

概 要

平成 26 年度(第 19 回)
弘前大学医学部学術賞
特別賞受賞研究課題

妊娠の成立と維持における NK 細胞の機能分担と機能発現

(Natural killer cells and their roles in pregnancy)

弘前大学医学部附属病院産科婦人科
福 井 淳 史

厚生労働省の人口動態統計によると、2012年の平均初婚年齢は29.2歳、第一子出産年齢は30.3歳であり、1980年と比較するといずれも約4歳年齢が上昇している。このように晩婚化・晩産化が進む我が国において、受精から分娩に至るいわゆる妊娠機構の解明は極めて重要な領域となって来ている。不妊治療の一つである体外受精・胚移植（IVF-ET）大国である本邦では一年間で32万件を超える IVF-ET が行われており、現在27人に1人が IVF-ET により出生している（日本産科婦人科学会・2012年）。しかし晩婚化・晩産化の影響は IVF-ET 施行年齢にも現れており、2014年に当院で IVF-ET を施行した患者は半数以上が40代である。

さて受精卵の着床とその後の生育の場となる子宮内膜には精妙な免疫機能の調整機構が介在し、胎芽の拒絶を阻止しその発育を保証している。細胞傷害性リンパ球の一種である Natural Killer（NK）細胞末梢血ばかりか子宮内膜・脱落膜にも存在し、妊娠の成立や維持に関与することが知られるようになって来た。我々は妊娠の成立と維持に関する子宮内膜 NK 細胞の機能解析を行い、世界に先駆けてその重要性を明らかにして来た。

NK 細胞はその表面抗原から CD56^{dim}細胞と CD56^{bright}細胞とに分類することができる。末梢血 NK 細胞の主構成成分である CD56^{dim}細胞は主として細胞傷害性に働き、子宮 NK 細胞（uNK 細胞）の主構成成分である CD56^{bright}細胞は主としてサイトカイン産生に働く。我々はこれらの細胞の構成比率の変化により不妊や流産を引き起こしていることを示した¹。さて精液は精子と精漿に分類することができる。精漿は着床を促進するということや精漿を腔内に注入するとその後に施行する IVF-ET の成績が向上することなどが報告されており、精漿は女性生殖器の免疫状態の影響をもつ外因性の物質であると考えられる。我々も排卵前に避妊のない性交が行われると、性交がない場合や排卵後に性交が行われた場合に比して、子宮内の CD16⁺/CD56^{bright}細胞（サイトカイン産生細胞）が増加し、CD16⁺/CD56^{dim}細胞（細胞傷害性の強い細胞）が減少することを示した²。また夫が膿精液症である場合、子宮内に CD16⁺/CD56^{dim}細胞が増加し、細胞傷害性が増すことも明らかにし、妊娠の成立に関する精漿の働きの一端を示した。

NK 細胞では標的細胞を認識し細胞障害性を惹起するための Natural Cytotoxicity Receptor（NCR）と呼ばれる特異的な受容体の発現の意義が指摘されてきている。我々は NCR である NKp46 発現が不育症患者・着床不全患者の子宮内膜および末梢血、不育症既往のある妊娠女性、妊娠高血圧症候群を発症した女性で低下していることを示し、妊娠の成立や維持に NCR 発現が関与していることを示した³。また NK 細胞が産生するサイトカイン（IFN- γ や TNF- α ）が不育症患者で妊娠前から増加していること、すなわち産生サイトカインのタイプ1シフトを起こしていることを示した⁴。また、不育症患者では IFN- γ 産生 NK 細胞が低下しており、IFN- γ が着床に関与していることも示した⁴。NKp46 は NK 細胞の細胞傷害性

