

## 論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	成育科学領域生殖機能病態学教育研究分野 氏名 鴨井舞衣
指導教授氏名	水沼 英樹
論文審査担当者	主 査 中根明夫 副 査 福田眞作 副 査 大山 力
(論文題目)	
NK22 cells in the uterine mid-secretory endometrium and peripheral blood of women with recurrent pregnancy loss and unexplained infertility (不育症患者および原因不明不妊女性における黄体中期子宮内膜と末梢血 NK22 細胞に関する検討)	
(論文審査の要旨)	
<p>不育症の多くはリスク因子不明不育症と診断される。近年、NK 細胞の異常が不妊や流産を引き起こすことが報告されている。当該研究室は、不妊症・不育症の病態に NKp46<sup>+</sup>NK 細胞の発現異常やサイトカイン産生異常が関与することを報告してきた。最近、IL-22 産生性 NKp46<sup>+</sup>NK 細胞 (NK22 細胞) が各部位の粘膜関連リンパ球組織に存在し粘膜上皮細胞の恒常性維持に重要である一方、さまざまな慢性炎症や自己免疫疾患への関与が報告されている。しかし、生殖領域における知見が乏しい。本研究では、NK22 細胞の生殖における機能を検討している。</p> <p>対象として、2012-2014 年に本学医学部附属病院産科婦人科通院中の 2 回以上の流産歴をもつ症例 (不育症群) 43 例及び原因不明不妊症症例 (原因不明不妊症) 38 例から本学医学研究科倫理委員会と患者の同意のもと、非妊時黄体中期に末梢血及び子宮内膜を採取した。末梢血からは単核球、子宮内膜から細胞浮遊液を調製し、NK 細胞表面抗原と IL-23 ないし PMA/Ionomycin 刺激後の細胞内サイトカインをフローサイトメトリーで測定した。統計解析は、必要に応じ Mann-Whitney U 検定ないし Pearson 積率相関分析を用いた。</p> <p>患者背景については、年齢及び body mass index に差がなかったが、妊娠回数、分娩回数、流産回数は不育症群で有意に多かった。末梢血 NK 細胞では IL-22<sup>+</sup>細胞が両群で差がなかったが、子宮内膜では CD56<sup>+</sup>/IL22<sup>+</sup>細胞、CD56<sup>dim</sup>/IL-22<sup>+</sup>細胞は原因不明不妊症群に比べ不育症群で有意に高値を示した。一方、細胞内サイトカインにおいて、不育症群では末梢血 CD56<sup>bright</sup>/IL-22<sup>+</sup>細胞、子宮内膜細胞では CD56<sup>bright</sup>/IL-22<sup>+</sup>細胞と IFN-<math>\gamma</math>・TNF-<math>\alpha</math>の間で負の相関が認められた。しかし、これらの相関は原因不明不妊症群では認められなかった。さらに、末梢血 CD56<sup>bright</sup>/IL-22<sup>+</sup>細胞と NKp46<sup>+</sup>NK 細胞間で負の相関がみられた。</p> <p>本研究では、不育症患者では黄体中期の子宮内膜の NK22 細胞の割合が原因不明不妊症患者に比べ有意に高いことを初めて報告している。不育症患者では NK22 細胞と NK 細胞による IFN-<math>\gamma</math>及び TNF-<math>\alpha</math>産生と負の相関を示すこと、NKp46 細胞減少により IFN-<math>\gamma</math>及び TNF-<math>\alpha</math>産生が増加し流産を惹起する可能性があることから、不育症では、NK 細胞及び NK22 細胞を介したサイトカイン産生異常を是正する制御的な役割の存在を示唆している。本研究は、不育症における NK 細胞及び NK22 細胞の重要性を明らかにしたことで、生殖免疫学研究的発展に貢献しており、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	American Journal of Reproductive Immunology に受理