

2、流早死産の免疫学的研究

④ 流早死産に關与する移植免疫

大阪大学医学部産科婦人科学教室

都 竹 理

佐 治 文 隆

研究目的

流死産の中には夫婦間の組織適合抗原の差によって生じた免疫学的機序によるものが含まれている可能性がある。即ち受精卵、胎児ならびに胎盤には父親由来の組織適合抗原が存在し、母体のあるものはこの父親由来の組織適合抗原に対して液性抗体ならびに細胞性抗体を産生する。これらの抗体が受精卵、胎児、胎盤に作用する結果流早死産が起り得る。ところでヒトは遺伝学的に雑系であるため、夫婦間の組織適合抗原の組み合わせが殆んどすべての場合異なり、その不適合の程度もまちまちである。したがってヒトを対象として「免疫学的機序による流早死産」を検討することは非常に困難である。そこで我々は遺伝的背景の確立している近交系マウスを用いて、免疫学的機序による流早死産のモデルを作り、液性ならびに細胞性免疫の両面からこの問題の解明を試みた。

研究方法

1 オスの組織適合抗原に対して過免疫されたメスマウスの妊娠経過

(1) 着床時の受精卵数

近交系マウスC3H/Heに発生したmyelomaにはC3H/Heの組織適合抗原が豊富に存在している。このmyelomaを移植することによってC3H/Heの組織適合抗原に対して強く感作されたC57BL/6JメスマウスをC3H/Heのオスと交尾させ、その妊娠経過を観察した。まず着床期の受精卵数について検討した。D₅(交尾を確認した日をD₁とする)の午前、即ち着床時期の妊娠マウスにpontamine blueを静注した。15分後に開腹し青染した子宮の部位の数から着床期の

受精卵数を知った。

(2) 妊娠末期の生存胎仔数

(1)と同様の免疫をうけ妊娠したC57BL/6JマウスをD₂₁、即ち分娩の直前に開腹し、胎仔の生死とその数ならびに胎盤の状態について観察を行なった。

2 オスの組織適合抗原に対する液性抗体および細胞性抗体の妊娠マウスへの投与

(1) 液性および細胞性抗体の作製

C57BL/6JメスマウスにC3H/Heメスマウスの皮膚移植を2回行ない、更にboosterとしてC3H/Heメスマウスの脾細胞浮游液の腹腔内投与を行なった。このように免疫されたC57BL/6JマウスからC3H/Heの組織適合抗原に対する抗血清および感作脾細胞を得た。次に免疫の強度を知るため、補体を添加した抗血清のcytotoxicity testにより抗体価を測定した。

(2) 妊娠マウスへの液性および細胞性抗体の投与

C3H/Heオスマウスと交尾して妊娠したC57BL/6JマウスのD₇に(1)で得た抗C3H/He血清あるいは感作脾細胞浮游液を尾静脈から静注した。D₁₈に開腹し子宮の状態を観察し、胎仔の生死、生存胎仔数、胎仔および胎盤の重量を測定した。

研究結果

1 (1) オスの組織適合抗原に対して過免疫されたメスマウスにおける受精卵の着床数は一匹あたり平均9.6±2.3であり、対照群の平均10.5±1.3と比し統計学上有意の差を認めなかった。

(2) 一方妊娠末期の生存胎仔数については、実

験群では平均3.0であり、対照群の平均7.0と比べ著明な生存胎仔数の減少を認めた。(図1)

このように平均生存胎仔数の減少をきたした理由は、実験群において胎仔の一部又は全部が死亡した妊娠マウスが少なからず見られたためである。2 (1) 2回にわたる皮膚移植に加えて脾細胞の腹腔内投与による免疫の強度を知るため、抗血清の抗体価を cytotoxicity test により測定した。その結果64倍希釈の抗血清でも最大標的細胞障害度の50%に達し、非常に強力な免疫がなされたことを知った。(図2)

