

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 淵之上 康平
指導教授氏名	若林 孝一
論文審査担当者	主 査 中根 明夫 副 査 中路 重之 副 査 萱場 広之
<p>(論文題目) Expression of retinoid-related orphan receptor γt (RORγt) on NK22 cells in the peripheral blood and uterine endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss and unexplained infertility</p> <p>(リスク因子不明不育症患者と原因不明不妊症患者における末梢血および子宮内膜 NK22 細胞に対する RORγt 発現について)</p> <p>(論文審査の要旨)</p> <p>リスク因子不明不育症には NK 細胞の異常を示すものが含まれ、不育症患者の子宮内膜 NK 細胞では IFN-γ や TNF-α の産生亢進による 1 型シフトが生じている。当該研究室では、不育症患者において、子宮内膜 IL-22 産生 NK 細胞(NK22 細胞)産生 IL-22 が 1 型シフトを是正している可能性を報告した。腸管の NK22 細胞は Natural cytotoxicity receptor (NCR) として NKp44 や NKp46 を、細胞内転写因子として RORγt を発現しており、それらが NK22 細胞の IL-22 産生を制御している。本研究は、不育症患者の末梢血及び子宮内膜 NK22 細胞の NCR と RORγt 発現の関連性を明らかにすることを目的に行った。</p> <p>研究は、本医学研究科倫理委員会の承認及び患者への説明・同意のもとに行った。流産歴が 2 回以上で明らかな不育症の原因を有さないリスク因子不明不育症(unexplained recurrent pregnancy loss; uRPL 群、n=22)を対象に、原因不明不妊症(unexplained infertility; uI 群、n=25)を対照とした。これらの患者から黄体期中期に末梢血および子宮内膜組織を採取し、リンパ球を含む細胞浮遊液を調製し、表面抗原(CD45、CD56、NKp46、NKp44)、細胞内分子(RORγt、IL-22、IFNγ、TNFα)を染色し、flowcytometry にて測定した。患者背景、両群間の NK 細胞の表面抗原及び RORγt 発現、各種サイトカイン産生は Mann-Whitney U 検定、相関解析は Pearson の積率相関分析を行い、以下の結果を得た。</p> <p>(1)uRPL 群、uI 群ともに末梢血・子宮内膜の CD56⁺/IL-22⁺細胞と CD56⁺/NKp46⁺/RORγt⁺細胞間で有意な正の相関を認めた。(2)両群における RORγt⁺NK 細胞の NCR 発現は、末梢血・子宮内膜とも NKp44 より NKp46 発現が有意に高かった。(3)uRPL 群の CD56^{bright}/NKp46^{bright}細胞における RORγt 陽性率は、末梢血・子宮内膜とも uI 群に比べ有意に高く、末梢血・子宮内膜間で有意な正の相関を認めた。(4)uRPL 群の子宮内膜では、CD56^{bright}細胞における RORγt 陽性率と IFNγ・TNFα 陽性率は有意な負の相関を認めた。</p> <p>本研究は、不育症における IL-22 産生亢進には RORγt が関与し異常な IFNγ、TNFα 発現の制御に働いている可能性、末梢血の CD56^{bright}/NKp46^{bright}/RORγt⁺NK 細胞を調べることで子宮内膜の状態を予測できる可能性を示した。これらの知見は、不育症の診断・治療への応用を踏まえた意義の高い研究成果であり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Journal of Obstetrics and Gynaecology Research DOI: 10.1111/jog.13075, July 3, 2016