

学 位 論 文 要 旨

研究題目 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)

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 麦楚娴

【研究目的】NK 細胞に発現する Natural Cytotoxicity Receptor (NCR) の一つである NKp46 は細胞傷害性およびサイトカイン産生に関与すると考えられる。NKp46 陽性 NK 細胞は、蛍光強度によって、NKp46^{dim}細胞と NKp46^{bright}細胞とに分類することが出来る。本研究では NKp46 の生殖に与える影響に着目し、子宮内膜 NK 細胞における NKp46 発現強度あるいは NK 細胞産生サイトカインから NK 細胞の妊娠の成立と維持における機能発現と機能分担を明らかにすることを目的に以下の検討を行った。

【研究方法】反復着床不全(良好な胚を 4 個以上あるいは 3 回以上移植しても妊娠しない場合)あるいは不育症(妊娠はするが、2 回以上の流産を繰り返して子供を持っていない場合)患者より採取した子宮内膜を物理的に粉碎し、子宮内膜単細胞浮遊液 (リンパ球濃度: 5~10x10⁶/mL) を作成した。NK 細胞における NKp46 発現強度と活性性 (CD16、NKG2A、NKG2D) 及び抑制性 (NKG2A、CD158a) 受容体との共発現および NK 細胞における NKp46 発現強度と NK 細胞の細胞内サイトカイン (IL-4, IL-10, TNF- α , TGF- β 1, IFN- γ) をモノクローナル抗体を用いて染色し、flowcytometry にて測定した。その後、一年間経過観察のうえ、妊娠が成立した妊娠成立群と妊娠が成立しなかった妊娠不成立群とに分類し、子宮 NK 細胞の振る舞いを検討した。

【結果】妊娠不成立群で CD16⁻/CD56^{bright}NK 細胞は有意に低下 ($p<0.05$)、また NKp46^{dim}NK 細胞は有意に増加 ($p<0.05$) し、NKp46^{bright}NK 細胞は有意に低下 ($p<0.01$) した。NKp46^{dim}NK 細胞は、CD16⁺/CD56^{dim}NK 細胞と、NKp46^{bright}NK 細胞は、CD16⁻/CD56^{bright}NK 細胞と有意な正の相関を認めた (それぞれ $p<0.001$)。CD16⁺/NKp46^{dim}NK 細胞は、IFN- γ と TNF- α 産生 NK 細胞と正の相関を認め (それぞれ $p<0.05$)、CD16⁻/NKp46^{bright}NK 細胞は、TGF- β 1 産生 NK 細胞と正の相関を認めた ($p<0.05$)。

【考察】サイトカイン産生性の CD16⁻/CD56^{bright}NK 細胞が妊娠不成立群で有意に低下し、さらに NKp46^{bright}NK 細胞と有意な正の相関を認めた。すなわちこれまで我々が報告してきた生殖異常での NKp46 の低下は NKp46^{bright}NK 細胞の低下であり、さらにこれはサイトカイン産生性の NK 細胞の低下を示しているものと思われた。さらに細胞傷害性の NKp46^{dim}NK 細胞は妊娠不成立群で増加しており、これらは TNF- α 産生性、IFN- γ 産生性 NK 細胞の増加、TGF- β 産生性 NK 細胞の低下と関連している事が示唆された。これらが妊娠の不成立などの生殖異常に関与しているものと思われた。

【結語】NKp46 受容体は蛍光強度によって、生殖に異なる役割を果たすと思われた。NKp46^{bright}NK 細胞は、サイトカイン産生に関与し、NKp46^{dim}NK 細胞は、細胞傷害性に関与することが示唆された。