(2) オスの組織適合抗原に対する感作脾細胞投与群の平均生存胎仔数は 10.5 ± 2.3 であり、抗血清投与群では 10.5 ± 1.7 であった。いずれも対照群の 12.2 ± 2.0 と比べやゝ胎仔数の減少を認めたがそれぞれの間統計学上有意の差はなかった。しかし感作脾細胞投与群のみにおいては1例ではあるが子宮内胎児死亡を認めたものがあった。また胎仔重量の平均値においても感作脾細胞投与群は $750.0 \pm 151.3\text{mg}$ であり、抗血清投与群の $1033.1 \pm 81.0\text{mg}$ 、対照群の $1049.0 \pm 77.0\text{mg}$ と比べ著明な体重の低下を認めた。胎盤重量については感作脾細胞投与群では $127.1 \pm 25.8\text{mg}$ 、抗血清投与群では $135.2 \pm 22.2\text{mg}$ と対照群の $106.1 \pm 8.8\text{mg}$ に比べていずれも約20%の増加を示した。(表1)

考 察

以上の結果から夫婦間の組織適合抗原の差によって免疫学的機序による流早死産が起ることを確認した。しかもこれらの流早死産は受精卵の着床以後の時期に生ずることが判明した。そこで液性ならびに細胞性免疫の両面から検討を行なったところ免疫学的流早死産には主として細胞性免疫が関与していることを知った。即ち感作脾細胞投与群においては平均生存胎仔数こそ著明な減少を示さなかったが、子宮内胎児死亡を認めた例もみられ、特に胎仔重量については抗血清投与群あるいは対照群と比べて著明な体重の低下がみられた。胎盤重量については感作脾細胞投与群は抗血清投与群とともに対照群に比べ約20%増加したが、これは胎盤が感作脾細胞あるいは抗血清に反応し

たことを示唆するものである。ところで今回の研究では液性抗体の流早死産への関与は特に認められなかったが、液性抗体がいわゆる blocking antibody として妊娠維持に protective に働いているという考えもあり、今後この方面即ち液性抗体と細胞性抗体の interaction について検討を加える予定である。

要 約

- ① 組織適合抗原の確立した近交系マウスを用いて免疫学的機序による流早死産のモデルを作った。
- ② 組織適合抗原の差によって免疫学的に流早死産が起った。
- ③ 免疫学的流早死産は着床以後の時期に生じた。
- ④ これらの流早死産には主として細胞性免疫が関与していた。

発 表 文 献

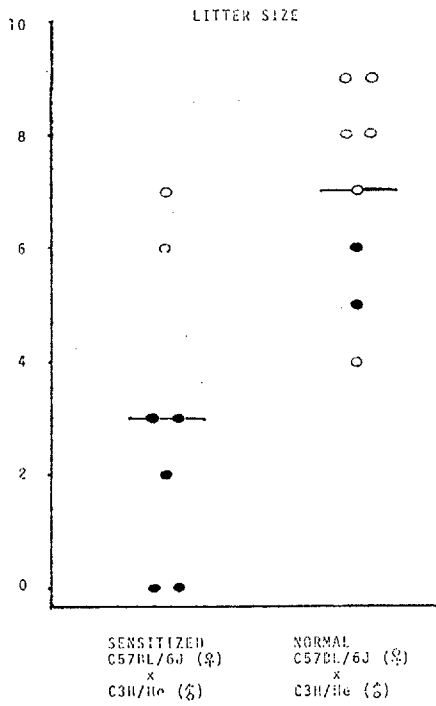
- 1) 都竹 理
「母児間の移植抗原の不適合が妊娠現象に及ぼす影響」
日産婦誌, 27 (8), 1975
- 2) 佐治文隆, 中室嘉郎, 小川 誠
若尾豊一, 根来孝夫, 都竹 理
「免疫学的観点からみた妊娠維持機構」
日産婦誌, 28 (3), 1976
- 3) M. Ogawa, K. Nakamuro, F. Saji
T. Wakao, T. Negoro, O. Tsuzuku
「Effect of maternal immunization against paternal histocompatibility antigens on mouse fetus」
Acta obstetrica et Gynaecologica Japonica 投稿中
- 1) 都竹 理
「母児間の移植抗原の不適合が妊娠現象に及ぼす影響」
第27回日産婦総会シンポジウム
- 2) 小川 誠, 佐治文隆, 若尾豊一

