

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	麦 楚嫻
論文担当者	主 査 黒田 悦史
	副 査 竹島 泰弘
	副 査 石戸 聡
学位論文名	NK cells that differ in expression of Nkp46 might play different roles in endometrium
	子宮 NK 細胞の機能は Nkp46 の発現の程度によって異なる
論文審査の結果の要旨 NK 細胞はその細胞表面マーカーである Nkp46 の発現レベルにより Nkp46^{dim}NK 細胞と Nkp46^{bright}NK 細胞に分類される。本研究では妊娠の成立および維持における子宮 NK 細胞の役割について、Nkp46 の発現強度およびサイトカイン産生に着目し解析を行った。 反復着床不全あるいは不育症の患者より子宮内膜を採取し、子宮内膜単細胞浮遊液を作成した。細胞浮遊液中の NK 細胞について Nkp46 の発現強度と種々の NK 細胞受容体の発現、および細胞内サイトカインをフローサイトメトリー法にて測定した。その後 1 年間の経過観察を行い、妊娠が成立した妊娠成立群と成立しなかった妊娠不成立群とに分類し、子宮 NK 細胞の Nkp46 発現が妊娠成績に関与するか否かを評価した。 妊娠不成立群では Nkp46^{dim}NK 細胞が有意に増加し、一方で Nkp46^{bright}NK 細胞は有意に低下した。Nkp46^{dim}NK 細胞は CD16⁺/CD56^{dim}NK 細胞と正の相関を示し、Nkp46^{bright}NK 細胞は CD16⁻/CD56^{bright}NK 細胞と正の相関性を示した。CD16⁺/Nkp46^{dim}NK 細胞は IFN-γ と TNF-α 産生 NK 細胞と正の相関を示し、CD16⁻/Nkp46^{bright}NK 細胞は TGF-β 1 産生 NK 細胞と正の相関を示した。また、Nkp46^{bright}NK 細胞はサイトカイン産生 NK 細胞と正の相関を示し、さらに CD16⁻/Nkp46^{bright}NK 細胞は TGF-β 1 産生 NK 細胞と相関することから、妊娠不成立群における CD16⁻/Nkp46^{bright}NK 細胞の減少は TGF-β 1 産生の減少を示していると考えられ、TGF-β 1 が胎児の着床を調節し流産を防ぐ役割を果たしている可能性が示唆された。 以上の結果より子宮 NK 細胞の表面マーカーである Nkp46 を高発現する Nkp46^{bright}NK 細胞が生殖異常の改善に重要である可能性が示され、そのメカニズムとして Nkp46^{bright}NK 細胞が産生する TGF-β 1 が重要であることが示唆された。本研究は Nkp46^{bright}NK 細胞とそれが産生するサイトカインが妊娠の不成立などの生殖異常の予測のみならず、病態の改善にも関与することを示唆しており、臨床的にも意義がある研究であることから、学位論文に値すると判断した。	