

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Co-expression of activating and inhibitory receptors on peritoneal fluid NK cells in women with endometriosis

(子宮内膜症女性における腹水 NK 細胞の活性化受容体および抑制受容体の共発現)

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 佐伯 信一郎

【研究目的】深部子宮内膜症は、高度の月経痛や慢性骨盤痛の原因となり診断および治療が困難な疾患である。子宮内膜症における深部病変と腹膜病変では病態の首座が異なるとされている。これまで我々は、子宮内膜症患者において腹水中 NK 細胞の活性化受容体 Natural Cytotoxicity Receptor (NCR) のひとつである Nkp46 発現が低下していることを報告した。本研究では子宮内膜症における深部病変、腹膜病変と腹水中 NK 細胞 (pfNK 細胞) との関連と、子宮内膜症における pfNK 細胞関与の詳細を明らかにすることを目的とした。

【研究方法】当院における子宮内膜症手術患者 (内膜症群、n=32)、子宮内膜症のない良性疾患手術患者 (対照群、n=30) を対象とした。腹腔鏡所見に基づき子宮内膜症病変を腹膜病変群と深部病変群に分類した。手術時に腹腔内の全ての操作の前に腹水を採取し、pfNK 細胞 (CD56^{dim}細胞) における活性化受容体 (CD16、Nkp46、NKG2C、NKG2D)、抑制性受容体 (CD158a、NKG2A)、サイトカイン (TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-10、TGF- β) につき、6 カラーフローサイトメトリーで測定し子宮内膜症の有無および子宮内膜症における深部病変と腹膜病変での差異を検討した。

【結果】CD56^{dim}/Nkp46⁺ pfNK 細胞は、内膜症群で対照群と比較して有意に低下した。 ($p < 0.05$)。さらに、NKG2C⁺/Nkp46⁺ pfNK 細胞は、内膜症群で対照群と比較して有意に低下した。 ($p < 0.05$) 一方、Nkp46⁺/NKG2D⁺ pfNK 細胞が内膜症群で対照群と比較して有意に増加した ($p < 0.05$)。子宮内膜症群を深部病変群、腹膜病変群に分けると、腹膜病変群の CD16⁺/Nkp46⁺ pfNK 細胞は深部病変群に比べ有意に低下を認め ($p < 0.01$)、さらに対照群と比較しても有意に低下を認めた ($p < 0.01$)。一方、Nkp46⁺/NKG2D⁺ pfNK 細胞は、対照群に比べ腹膜病変群で有意に増加を認めた ($p < 0.05$)。pfNK 細胞における Nkp46 と CD158a および NKG2A との共発現については 2 群間および 3 群間で差を認めなかった。また、pfNK 細胞によるサイトカイン産生は、内膜症群で IFN- γ 産生 pfNK 細胞が対照群と比較して有意に増加した ($p < 0.01$)。IFN- γ 産生 CD56^{dim} pfNK 細胞は対照群と比べ腹膜病変群で有意に高値であった ($p < 0.01$)。深部病変群については差を認めなかった。また、CD56^{dim}/Nkp46⁺ pfNK 細胞の割合は TNF- α /IFN- γ 産生 CD56^{bright} pfNK 細胞と、有意な負の相関を示し、 ($\rho = -0.439, p < 0.01$)、IFN- γ 産生 CD56^{bright} pfNK 細胞 ($\rho = -0.409, p < 0.01$) と、TNF- α 産生 CD56^{bright} pfNK 細胞 ($\rho = -0.428, p < 0.01$) と同様に有意な負の相関を示した。

【考察】子宮内膜症では Nkp46 と共発現する活性化受容体と抑制性受容体の変化と pfNK 細胞の細胞傷害性の変化に関連を認めた。更に、内膜症群では IFN- γ 産生 pfNK 細胞が有意に増加し、pfNK 細胞上の Nkp46 発現とタイプ 1 サイトカイン (IFN- γ 、TNF- α) 産生の間に有意な負の相関を認めた。これらの結果から、子宮内膜症における pfNK 細胞の細胞傷害性は、Nkp46 および Nkp46 と共発現する活性化受容体の変化と関連しているものと思われる。細胞傷害性の低下した pfNK 細胞は腹腔内の子宮内膜細胞を排除せず、TNF- α と IFN- γ の産生をしているものと思われる。

【結語】pfNK 細胞は NKG2C、NKG2D と Nkp46 受容体の発現強度の違いにより、細胞傷害性が異なりサイトカイン産生の異常へと関連している可能性が考えられた。