- 根来孝夫, 都竹 理, 倉智敬一
「母児間の移植抗原の不適合と不妊ならびに
流早産」
第27回日産婦総会
- 3) 佐治文隆, 小川 誠, 若尾豊一
根来孝夫, 都竹 理, 倉智敬一
「免疫学的観点からみた妊娠維持機構」
第27回日産婦総会
- 4) 都竹 理
「母児間の移植抗原の不適合が妊孕現象に及
ぼす影響」
昭和50年度大阪婦人科医会
- 5) 根来孝夫, 佐治文隆, 小川 誠
若尾豊一, 都竹 理

- 「移植抗原に対する抗対の精子運動性に及ぼ
す影響」
第20回日本不妊学会総会
- 6) 根来孝夫, 中室嘉郎, 佐治文隆, 小川 誠
若尾豊一, 都竹 理, 倉智敬一
「精子特異抗原および移植抗原に対する抗体
の精子運動性に及ぼす影響」
第27回日本不妊学会関西支部集談会
- 7) 都竹 理
「流早産と免疫」
第72回日本不妊学会関西支部集談会シンポ
ジウム

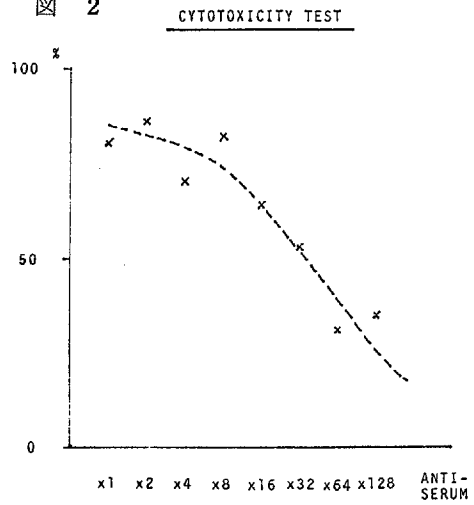
表 1	LITTER SIZE mean ± S.D.	FETAL WT(mg) mean ± S.D.	PLACENTAL WT(mg) mean ± S.D.
CONTROL	12.2 ± 2.0	1049.0 ± 77.0	106.1 ± 8.8
ANTI SERUM	10.5 ± 1.7	1033.1 ± 81.0	135.2 ± 22.2
SENSITIZED SPLEEN CELL	10.5 ± 2.3	750.0 ± 151.3	127.1 ± 25.8

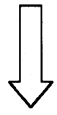
図 1



● 胎仔の一部または全部死亡している

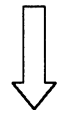
図 2





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

流死産の中には夫婦間の組織適合抗原の差によって生じた免疫学的機序によるものが含まれている可能性がある。即ち受精卵,胎児ならびに胎盤には父親由来の組織適合抗原が存在し,母体のあるものはこの父親由来の組織適合抗原に対して液性抗体ならびに細胞性抗体を産生する。これらの抗体が受精卵,胎児,胎盤に作用する結果流早死産が起り得る。ところでヒトは遺伝学的に雑系であるため,夫婦間の組織適合抗原の組み合わせが殆んどすべての場合異なり,その不適合の程度もまちまちである。したがってヒトを対象として「免疫学的機序による流早死産」を検討することは非常に困難である。そこで我々は遺伝的背景の確立している近交系マウスを用いて,免疫学的機序による流早死産のモデルを作り,液性ならびに細胞性免疫の両面からこの問題の解明を試みた。