

氏名 小松孝之
 学位(専攻分野) 博士 (医学)
 学位記番号 論医博第1694号
 学位授与の日付 平成11年7月23日
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
 学位論文題目 Expression of class I human leukocyte antigen (HLA) and $\beta 2$ -microglobulin is associated with decidualization of human endometrial stromal cells.
 (子宮内膜間質細胞の脱落膜化に伴う HLA class I および $\beta 2$ -microglobulin 発現に関する研究)

論文調査委員 (主査) 教授 湊 長博 教授 桂 義元 教授 藤井信吾

論文内容の要旨

子宮内膜には、T細胞、マクロファージ、さらにCD56抗原を強く発現するnatural killer細胞(CD56^{bright+} NK細胞)など多様な免疫細胞が存在し、内膜腺上皮細胞や間質細胞と種々のサイトカインを介して相互に作用しながら、月経周期や妊娠成立における内膜のダイナミックな形態・機能変化に関与することが示唆されている。ところで、human leukocyte antigen (HLA) class Iはすべての有核細胞に存在し、内在性抗原を細胞障害性T細胞に提示し細胞性免疫を誘導するのに必須の分子であるが、近年、NK細胞にはHLA class I抗原の受容体が存在し、その細胞障害活性に抑制的なシグナルを伝達することが示されている。すなわち、HLA class I抗原の発現が欠失あるいは減弱した細胞はNK細胞の細胞障害活性の標的となりうる。このようにHLA class I抗原の発現は免疫応答のひとつの要であるが、子宮内膜における発現と局在、および月経周期における変動の有無については知られていなかった。そこで今回、子宮内膜におけるHLA class I抗原の発現、および細胞表面でHLA class I抗原と常に結合して存在する $\beta 2$ -microglobulin ($\beta 2$ -MG)の発現と局在について解析を行った。

HLA class I抗原と $\beta 2$ -MGのmRNA発現を子宮内膜組織(増殖期5例、分泌初期4例、分泌中期3例、分泌後期4例、卵巣・黄体ホルモン合剤(EP合剤)投与4例、妊娠初期脱落膜2例)についてNorthern-blot法にて検討した。さらに、 $\beta 2$ -MGの蛋白発現と局在をホルマリン固定パラフィン包埋切片について免疫組織学的に検討し、これをCD56抗原の局在と比較した。さらに、内膜組織より分離・培養した内膜間質細胞を用い、in vitro脱落膜化におけるHLA class I抗原のmRNA発現を検討した。

子宮内膜におけるHLA class I抗原のmRNA発現レベルは、増殖期に中等度で分泌初期・中期には有意に低下するが、これらに比し分泌後期、妊娠初期、EP合剤投与など脱落膜化した内膜で有意に増加し、 $\beta 2$ -MGの発現レベルと正の相関を示した。 $\beta 2$ -MGの免疫組織学的発現では、腺上皮細胞は増殖期のみ弱陽性でその他の時期は陰性であった。一方、内膜間質では増殖期、分泌初期・中期は陰性であったが、分泌後期、EP合剤投与、妊娠初期の脱落膜化した間質細胞にのみ強陽性を示し、mRNA発現との相関性が認められた。また、 $\beta 2$ -MGの局在は脱落膜化した内膜に多数出現するCD56^{bright+} NK細胞の局在とよく相関していた。なお、内膜基底層に少数存在するlymphoid aggregatesの細胞も $\beta 2$ -MG陽性であったが、これらには月経周期による変動は観察されなかった。内膜間質細胞の培養実験ではプロゲステロン添加による脱落膜化に伴いHLA class I mRNA発現の亢進が確認された。

今回の検討により、子宮内膜においてHLA class I抗原、およびこれに結合する $\beta 2$ -MGの発現が月経周期の中で一致して変動し、とくに間質細胞の脱落膜化に伴いこれらが強く誘導されることが示された。また間質細胞における $\beta 2$ -MGの局在がCD56^{bright+} NK細胞の局在とよく相関していたことから、両者の相互作用の可能性が強く示唆された。妊娠の成立にお

いては semi-allograft である extravillous trophoblast が子宮内膜に浸潤するが、この細胞は HLA class I 抗原の一つである HLA-G 抗原を発現することで CD 56^{bright+} NK 細胞の攻撃から免れているとされる。CD 56^{bright+} NK 細胞は種々のサイトカインを産生し、着床や妊娠維持に重要な役割を果していると考えられるが、本来 NK 細胞がもつ細胞障害活性を有することも報告されている。したがって、内膜間質細胞もその脱落膜化に伴い HLA class I 抗原を強く発現することにより、局所に著増した CD 56^{bright+} NK 細胞の細胞障害作用から防御されている可能性が推測された。

論文審査の結果の要旨

子宮内膜における HLA class I 分子発現の意義の解明を目的として HLA class I mRNA の発現を Northern blot 法にて検討すると、分泌後期から妊娠初期の脱落膜が形成される時期の内膜に強く発現していることが明らかになった。そこで HLA class I 分子の発現を免疫組織化学で検討すると、その発現は脱落膜化した内膜間質細胞のみで著しく増強していた。さらに培養内膜間質細胞にプロゲステロンを添加して脱落膜化を誘導すると、HLA class I mRNA の発現増強が確認できた。以上より子宮内膜における HLA class I 分子発現は間質細胞においてプロゲステロン調節下に脱落膜化とともに著明に増加することが判明した。

子宮内膜間質細胞の脱落膜化に伴う HLA class I 分子の発現増強は生殖現象への関与を示唆する。そこで子宮内膜に多数存在し脱落膜化すると増加する CD 56^{bright+} NK 細胞を免疫組織化学で検討すると、その局在は脱落膜化した部位にほぼ一致していた。この細胞と HLA class I 分子は発現の増加時期とその局在において強い相関を示し、密接な関連を有する可能性が示唆された。

本研究は子宮内膜における HLA class I 分子発現の意義の解明に関する新しい知見であり、生殖生理学に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 11 年 5 月 31 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。