



Title	Study on the pathological crosstalk between reproduction and immunity leading to abnormal urogenital phenotypes in autoimmune disease model mice [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	大谷, 祐紀
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第14542号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81650
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuki_Otani_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：大 谷 祐 紀

審査委員	主査	教授	滝	口	満	喜
	副査	教授	昆		泰	寛
	副査	教授	片	桐	成	二
	副査	准教授	市	居		修

学位論文題名

Study on the pathological crosstalk between reproduction and immunity leading to abnormal urogenital phenotypes in autoimmune disease model mice
(自己免疫疾患モデルマウスの尿生殖器異常を導く生殖－免疫病態連関)

哺乳類の生殖と免疫機能は密に連関し、両者の機能を相互に制御する。たとえば、女性では、40歳未満で生殖機能を失う早発閉経患者の約30%が全身性エリテマトーデス（SLE）や自己免疫性甲状腺炎（橋本病）等の自己免疫異常を呈する。男性では、化学物質や感染、外傷等による精巣内免疫抑制環境の破壊は、精上皮細胞死を特徴とする造精障害を導く。また、男性 SLE 患者の腎炎や皮膚炎は女性患者よりも重篤化する。

このような生殖－免疫連関の不均衡は現代のヒトと動物の共通事象であり、不妊症を代表とする生殖機能障害は、ヒトでは少子化社会、動物では種の絶滅を導き、生物多様性の維持を脅かし得る種横断的な課題となる。一方、動物福祉学的観点から、日本では半数以上の飼養犬猫が不妊化され、生産獣医療分野では人社会への安定した食糧供給のため、人為的な妊娠・泌乳状態を継続的に作出する。重要なことに、性腺を摘出したイヌでは甲状腺機能低下症や血小板減少症等の免疫関連疾患罹患率が増加する。これらの証拠は、生殖－免疫連関の変化に起因する双方向性の病態形成を示唆するが、その機序は不明である。そこで本研究は、生殖および免疫機能病態モデルの表現型を詳細に解析し、当該連関における相互制御機構とその変化に起因する病態形成メカニズムの解明を目的とした。

第一章では、自己免疫疾患モデル MRL/MpJ-*Fas*^{lpr/lpr} マウスの雌性生殖機能を経時的に観察し、自己免疫異常と卵巣形態機能の関連について考察した。その結果、自己免疫疾患発症に伴い、発情周期の異常、卵巣への顕著な免疫細胞浸潤、原始卵胞を含む卵胞数および黄体数の有意な減少がみられた。

第二章では、雄の自己免疫疾患モデル BXSB/MpJ-*Yaa* マウスの精巣を解析し、自己免疫異常が精巣特異的な免疫環境に与える影響とそのメカニズムについて考察した。本マウスでは、全身自己免疫異常を呈する一方、精巣内の免疫細胞数や炎症関連分子の発現量は変化しなかった。組織学的に、精母細胞アポトーシス数は健常群よりも精上皮ステージ XII で有意に増加した。精細管内では residual body 数の増加とセルトリ細胞数の減少がみられた。以上より、マウス生殖－免疫連関において、全身性自己免疫疾患は雌性および雄性生殖機能を障害するが、雌ではより直接的な、雄ではより間接的な関与によるものと考えられた。

第三章では、精巣摘出を施した BXSB/MpJ-*Yaa* の表現型および病態形成機序について探索し、アンドロゲンが自己免疫疾患および関連病態形成に与える影響を考察した。その結果、精巣摘出群は擬手術群よりも早期に自己免疫疾患を発症したが、病態後期の重篤度は変化しなかった。また、病態後期における糸球体硬化病変は、精巣摘出群で擬手術群よりも有意に軽度であった。重要なことに、アンドロゲン受容体は糸球体包外壁の上皮細胞（PEC）の核内に局在し、総 PEC 数および活性化 PEC 数は精巣摘出群で有意に減少した。以上より、アンドロゲンは BXSB/MpJ-*Yaa* の糸球体硬化病変を増悪させ、その病理形成には PEC が関与すると考えられた。

結論として、本研究によって、生殖機能と免疫機能は密に関連し、両者を相互に制御することが明らかとなった。一方、解析した疾患モデルマウスの表現型形成には生殖－免疫連関の不均衡に加え、遺伝的素因の関与が疑われた。獣医療においても、動物種、血統または品種特異的な遺伝的多型が疾患発症の一因となることが知られており、生殖－免疫連関の不均衡を評価し診断・治療に応用できれば汎動物学的にも意義深い。以上、本研究は哺乳類の生殖－免疫連関における新たな基礎知見の提供を通じ、動物とヒトの免疫異常、生殖機能障害およびそれらの病態連関の解明に寄与するものである。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 大谷祐紀 氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。

(1,645 文字)