

流早死産の免疫学的研究

新潟大学医学部産科婦人科学教室

竹内正七	半藤保
高橋威	金沢浩二
樋口正臣	徳永昭輝
春名宜之	小幡憲郎
広神俊彦	岸博士
吉沢浩志	

研究目的

すでに著者らは原因不明の自然流産について免疫学的観点から種々検討を加え、とくに胎児死亡後の流産物排出機転に免疫機序が強く関与していることを示唆する成績を得てきた。今回は実験的に妊娠ラットを用い、その胎仔除去 (fetectomy) による流産の有無を検討するとともに、fetectomy 後の胎盤の発育、変性ならびに胎盤に対する母体の細胞性免疫の発現の有無を形態学的見地から観察した。

一方、妊娠時に特異的に出現する蛋白のうち免疫抑制作用が示唆されている SP₃ については既に報告したが、今回は同じ範疇に属し胎盤産生と考えられる SP₁ について、正常妊娠時及び各種流産における動態とその予後を定量的見地から検討すると共に、蛍光抗体法により SP₁ の胎盤における局在についても併せ検索した。

研究方法および対象

(1) 妊娠ラットの fetectomy 実験

正常性周期を有する成熟wistar系ラットを使用した。膈内に精子を確認した日を妊娠第1日とし、妊娠第12日、第14日に外科的に全ての胎仔に fetectomy を行った。fetectomy 後出血や流産の有無を観察しつつ、第4、第8日目にラットを屠殺して得た101胎盤について形態学的観察を行った。対照群は同妊娠日数の胎盤を

(2) SP₁

正常妊娠151例、不全流産48例、切迫流産33例を対象とした。方法はManciniらのSR-ID法を用い、またヘキスト社から提供を受けた

抗SP₁血清を用い抗体の至適濃度を決定後定量を行った。また、妊娠末期の胎盤絨毛の凍結切片を作成し、抗ヒト α -G1 goat血清にて間接蛍光抗体法を行ないSP₁の局在を検討した。

研究結果

(1) 妊娠ラットの fetectomy 実験

①流産の発生

14日 fetectomy 施行群の数例に、術後1日以内に胎盤の排出がみられたが、2日目以後の胎盤の排出(流産)は全くなかった。

②細胞浸潤

炎症性細胞(好中球)浸潤は認められたが、小円形細胞浸潤は認められなかった。(表1)

③胎盤重量および胎盤構造の変化

fetectomy 施行後も胎盤重量は経日的に増加するが、対照群に比し有意に少なかった。

胎盤構造は、対照群では妊娠12日では labyrinth zone(L)と basal zone の区別は困難であるが、14日目になると両層は区別でき L/B 比は0.64であるが次第にLの拡大が著明となり、16日目1.19、18日目2.45、20日目2.50となる。一方12-4群(12日目 fetectomy 施行、4日后屠殺群、以下同じ)ではL/B比0.14、12-8群0.10とBの構成比率は著しく増大し、Lは変性が著明となりこの層のみられない胎盤も存在する。

14-4群ではL/B比は0.67、14-8群2.84と経日的にLは拡大するが、これは maternal blood sinus の拡張による。Lの変性は12日 fetectomy 群に比べ弱く、またB

の変性もみられる。

④アルシアンブルー染色陽性物質

fetectomy 群胎盤のBのmaternal blood sinus 周囲のsmall basophilic trophoblastic cell に著明なアルシアンブルー陽性物質が認められた。

(2) SP₁

①SP₁ 量は妊娠前期は5 mg/dl 以下の低値を示すが妊娠中期から後期にかけて急上昇を示し、妊娠8カ月の後半からほぼplateauに達し、分娩時までほぼ一定の値を示した。

②SP₁ は不全流産例においては、同時期正常妊娠例に比しいずれも低値を示した。(図1)

③切迫流産例のSP₁ 量は、やゝ同時期正常妊娠例に比して低値を示すが、予後不良例はSP₁ 量の著しい低値が認められた。(図2)

④SP₁ は胎盤のsyncytium 細胞にその局在が認められた。

考 案

胎仔死亡、胎仔除去による胎盤の形態学的変化および胎盤機能の変化に関する研究(Davis, 1968, 他)は数多くなされ、胎盤は胎仔欠損後も発育、分化を示し、また母体側の妊娠現象も維持存続することが知られている。

今回の実験でも、Davis とほぼ同様な形態学的変化がみられた。すなわち、胎盤絨毛細胞ことにBのsmall basophilic trophoblastic cellはfetectomy後も発育し、glycogen cell giant cell への分化も量的な差異はあるものの認められた。fetectomy後も流産現象はみられず、小円形細胞浸潤を母体の細胞性免疫発動の形態学的表現とすれば、fetectomy後も母体の免疫学的拒絶現象はみられない。

