

分担課題: 不育症症例に対する γ グロブリン療法

研究分担者 福井 淳史 弘前大学産科婦人科学助教

研究要旨

NK 細胞活性が高値である不育症症例に対して妊娠成立すぐから γ グロブリンを4週間毎に周期的投与した。NK 細胞活性高値である6例に1回 15g の γ グロブリンを4週間毎に投与した。うち5例で分娩または妊娠継続となった。1例は染色体異常流産となった。NK 細胞活性高値例に対する γ グロブリン周期的投与法は有効である可能性が示された。

A. 研究目的

NK 細胞は末梢血や子宮内膜・脱落膜に存在し、子宮における免疫機構の維持に重要な役割を果たしていることが明らかにされている。原因不明不育症と診断されるカップルの中には NK 細胞活性が高値を示すものが見受けられ、細胞傷害性の増加が不育症の原因の一つである可能性が示唆されている。また妊娠では一般に T 細胞産生タイプ2サイトカインが有意となる T 細胞のタイプ2シフトが認められるが、不育症患者には T 細胞のタイプ1シフトが起こるものがあることが知られている。

高レベルのタイプ1サイトカイン(Th1 シフト)は NK 細胞活性を高めることが知られており、これらが相まって流産となる可能性が考えられる。一方、 γ グロブリンは Th1 シフトを抑制し、それにより NK 細胞活性を抑制することが知られている。そこで NK 細胞活性高値例に対する γ グロブリン療法が有効であるかを明らかにすることを目的に検討を行った。

B. 研究方法

弘前大学医学部附属病院産科婦人科外来に通院している不育症患者のうち、妊娠成立前に NK 細胞活性が高値(40%以上)であった6例を対象とした。

無月経あるいは妊娠反応が陽性になったら可及的速やかに来院してもらい、妊娠反応が陽性であることを確認のうえ、患者への十分な説明と同意のもと γ グロブリン投与を開始した。なお γ グロブリンは一回あたり15gを4週間に1度投与した。

(倫理面への配慮)

本研究は弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

NK 細胞活性が高値である不育症症例6例に対し周期的 γ グロブリン療法を施行し、うち5例(83.3%)が分娩あるいは妊娠継続中である。1例(16.7%)が流産となったが絨毛染色体検査で染色体異常を認めた。また γ グロブリン療法投与後には NK 細胞活性値の低下を認めた。毎週 NK 細胞活性を測定し得た症例をみても、 γ グロブリン投与後3週間後に再び NK 細胞の上昇を認め、その翌週の γ グロブリン再投与で NK 細胞活性の低下を認めている。

D. 考察

NK 細胞活性高値は妊娠初期では流産に、また妊娠経過中を通じて妊娠高血圧症候群に関与している可能性があり、NK 細胞活性値をコントロールすることは生殖ロスを減じるための有効な手段の一つであると考えられる。 γ グロブリン療法の半減期が約4週間であること、 γ グロブリン投与により NK 細胞活性が低下すること考慮するとまだ症例は少ないものの、4週間毎の周期的 γ グロブリン療法は有効であると考えられた。

E. 結論

NK 細胞活性高値例に対する妊娠成立後可及的速やかに投与開始される周期的 γ グロブリン療法は原因不明不育症の中で NK 細胞活性が高値である症例に対して有効である可能性があらわされた。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 福井淳史, 他. 黄体中期子宮内膜および流産脱落膜 Natural Killer 細胞における Natural Cytotoxicity Receptors 発現. 日本受精着床学会雑誌 27 (1): 369-374, 2010

2) Lee SK, Fukui A, et al. Fluctuation of Peripheral Blood T, B, and NK Cells during a Menstrual Cycle of Normal Healthy Women. J Immunol, 185: 756-762, 2010

2. 学会発表

1) Fukui A, et al. The expression of natural cytotoxicity receptors on natural killer cells from midsecretory endometrium and aborted decidua. Reproductive Medicine and Endocrinology, 7 (4): 265, 2010 (20th World Congress of Fertility and Sterility)

2) Fukui A, et al. The expression of natural cytotoxicity receptors and the NK cell cytokines production in pregnant women with a history of recurrent pregnancy loss and pregnancy induced hypertension. Reproductive Medicine and Endocrinology, 7 (4): 265, 2010 (20th World Congress of Fertility and Sterility)

3) Fukui A. Uterine and circulating natural killer cells and their roles in women with recurrent pregnancy losses, implantation failures or preeclampsia. J Reprod Immunol, 86 (2): 87, 2010 (8th European Society for Reproductive Immunology)

4) Fukui A. NK cell and its role in reproduction. Am J Reprod Immunol, 64 Suppl1: 1, 2010 (2nd International Conference on reproductive Immunology)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Lee SK, <u>Fukui A</u> , et al.	Fluctuation of Peripheral Blood T, B, and NK Cells during a Menstrual Cycle of Normal Healthy Women	J Immunol	185	756-762	2010
<u>福井淳史</u> , 他	黄体中期子宮内膜および流産脱落膜Natural Killer細胞における Natural Cytotoxicity Receptors発現	日本受精着床学会雑誌	27 (1)	369-374	2010