

[別紙 2]

## 審査の結果の要旨

氏名 久須美 真紀

本研究は哺乳類の妊娠免疫機構(母児間免疫応答)において重要な役割を演じていると考えられる Natural Killer(NK)細胞の働きを明らかにするため、NK 細胞受容体の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 妊娠初期の妊婦から脱落膜 NK 細胞と末梢血 NK 細胞を分離し、trophoblast 上の HLA-E に作用する C タイプレクチン型受容体 NKG2A (抑制型) と NKG2C (活性型) の発現を各々比較、その違いを明らかにした。フローサイトメトリー法にて、脱落膜 NK 細胞には NKG2A がほぼ 100%発現し、加えて一部に NKG2C が発現しており、一方、末梢血 NK 細胞には NKG2A と NKG2C がそれぞれ独立して一部の細胞上に発現していることを示した。
2. クロニウム遊離試験によって脱落膜 NK 細胞の細胞傷害活性は HLA-E によって抑制される傾向にあることを示した。末梢血 NK 細胞に関しては変化を認めず、NKG2A と NKG2C の発現パターンの違いによる細胞傷害活性への影響について示唆を得た。
3. 日本人に限定し、習慣流産患者及びその夫の DNA と健常人の DNA を用い、NK 細胞受容体である Killer Cell Immunoglobulin-like receptor (KIR)に関して、ゲノム解析及び

trophoblast 上で KIR のリガンドとなる HLA-C のグループ分類 (C1 及び C2) を行い、流産に関する KIR と HLA-C との関係を考察した。そこで、妊婦が KIR2DL2 及び 2DS2 を有することが習慣流産のリスクファクターの 1 つである可能性を示した。また、一般日本人集団と同様に、習慣流産患者及びその夫も C1 グループの存在頻度極めて高く、C1 ホモ (KIR2DL2 と 2DL3 がリガンド) と C2 ホモ (2DL1 がリガンド) が約 85 %を占めることを示した。今回の研究対象集団ではほぼ全員が 2DL1、2DL3 を有しているため、2DL2 を有している個人にはそれらすべてが発現する。KIR2DL1, 2, 3 を発現する母体 NK 細胞には胎児の HLA-C に対しリガンドのない抑制型 KIR 受容体 (C1 ホモでは 2DL1、C2 ホモでは 2DL2 と 2DL3) に起因するアロ反応性 (missing-self hypothesis) が惹起されると考えられる。それに 2DS2 による活性化シグナルが加わり、胎児拒絶反応が起こりやすくなる可能性がある。妊娠免疫における KIR と HLA-C による流産モデルを作成した。

以上、本論文はヒト初期胎盤形成において、母体免疫細胞として豊富に存在する NK 細胞に関して、その受容体の解析から、妊娠免疫について一定の見解を得た。これらの事実は、現在まで未知に等しい妊娠免疫のしくみについて、NK 細胞による母児間免疫応答の解明に寄与し、学位の授与に値するものと考えられる。