn** とオブアルブミンの通過について、金コロイド粒子を用いた実験を加えたらどうか。
- 14) ヒトでは妊娠の日齢が増すと胎盤の構造が変化してくるという報告があるが、ラットでも同様なのか。
- 15) 合胞体栄養膜細胞 **I** では **FcRn** の陽性反応が認められたが、**II** では見られなかった理由についてどう考えるか。
- 16) 今後、今回の研究をどのように活用するつもりか。

専門分野から質問を行った結果、ほぼ的確な回答が得られたので、審査員合議の上、最終試験を合格と判定した。