

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2070 号

Vitamin D Regulates Maternal T-Helper Cytokine Production in Infertile Women

不妊症女性においてビタミン D は母体のヘルパー T 細胞産生を制御する

池本 裕子 (いけもと ゆうこ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

妊娠における免疫機構は主にヘルパー T (Th) 細胞から産生されるサイトカインが担い、細胞性免疫を誘導する Th1 細胞と液性免疫を誘導する Th2 細胞に分類され、これらを制御性 T 細胞がコントロールしている。正常妊娠では胎児・胎盤を攻撃する Th1 細胞は減少し、Th2 細胞が優位となるが、そのバランスの異常が、不妊・流産や妊娠中の合併症に関与している。ビタミン D (VD) は免疫機構や細胞分化と関わっており、妊娠前女性の VD 欠乏は不妊や流産、妊娠高血圧症候群と関与しているが、その詳細は分かっていない。本研究では VD の生殖免疫における、全身と子宮内膜局所への影響とその役割について解析した。2014 年から 2017 年に 276 名の不妊女性の 25-hydroxyvitamin D3 [25(OH)VD] と Th 細胞を血液で測定し、血清 25(OH)VD 値によって欠乏 < 12 ng/ml、不足 12-30 ng/ml、充足 > 30 ng/ml の 3 群に分けた。非充足群 (欠乏、不足) に VD サプリメントを 1000 単位/日、3 か月間補充し、その前後で 25(OH)VD および Th 細胞の変化を検討した。また、ヒト子宮内膜間質細胞を初代培養し、8-bromo-cAMP+プロゲステロンで *in vitro* に脱落膜化させ、同時に活性型 VD を添加し、VD の子宮内膜局所への影響を検討した。本研究は順天堂大学と杉山産婦人科の倫理委員会の承諾を得た。不妊女性の 87.3% で 25(OH)VD が非充足群であった。Th1/Th2 細胞比が高値 (≥ 10.3) の割合は、非充足群に比べ充足群で有意に低かった (それぞれ 41.9%, 20.0%, $p=0.046$)。VD を補充後、充足した症例 (> 30 ng/ml) は 11/23 名 (47.8%) であり、充足した女性の Th1 細胞および Th1/Th2 細胞比は有意に低下したが、VD 補充後も充足域に達しなかった症例 (≤ 30 ng/ml) は有意な変化を認めなかった。活性型 VD を添加し脱落膜化させた子宮内膜細胞は、非添加群に比べ、VD 受容体と脱落膜化マーカーの IGFBP1 の有意な発現増加を認めた。一方、脱落膜細胞を培養した培養液の Th1 細胞由来のサイトカインである IFN γ 濃度は、有意に低下していた。VD は着床および妊娠維持における生殖免疫の制御に Th 細胞を介して関わっており、妊娠前の十分な VD の補充が妊孕能の向上に寄与することが示唆された。