

## 論文の内容の要旨

氏名：高橋英幹

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：正常妊娠および妊娠高血圧腎症における末梢血および脱落膜NK細胞subsetおよびnatural cytotoxicity receptors の変化

【目的】 Natural killer (NK)NK細胞はCD56の発現レベルでCD56<sup>dim</sup>とCD56<sup>bright</sup>に分類される。妊娠初期脱落膜NK細胞のサブセットに関しては多くの報告があるが、妊娠末期脱落膜NK細胞サブセットのフローサイトメトリーによる報告はない。NK細胞の細胞傷害性の活性化に関わる受容体はnatural cytotoxicity receptors (NCRs)である。妊娠初期脱落膜のNCRs検討はあるが正常末期妊娠の報告はない。このため最初に正常血圧末期妊娠のNK細胞サブセットの変化とNCRの変化を検討した。

妊娠高血圧腎症(PE)は、その病因および病態に関しては不明な点が依然多く、種々の免疫の関与が報告されてきた。しかし、脱落膜NK細胞サブセットやNCRに変化に関してはフローサイトメトリーによる報告はない。このためNK細胞サブセットの変化とNCRの変化を正常血圧末期妊娠と比較し検討した。

【方法】 Informed consentのもと当施設で正常血圧妊婦とPE患者より末梢血及び脱落膜を採取した。末梢血と脱落膜は酵素処理後に比重遠心法にて、リンパ球を分離採取した。リンパ球を標識モノクローナル抗体にて標識し、FACSを用いて測定した。細胞内サイトカイン産生についても、モノクローナル抗体を用いて染色しFACSにて測定・検討した。

【結果】 正常血圧妊娠で全リンパ球中のCD56+CD3-細胞の割合は、末梢血に比べ脱落膜で減少傾向を認めた。CD56+CD3-細胞中のCD56+CD3-CD16+細胞の割合は末梢血に比べ脱落膜で有意に減少し、CD56+CD3-CD16-細胞の割合は末梢血に比べ脱落膜で有意に増加していた。CD56+CD3-細胞中のNKG2D(CD314)+細胞、NKp46(CD335)+細胞、NKp30(CD337)+細胞の割合は末梢血に比べ脱落膜で有意に低下し、NKp44(CD336)+細胞の割合は脱落膜で有意に増加していた。正常血圧妊娠でのサイトカイン産生では、CD56+細胞中のTNF- $\alpha$ 産生細胞、IL-10産生細胞およびTGF- $\beta$ 産生細胞の割合が末梢血に比べ脱落膜で有意に上昇していた。

正常血圧妊娠とPE患者間での検討では、全リンパ球中のCD56+CD3-細胞の割合は、脱落膜で正常妊娠に比べPEで増加傾向を認めた。CD56+CD3-細胞中のCD56+CD3-CD16+細胞の割合は脱落膜においてPEで有意に減少し、CD56+CD3-CD16-細胞の割合は脱落膜においてPEで有意に増加していた。CD56+CD3-細胞中のNKG2D(CD314)+細胞の割合は末梢血においてPEで有意に減少し、NKp30(CD337)+細胞の割合は脱落膜においてPEで有意に増加していた。

【結論】 正常血圧妊娠末期脱落膜においても、NK細胞のサブセットの変化が起きていたこと、脱落膜において、NKG2D、NKp46、NKp30などのNCRs発現は抑制されている一方、NKp44発現が増加しサイトカイン産生が増加しており、NK細胞が活性化されていることが判明した。筆者は、PE患者において末梢血では栄養膜細胞(trophoblast)のデブリスの脱落の増加によりNKG2D発現は低下し、一方、酸化ストレスによる物質の産生増加が脱落膜NK細胞NKp30発現増加に関係していると推察した。