人胎盤との対比では、ラット胎盤がhemochorial placentaである点が共通しており、Lが人胎盤のchorionic villiに相当すると形態学的に考えられる。しかし、fetectomy後も増殖、分化を示すラット胎盤絨毛の主体をなすsmall basophilic trophoblastic cell (B) は人胎盤にはみられない。しかもmaternal blood sinus周囲のsmall basophilic

trophoblastic cell にアルシアンブルー陽性物質がみられ、この物質を胎盤の免疫的障壁とする(Currie, 1967, 1968他)ならこの細胞層の存在意義が注目される。この点からも今回の実験系の成績は人流産現象における免疫的関与を否定するものではない。今後はfetectomy後に抗ラット胎盤家兎血清を投与し、流産の有無と胎盤の形態的变化について検討してゆきたい。

SP₁ は胎盤絨毛syncytium 細胞より産生され、胎盤絨毛の増殖分化と密接な関係を有している。このことから、絨毛細胞の生物学的生存能力が低下すると考えられる種々の流産形態において、その病態により変動しているといえる。また、SP₁ は他の妊娠蛋白であるSP₂, SP₃ と密接な関係を有しており、SP₃ が免疫抑制作用を示すことから、未だ不明ではあるが、妊娠という同種移植現象においてSP₁ も免疫的に重要な役割を演じているであろうことが十分推察できる。

要 約

①今回の実験系では、胎仔の欠損は流産及び胎仔欠損胎盤に対する母体の細胞性免疫の発動を形態学的には確認できなかったが、人胎盤とラット胎盤の構造的差異を考えたとき、この事実は人流産現象と母体移植免疫との関係を否定するものではない。

②胎仔除去後も胎盤絨毛細胞ことにsmall basophilic trophoblastic cellの発育分化はfetectomyの時期により多少の違いがみられたが、ほぼ正常であった。

③アルシアンブルー染色陽性物質の出現は、もしこの物質を免疫保護物質と考えると興味深い。

④SP₁ は胎盤絨毛のsyncytium 細胞より産生されていることが示唆され、SP₁ 量は胎盤の発育、分化と相関すると考えられる。

⑤不全流産ではSP₁ の低下がみられ、切迫流産では著しい低下例は予後不良であった。

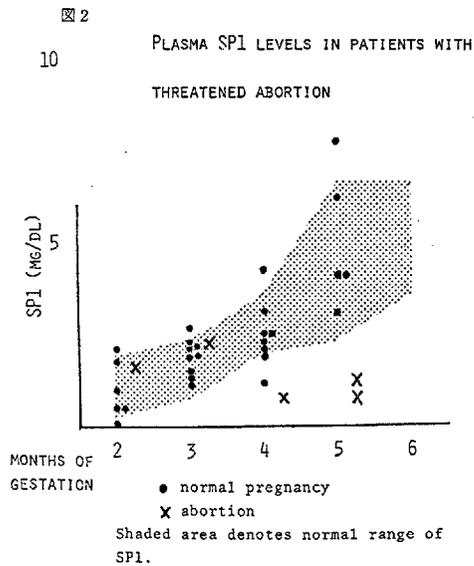
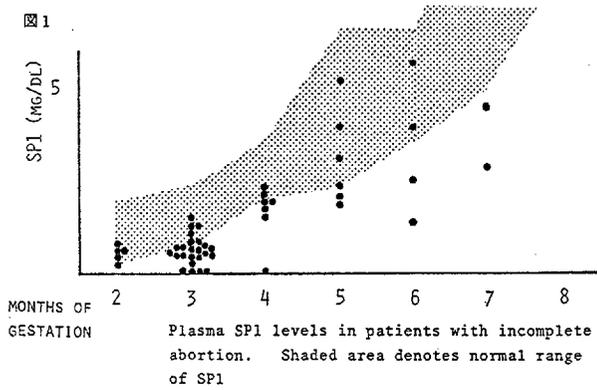
発 表 文 献

樋口, 春名, 高橋, 竹内: 臨婦産, 30:399, 1976

樋口, 竹内: 第29回日産婦会総会 学会発表

表1. THE MORPHOLOGICAL CHANGE OF
PLACENTA AFTER FETECTOMY

	№	DEGENERATION	LEUCOCYTE INFILTRATION	SMALL ROUND CELL INFILTRATION	L/B RATIO
12-4	30	12/30 (40%)	13/30 (43%)	0/30 (0%)	0.14
12-8	34	18/34 (52%)	20/34 (58%)	0/34 (0%)	0.13
14-4	21	3/21 (19%)	15/21 (71%)	0/21 (0%)	0.67
14-8	16	4/16 (25%)	12/16 (75%)	0/16 (0%)	285



↓
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

すでに著者らは原因不明の自然流産について免疫学的観点から種々検討を加え、とくに胎児死亡後の流産物排出機転に免疫機序が強く関与していることを示唆する成績を得てきた。今回は実験的に妊娠ラットを用い、その胎仔除去(fetectomy)による流産の有無を検討するとともに、fetectomy 後の胎盤の発育、変性ならびに胎盤に対する母体の細胞性免疫の発現の有無を形態学的見地から観察した。