

学 位 論 文 要 旨

研究題目 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)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻

器官・代謝制御系

産科学婦人科学 (指導教授 柴原 浩章)

氏 名 竹山 龍

【目的】NK 細胞は分泌期から妊娠初期の子宮内に存在し、妊娠成立・維持に重要な役割を果たしていると考えられる。NK 細胞の活性化受容体の 1 つである NKp46 は細胞傷害性およびサイトカイン産生に関与すること知られおり、これまで我々は不妊症や不育症における NKp46 発現低下を報告してきた。今回、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共発現および NK 細胞サイトカイン産生との関連の詳細を明らかにする事を目的に検討を行った。

【方法】当科を受診した不育症患者 (n=39) より本学倫理審査委員会および患者への説明と同意のもと子宮内膜組織を採取した。子宮内膜組織は物理的に単細胞レベルまで粉碎し NK 細胞富浮遊液を作成のうえ子宮内膜 NK 細胞表面抗原 (CD16、CD56、NKp46、CD158a、NKG2A、NKG2C、NKG2D) 発現および PMA、イオノマイシンによる細胞刺激後に NK 細胞のサイトカイン (IFN- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-10) 産生をフローサイトメトリーで測定した。NK 細胞は、細胞傷害性 NK 細胞である CD16+/CD56dim 細胞の割合により高リスク群 (n=22) と低リスク群 (n=17) の 2 群に分類した。両群間の NK 細胞表面抗原発現およびサイトカイン産生は Mann-Whitney U 検定を用いて $p<0.05$ を有意であるとした。

【結果】CD56+/NKp46+/CD16-細胞 ($p<0.05$)、CD56+/NKp46+/NKG2C-細胞 ($p<0.05$) は高リスク群で有意に減少した。また TNF- α 産生性 NK 細胞 ($p<0.05$) は抗リスク群で有意に増加し、IL-4 産生性 ($p<0.05$)、および IL-10 産生性 NK 細胞 ($p<0.05$) は高リスク群で有意に低下した。さらに NK1/NK2 比は高リスク群で有意に高値であった ($p<0.05$)。

【結論】NKp46+NK 細胞には活性化および抑制性受容体を共発現するものが存在し、その発現により NK 細胞サイトカイン産生が異なることが示唆された。また高リスク群で NKp46+細胞における活性化受容体 (CD16、NKG2C) を発現しない細胞の割合が低く、さらには NK 細胞のタイプ 1 シフトが示された。これは細胞傷害性の低い NKp46 発現が減少することにより、不育症が誘導されることを示している可能性があると思われた。