

# 論文内容要旨

論文題目

短鎖脂肪酸の投与が Treg 細胞誘導を介した妊娠子宮における免疫寛容誘導に与える影響

責任講座： 産科婦人科学講座  
氏名： 高橋 杏子

## 【内容要旨】(1,200 字以内)

【背景】妊娠の成立には、半異物である胚に対して母体が免疫寛容状態であることが不可欠で、それには制御性 T 細胞 (Treg 細胞) の子宮内への誘導が重要な役割を果たすと考えられている。原因不明不妊症や流産患者の子宮内膜では Treg 細胞の減少や炎症性の Th17 細胞の増加が報告されているが、その原因や治療法は明らかではない。短鎖脂肪酸 (プロピオン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、酪酸ナトリウム) は腸内細菌により産生され、Treg 細胞の誘導を介して全身の免疫環境を調節することが知られている。しかしながら、短鎖脂肪酸の投与による、子宮での Treg 細胞分布への影響、妊娠への関与は明らかではない。そこで、短鎖脂肪酸の投与が妊娠時の子宮内の Treg 細胞や Th17 細胞の分布に影響を与えるか否か検討した。

【方法】c57BL/6 雌マウスを短鎖脂肪酸のプロピオン酸、酢酸、酪酸それぞれ単独投与群と Vehicle 投与群に分け飲用水に混合させて 2 週間経口投与を行った。また同時に、腸内細菌による影響を除くために 4 種混合の抗生物質を経口投与した。妊娠初期には子宮や子宮の流入領域リンパ節中の Treg 細胞分布が上昇することが知られており、それへの短鎖脂肪酸投与の影響を検討するため、排卵誘発後に DBA/2 雄マウスと交配させ、3.5 day post coitus に子宮、子宮の流入領域リンパ節、血液を採取した。子宮の流入領域リンパ節と血液中の Treg 細胞と Th17 細胞の分布をフローサイトメトリーにより解析した。また子宮中の T 細胞の発現はリアルタイム PCR にてマーカー発現量を解析し検討した。

【結果】短鎖脂肪酸の単独投与群それぞれと Vehicle 投与群を比較して、プロピオン酸群で子宮の流入領域リンパ節では Treg 細胞の割合が有意に高かった。酪酸群と酢酸群では Treg 細胞、Th17 細胞ともに差はなかった。血液中では、酢酸群で Vehicle 群と比較して Th17 細胞の割合が低下し、それに伴い Treg/Th17 比が有意に高かった。プロピオン酸群と酪酸群では、Treg 細胞、Th17 細胞ともに差はなかった。子宮については、プロピオン酸群と Vehicle 群で Treg 細胞の発現に差はみられなかった。

【結論】短鎖脂肪酸のうちプロピオン酸の投与は、妊娠時の子宮の流入領域リンパ節における Treg 細胞を増加させ、免疫寛容状態を誘導する可能性が示唆された。短鎖脂肪酸の投与が原因不明不妊症や流産患者の免疫状態を改善させ、新たな治療法となることが期待される。

令和 4 年 7 月 21 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名：高橋 杏子

論文題目：短鎖脂肪酸の投与が Treg 細胞誘導を介した妊娠子宮における免疫寛容誘導に与える影響

審査委員：主審査委員 浅尾 裕信



副審査委員 内藤 輝



副審査委員 石澤 賢一



審査終了日：令和 4 年 7 月 21 日

### 【 論文審査結果要旨 】

妊娠の成立には、雄が持つ抗原に対して免疫寛容が誘導されることが必須である。この免疫寛容の誘導に最も重要と考えられるのが制御性 T 細胞 (Treg) である。近年 Treg の誘導に腸内細菌叢が産生する酢酸、酪酸、プロピオン酸などの短鎖脂肪酸が重要な役割を担っていることが明らかとなってきた。申請者はこれら短鎖脂肪酸の経口投与が性交後 3.5 日の Treg 誘導にどのような影響を与えるのかを検討し以下の結果を得た。

1) 3 種類の短鎖脂肪酸を混合して与えても、子宮の所属リンパ節 (dLN) や血中の Treg に大きな影響を与えなかった。

2) 腸内細菌叢を除くために、予め抗生薬を投与した条件で、それぞれの短鎖脂肪酸の単独投与を行なった結果、酢酸と酪酸投与では Treg に明らかな変化は認めなかったが、プロピオン酸投与により、dLN での Treg の割合が有意に増加した。

3) 短鎖脂肪酸投与による dLN での Treg 増加について、Treg のサブグループを解析した結果、末梢誘導性 Treg (pTreg) ではなく、胸腺由来の Helios 陽性 Treg (tTreg) であることがわかった。

4) 短鎖脂肪酸投与による子宮での Treg の変化について、性交後 3.5 日では確認できなかった。審査会では、短鎖脂肪酸投与が性交後 3.5 日以降の dLN や子宮での Treg にどのような変化をもたらすのか、また、実際にマウスでの着床率が上昇するのかなど、確認しなければいけない点が多く指摘された。また、論文として書き方の不十分な点やデータの提示方法についても修正が求められた。

しかし、プロピオン酸の経口投与が dLN での tTreg を増加させることが示されたことから、原因不明の不妊症や流産における免疫寛容異常の治療法としての活用が期待され、今後さらなる研究をすすめて行くうえで重要な発見であると考えられた。以上から、本学位論文審査委員会は本研究論文を博士 (医学) の授与に値すると判定した。

(1, 200字以内)