

2. 流 早 死 産 の 免 疫 学 的 研 究

③ 流産における免疫学的機構の関与について

名古屋市立大学医学部産婦人科学教室

八 神 喜 昭

中 根 茂 雄

高 木 孝

研 究 目 的

妊娠の成立、維持には多くの機序が関与していることは当然であるが、免疫学的機構も、何らかの形で関与し、均衡を保っていることが考えられる。一方妊娠維持の破綻とも云うべき、流産に免疫現象はどのような役割をしているかという点については、殆んど未解明である。若し妊娠維持に免疫現象が大きく関与しているならば、この免疫現象の均衡の破綻は、妊娠維持の中絶即ち流産をもたらしることが考えられる。本研究は、この点について解明すべく、流産、特に妊娠初期流産に、いかに免疫現象が関与しているかを、正常初期妊娠と対比し、多方面から検索してきた。とくに今回は、母児間の組織適合性を反映すると思われる夫婦間の白血球混合培養の成績と、胎盤絨毛の抗原性の検索としての白血球絨毛混合培養および絨毛表面物質についての成績を報告する。

研 究 方 法

1. 夫婦間白血球混合培養 (wife-husband mixed leukocyte culture; wife-husband MLC) 法および白血球絨毛混合培養 (mixed leukocyte-trophoblast culture; MLTC) 法

いずれも、東大医科学研究所の佐丸らの開発したmicro methodにて実施した。すなわちへパリン加静脈血より遠心にてbuffy coatを集め、これを37°C、30分～60分静止し赤血球を沈降させ、上清を集め1500rpm 5分遠心沈澱し、培養液に再浮遊し、リンパ球算定、ヒト血清を20%に含むRPMI 1640 mediumで6×

10⁵/mlに反応リンパ球数を調整する。刺激リンパ球は、マイトマイシン37.5μg/mlで、37°C 30分処理したのち、6×10⁵/mlに調整した。MLTC法で用いた絨毛は、トリプシン処理して得られた正常妊娠初期および流産絨毛細胞を更にマイトマイシン処理し、3～6×10⁵/mlに調整した。反応細胞と刺激細胞をmicro plateにてCO₂ 5%、空気95%、湿度100%にて6日間培養し、6日目に5μCi/mlとなるように、3H-thymidineを加え、更に24時間培養したのち口紙上に細胞を吸着させLiquid Scintillation Counterにて、放射活性(cpm)を測定した。結果はduplicateの値を平均してリンパ球のみのsolo cultureとの比較によるindexとして表現した。

2. 絨毛表面物質のAlcian blue染色およびpositive colloidal iron染色標本

子宮内容除去術にてえられた、正常妊娠初期絨毛および流産絨毛について、Alcian blue染色、およびpositive colloidal iron染色標本を作成し、光顕的・電顕的に観察した。

結 果

1. 夫婦間の組織適合性 (図1)

既に生児を得ている健全な夫婦間におけるwife-husband MLCのindex値をcontrolとすると、器質的異常を認めず、原因が明確でない習慣性流産患者夫婦にあっては、controlの平均23.0±2.04に比較して、27.4±11.4とやや高い傾向を認め、同時におこった夫以外の人のリンパ球を刺激細胞とした場合と比べても高い

値を示した。

2. MLTC の成績

上述の方法により初期妊娠絨毛の移植抗原性の検討をした。その成績は図2のように正常妊婦リンパ球では自己の絨毛に弱い反応を示した。又流産患者リンパ球においても自己の流産絨毛に対しては、弱い反応を示すにすぎなかったが、正常妊婦におけるよりは、やゝ高い反応を示した。これに比らば、夫のリンパ球は高い反応を示し、他人のリンパ球も同様の高い反応を示した。特に流産患者の夫(●印)のリンパ球では、高い反応を示すものが多かった。これらのことより、絨毛細胞は移植抗原性を有することは明らかであるが、それ程強いものではなく、特に正常絨毛では弱い抗原性のように思われた。しかし流産絨毛では index が上昇することから、抗原性が強くなっている。あるいは変化している可能性が考えられた。

3. 絨毛表面物質の染色標本

上記の染色標本を、光顕的・電顕的に観察すると、図3の如く、正常絨毛ではない、Alcian blue 染色および positive colloidal iron 染色共に陽性物質を認めるのに反し、流産絨毛では、陽性物質の減少ないしは部分的欠除を認めた。尚この物質は、neuraminidase 処理により光顕および電顕所見において消失し、酸性ムコ多糖体であることが示唆された。

考察および要約

妊娠初期流産に、いかに免疫現象が関与しているかを検索するために上記の実験をおこなった。まず夫婦間の組織適合抗原の相違が大きい場合には、父親の組織適合因子を保有する妊卵と、母体

