

第152回 弘前医学会例会

〔日時：平成27年1月23日(金) 13:00～
場所：弘前大学医学部コミュニケーションセンター〕

例 会 講 座

「子宮内膜症におけるNK細胞の機能発現異常とその対策」

弘前大学医学部附属病院 産科婦人科 講師
福 井 淳 史

【緒言】 子宮内膜症患者では、腹腔内に存在する免疫担当細胞のひとつである Natural Killer (NK) 細胞の機能が低下している、すなわちNK細胞の細胞傷害性が低下しているという報告がある一方、末梢血リンパ球中のNK細胞の割合が高くなる、すなわち細胞傷害性をもつ細胞が増加するという報告もあり、NK細胞の子宮内膜症への関与については不明な点も少なくない。NK細胞は末梢血のみならず、子宮内膜あるいは腹水中にも存在し、特に子宮内膜のNK細胞細胞の異常は、不育症あるいは着床不全といった生殖異常の病態に関与していると考えられている。NK細胞は、その表面抗原の発現形式により種々のものが存在するが、子宮内膜症の発症、病巣の進展におけるNK細胞の機能分担と機能発現については明らかではない。また、子宮内膜症に対する治療薬に低用量エストロゲンプロゲステン(LEP)製剤がある。LEP製剤投与によってNK細胞活性は減少するという報告があるが、NK細胞に関していえば、子宮内膜症の治療としては矛盾した状態と考えられる。そこで手術を施行した子宮内膜症患者の腹水中のNK細胞の Natural Cytotoxicity Receptor (NCR) 発現およびサイトカイン産生を分析し、子宮内膜症発症と進展におけるNK細胞の関与を明らかにするとともに、術前LEP製剤投与の有無によるそれらに違いを明らかにすることを目的として以下の検討を行った。

【対象と方法】 対象は重症子宮内膜症手術患者（子宮内膜症 R-ASRM III期およびIV期、重症子宮内膜症群、n=34）、軽症子宮内膜症患者（子宮内膜症 R-ASRM I期およびII期、軽症子宮内膜症群、n=9）および子宮内膜症を持たない良性疾患手術患者（コントロール群、n=52）である。当院倫理委員会の許可と患者への説明と同意のもと、手術時に末梢血および腹水を採取し、NK細胞サブポピュレーション(CD16, CD56)、NK細胞(CD56細胞)におけるNCR(NKp46, NKp44, NKp30)発現およびNK細胞のサイトカイン(IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-10, GM-CSF, TGF- β)産生につきマルチカラーフローサイトメトリーを用いて測定し、1)子宮内膜症の有無あるいは子宮内膜症の程度による差異を検討した。2)さらに術後重症子宮内膜症(子宮内膜症 R-ASRM 分類III期あるいはIV期)と診断された31例のうち、LEP製剤による術前薬物治療を行っていた群をLEP群(n=10)、薬物治療を行っていなかった群を未治療群(n=21)として、両群の違いを同様に検討した。各群間のNK細胞表面抗原およびサイトカイン産生の違いの検定にはKruskal-Wallis検定あるいはMann-Whitney U検定を用いた。

【成績】 1)重症子宮内膜症群(子宮内膜症 R-ASRM III, IV期)の腹水中のCD56⁺/NKp46⁺細胞はコントロール群に比して有意に低値であった(p<0.05)。またCD56⁺/NKp46⁺細胞と子宮内膜症重症度スコア(R-ASRMスコア)との間には有意な負の相関を認めた(r²=0.319, p<0.05)。重症内膜症群の腹水中CD56⁺/TNF- α ⁺細胞およびCD56⁺/IFN- γ ⁺細胞はコントロール群に比して有意に高値であった(いずれ

も $p < 0.05$)。末梢血における検討ではNK細胞におけるNCR発現およびNK細胞によるサイトカイン産生とも両群間に差を認めなかった。2)重症内膜症群における術前LEP製剤投与の有無による検討では、腹水中 $CD56^+/NKp46^+$ 細胞が未治療群でコントロール群に比して有意に低下して ($p < 0.01$) おり、LEP製剤投与により $CD56^+/NKp46^+$ 細胞の低下が改善する傾向を認めた。また腹水中 $CD56^+/TNF-\alpha^+$ 細胞および $CD56^+/IFN-\gamma^+$ 細胞は未治療群でコントロール群に比して高値であり、LEP製剤投与によりこれらのサイトカイン産生が低下する傾向を認めた。

【結論】 子宮内膜症患者において、腹水中のNKp46発現が減少し、NK細胞のTNF- α 産生およびIFN- γ 産生が増加していると考えられた。すなわち、重症子宮内膜症腹腔内ではNKp46が低下することによる細胞傷害性の低下とともに、TNF- α あるいはIFN- γ による血管新生および増殖がおり子宮内膜症が進展する可能性が示唆された。また子宮内膜症におけるこれらのNK細胞NCR発現異常とサイトカイン産生異常は、LEP製剤投与により正常化する可能性が示唆された。