

論文審査の結果の要旨

α -Galactosylceramide-activated murine NK1.1⁺ invariant-NKT cells in the myometrium induce miscarriages in mice

α -ガラクトシルセラミドで活性化したマウス子宮筋層内NK1.1陽性iNKT細胞による流産の誘導

日本医科大学大学院医学研究科 外科系女性生殖発達病態学分野
大学院生 市川 智子

European Journal of Immunology 2016 掲載予定

自然免疫を司る樹状細胞(DCs)の亜群である DEC-205⁺DCs は IL-12 を分泌し、流産を誘導することが知られているが、このことは IL-12 レセプターを提示する invariant natural killer T (iNKT)細胞の活性化が流産を惹起することを示唆している。そこで、我々は、iNKT 細胞活性能を有する糖脂質抗原、 α -Galactosylceramide (α -GC)を妊娠マウスに投与し、流産誘発の機序について研究した。その結果、 α -GC は同系、異系交配マウスで高率に流産を惹起することが確認された。驚くべきことに iNKT 細胞を欠損する J α 18knock out 妊娠マウスに IL-12 や α -GC を投与しても全く流産を誘導しなかったことから、iNKT 細胞が流産誘発に必須であることが確認された。 α -GCによる iNKT 細胞数は予想に反し脱落膜より子宮筋層で優位に増加し、その iNKT 細胞は抗腫瘍免疫能を有する、NK1.1⁺ iNKT 細胞が主体であった。以上の結果は、 α -GC は妊娠子宮筋層内の DEC-205⁺ DCs を刺激活性化し IL-12 を分泌させるとともに、それに伴って活性化された NK1.1⁺ iNKT 細胞が IL-2, IL-4, IFN- γ , TNF- α , perforin, granzyme B を大量に分泌することによって流産が惹起されることを示しており、様々な生殖過程における子宮筋層とそこに存在する DEC-205⁺ DCs ならびに iNKT 細胞の重要性を物語っている。

第二次審査において、不育症の治療薬である IVIG の効能機序との関係性や流産検体の免疫病理学的な分析の意義など、今後の研究への展開を含め多岐にわたる質疑が行われたが、それぞれに対して的確な解答がなされた。以上、 α -GC によって活性化された DEC-205⁺ DCs が IL-12 を介し、子宮筋層内の NK1.1⁺ iNKT 細胞を活性化し、様々なサイトカインの放出を誘発することによって流産が誘導されることを解明した本論文は、原因不明の不育症など、月経、妊娠などの生殖過程の解明に新たな展望を開くものであり、学位論文として十分に価値があるものと認定した。