との間にも、それが表現されると考え wife-husband MLC をおこないその結果、妊娠初期習慣性流産夫婦間に組織適合抗原の差の大きいものが多く、流産の原因の背景として組織適合抗原の差が存在することを示唆する結果を得た。次に母児の接点である胎盤の絨毛細胞の移植抗原性の検索をMLTC法でおこない、絨毛細胞の移植抗原性の存在を証明したが、正常絨毛では弱く、特に母体に対しての抗原性は非常に弱いものであるが、流産絨毛の抗原性は正常絨毛に比べれば強く、両者の間には抗原性の強さに差があるような結果をえた。更に免疫保護物質と考えられる酸性ムコ多糖体が、正常妊娠初期絨毛表面には密に存在するが、流産絨毛には減少ないしは欠除することを認めた。この絨毛表面の酸性ムコ多糖体は、正常妊婦中に多量に産生される各種免疫抑制因子とともに、妊娠維持に対して免疫学的に重要な役目をもっていると考えられ、流産絨毛では、これが減少ないしは欠除することは、そこに免疫学的均衡の破綻がおこっていることが、うかがわれた。以上のことから要約すると、流産の原因の背景に夫婦間の組織適合抗原の差が存在する可能性があること、又流産では絨毛移植抗原が強く発現することがあり、免疫保護物質も少くなっていることが多く、免疫学的均衡の破綻がおこっており、これが流産の原因、若しくは妊卵の排出機構として働くものと考えられる結果をえた。

文 献

流産における免疫学的機構の関与について

八神喜昭 日産婦誌 27(8)705 1975

表 1. Histo-Chemical Findings on Cell Surface of Trophoblast

	Microscopic		Electron microscopic
	Positive colloidal iron	Alcian blue	Positive colloidal iron
Normal villi	+	+	++
Normal villi (neuraminidase treatment)	-		-
Abortous villi	-~±	-~+	-~±

图 1 Results of M.L.C. on Patients with Habitual Abortion

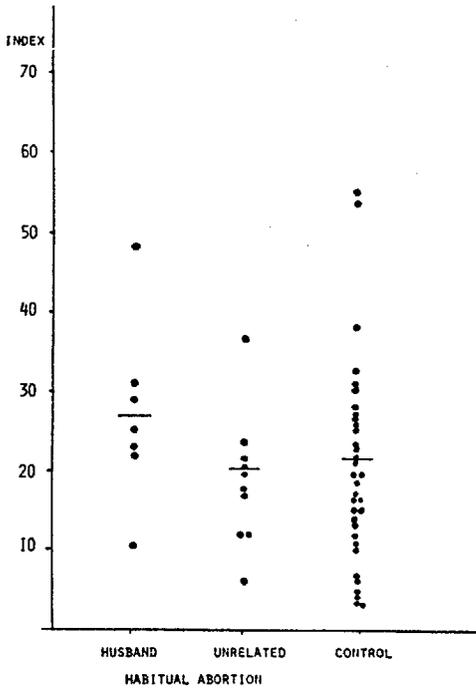
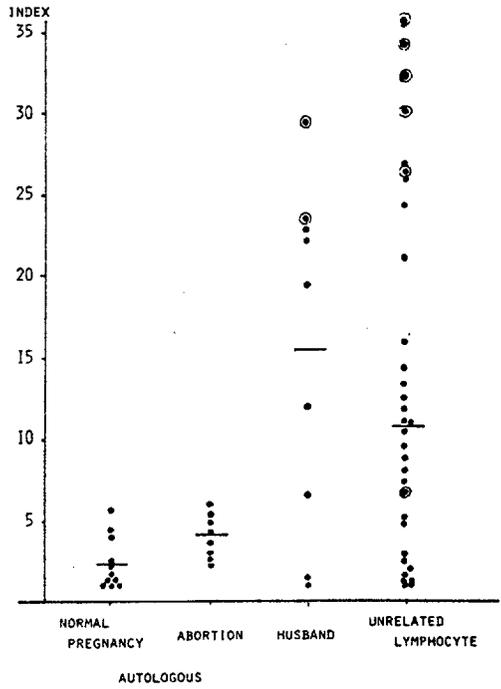
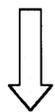


图 2 Mixed Leukocyte-trophoblast Reaction (MLTC)





検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

妊娠の成立、維持には多くの機序が関与していることは当然であるが、免疫学的機構も、何らかの形で関与し、均衡を保っていることが考えられる。一方妊娠維持の破綻とも云うべき、流産に免疫現象はどのような役割をしているかという点については、殆んど未解明である。若し妊娠維持に免疫現象が大きく関与しているならば、この免疫現象の均衡の破綻は、妊娠維持の中絶即ち流産をもたらすことが考えられる。本研究は、この点について解明すべく、流産、特に妊娠初期流産に、いかに免疫現象が関与しているかを、正常初期妊娠と対比し、多方面から検索してきた。とくに今回は、母児間の組織適合性を反映すると思われる夫婦間の白血球混合培養の成績と、胎盤絨毛の抗原性の検索としての白血球絨毛混合培養および絨毛表面物質についての成績を報告する。