

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)

論文審査結果の要旨

本論文は、不妊女性の生殖免疫における、ビタミン D (VD) の全身と子宮内局所への影響とその役割について論じている。不妊女性の貯蔵型 VD である血清 25-hydroxyvitamin D3 [25(OH)VD] (欠乏 < 12 ng/ml、不足 12-30 ng/ml、充足 > 30 ng/ml) とヘルパー T (Th) 細胞を測定し、不妊女性の 87.3% で 25(OH)VD が不足し、Th1/Th2 細胞比が高値 ( $\geq 10.3$ ) の割合が、非充足群に比べ充足群で有意に低いことを明らかにした。非充足群に VD サプリメントによる補充を行い、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 補充後も充足しなかった症例 ( $\leq 30$  ng/ml) は有意な変化を認めなかった。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 の子宮内局所への影響を検討した。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 の有意な発現を認め、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 $\gamma$  濃度が、非添加群と比較し有意に低下した。VD が着床および妊娠維持における生殖免疫の制御に Th 細胞を介して関わり、プレコンセプションケアとして、不妊症女性における妊娠前の十分な VD の補充が生殖免疫に関わり、妊孕能の向上に寄与することがされた。本研究により、着床における免疫寛容や着床障害に寄与する機序、原因不明と考えられていたビタミン D に由来する反復着床障害や習慣流産のメカニズムの一端が明らかとなり、不妊症や流産に苦渋する患者の治療に貢献することが考えられる、臨床的に意義ある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。