

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	竹山 龍
論文担当者	主 査 黒田 悦史
	副 査 石戸 聡
	副 査 竹島 泰弘
学位論文名	Co-expression of NKp46 with activating or inhibitory receptors on, and cytokine production by, uterine endometrial NK cells in recurrent pregnancy loss
	(不育症における子宮内膜 NK 細胞上の NKp46 と活性化または抑制性受容体の共発現およびサイトカイン産生)
論文審査の結果の要旨 妊娠の成立および維持において免疫細胞である NK 細胞が重要な役割を演じていると考えられており、これまで研究から活性化受容体の 1 つである NKp46 の発現低下が不妊症や不育症に深く関与することを認めている。しかしながら他の受容体の発現やサイトカインの関与については明らかになっていない。本研究では子宮 NK 細胞における NKp46 発現と他の活性化および抑制性受容体の発現、さらにはサイトカイン産生との関連について検討した。 不育症患者 39 例を対象とした。子宮内膜組織を採取し分散することにより子宮 NK 細胞を含む細胞浮遊液を作成し、NK 細胞の表面抗原 (CD16、CD56、NKp46、CD158a、NKG2A、NKG2C、NKG2D) の発現および PMA とイオノマイシン刺激によるサイトカイン (IFN-γ、TNF-α、IL-4、IL-10) 産生についてフローサイトメトリー法にて評価した。以前の研究成果に従い NK 細胞を CD16+/CD56dim の割合により高リスク群 (CD16+/CD56dim >18%、22 例) および低リスク群 (CD16+/CD56dim $\leq$18%、17 例) に分類した。それぞれの群において表面抗原を解析したところ、CD56+/NKp46+/CD16-細胞および CD56+/NKp46+/NKG2C-細胞は高リスク群で有意に減少していた。またサイトカイン産生については TNF-α 産生細胞が高リスク群で有意に増加しており、一方で IL-4 産生および IL-10 産生細胞は高リスク群で有意に低下していた。Type I サイトカイン (IFN-γ、TNF-α) を産生する NK1 細胞と Type II サイトカイン (IL-4、IL-10) を産生する NK2 細胞の比である NK1/NK2 比については高リスク群で高値であった。 高リスク群では CD16 や NKG2C などの活性化受容体を発現しない細胞が低下しており、NK1 細胞の増加が認められた。このような現象が不育症における NK 細胞の NKp46 発現低下のメカニズムに関与する可能性が示唆された。本研究は不育症における子宮 NK 細胞異常の一端を明らかにしたものであり、不育症の病態の理解と治療への応用という点において臨床的に意義がある研究である。したがって、本研究は学位論文に値すると判断した。	