のみならずサイトカイン産生能とも関連していると考えられている。我々はNKp46陽性NK細胞のうち、CD56⁺/NKp46^{bright}細胞が主たるサイトカイン産生細胞であることを示し、さらに正常妊孕能をもつ女性ではNK細胞におけるNKp46発現とNK細胞産生サイトカインが相関すること、さらにこれらの相関が不育症患者では消失することを明らかにした。近年、NKp46を発現する新しいNK細胞の存在が明らかとなった。この細胞はIL-22を産生し、NK22細胞と呼ばれる。NK22細胞は子宮内にも存在することが示されているもののその機能の詳細は明らかではない。そこで不育症患者と原因不明不妊症患者における子宮内膜および末梢血NK22細胞発現を検討した。NK22細胞は不育症患者において原因不明不妊患者に比して有意に高値で有り、さらにNK22細胞はIFN- γ 産生およびTNF- α 産生NK細胞と有意な負の相関を認めた。またNK22細胞はNKp46発現とも有意な負の相関を認めた。先にも示したとおり不育症などの生殖異常ではNKp46が低下している。その結果NK22細胞が増加し、NK細胞によるIFN- γ 産生やTNF- α 産生が低下することが考えられた。すなわちNK22細胞は、不育症患者で起こっているNK細胞のタイプ1シフトを是正する制御因子として働く可能性が示唆された⁵。

さてこれらのNK細胞異常を持った不育症は治療可能なのであろうか？原因不明の不育症に対して、これまで γ グロブリン（IVIG）療法が行われてきた。 γ グロブリンはタイプ1サイトカインに作用し、NK細胞活性を抑制させ、妊娠の維持、流産阻止に働くと考えられている。しかしながら、最近の報告では、原因不明不育症に対する γ グロブリン療法はあまり有効であるとは言えない。そこでNK細胞異常を有する不育症に適応を限定し、妊娠成立後 γ グロブリン投与を行い、その効果を検討した。 γ グロブリンはその半減期（4週間）を考慮し、妊娠継続中、NK細胞活性高値が続く場合、周期的に4週毎に15 gを投与した。 γ グロブリン投与（n=23）により、NK細胞活性は治療前に比して、投与後、有意に低下するものの、投与4週後には再びNK細胞の再上昇が認められ、 γ グロブリンの周期的投与が確実に有効性を示していることが確認された。本投与法によりNK細胞活性は正常範囲を維持することが可能となり、児の染色体異常により流産となった4例を除くと16/19（84.2%）で生児獲得できた。

妊娠の成立・維持にNK細胞の異常が関わるであろうことについては既に多くの報告が行われその意義は確立したと考えられるがその詳細は明らかであるとは言えない。本研究は妊娠の成立・維持における免疫担当細胞、特にNK細胞の関わり的一端を示したものである。妊娠の維持機構はまだ未解明の部分が多く、免疫が関与していると思われる不妊症患者や不育症患者は数多く存在する。少子化対策が強くうたわれている今、本研究はこれらの方達に大きな福音を与える可能性を持つものである。

- 1) Fukui A, Saito Y et al. Natural killer cell subpopulations and cytotoxicity for infertile patients undergoing in vitro fertilization. *Am J Reprod Immunol* 1999;41:413-422.
- 2) Kimura H, Fukui A et al. Timed sexual intercourse facilitates the recruitment of uterine CD56(bright) natural killer cells in women with infertility. *Am J Reprod Immunol* 2009;62:118-124.
- 3) Fukui A, Mizunuma H et al. Uterine and circulating natural killer cells and their roles in women with recurrent pregnancy loss, implantation failure and preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2011;90:105-110.
- 4) Fukui A, Kwak-Kim J et al. Intracellular cytokine expression of peripheral blood natural killer cell subsets in women with recurrent spontaneous abortions and implantation failures. *Fertil Steril* 2008;89:157-165.
- 5) Kamo M, Fukui A et al. NK22 Cells in the Uterine Mid-Secretory Endometrium and Peripheral Blood of Women with Recurrent Pregnancy Loss and Unexplained Infertility. *Am J Reprod Immunol* 2015.