

流早死産の免疫学的研究

組織適合抗原不適合の妊娠中期・後期
の胎児・胎盤に及ぼす影響について

大阪大学医学部産科婦人科学教室

倉智敬一
中室嘉郎
佐治文隆

研究目的

胎児・胎盤は父親由来の組織適合抗原を有している。一方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細胞性抗体ならびに液性抗体を産生する。これらの抗体が胎児・胎盤に作用する結果免疫学的に流早死産が起り得る。このような母児間の組織適合抗原の差から生じる免疫学的機序による流早死産の可能性を解明するため、我々は組織適合抗原の確立している近交系マウスを用いて実験的流早死産のモデルを作製し検討を行ってきた。その結果メスがオスの組織適合抗原に非常に強く感作された場合、胎仔数および胎仔重量が減少することを証明した。又オスの組織適合抗原によるメスの感作の影響は着床以後妊娠の中期あるいは後期に現れることを知った。更に胎仔数・胎仔重量の減少は主として感作リンパ球の影響によることが判明した。この感作リンパ球にはT細胞とB細胞の2種のsubpopulationが存在している。そこで今回感作リンパ球のいかなるsubpopulationが免疫学的機序による流早死産に関与しているのかについて以下の検討を行なった。

研究結果

(1) オスの組織適合抗原に対する感作脾細胞の作製

近交系C57BL/6Jメスマウスに他の近交系C3H/Heメスマウスの皮膚移植を2回行ない更に追加免疫としてC3H/Heマウス脾細胞の腹腔内投与を行なった。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感作脾細胞を得た。感作脾細胞の免疫の強度を知るた

めC3H/Heの組織適合抗原を有するmyeloma細胞X-5563を標的細胞として標的細胞破壊試験を行なった。51Crを標識したmyeloma細胞と感作脾細胞の混合培養を行ない51Cr releasing assayで感作の程度を測定した。

(2) 感作T細胞の作製

感作脾細胞に含まれるT、B2種の細胞のうちB細胞を除去し感作T細胞浮遊液を作製した。マウスmyeloma MOPC-104Eで山羊を免疫して得た抗血清(抗Th-B抗血清)はマウスB細胞を特異的に障害する。この抗血清を補体存在下で感作脾細胞と反応させ感作脾細胞からB細胞の除去を行なった。抗Th-B抗血清による感作脾細胞の細胞障害度を知るためdye exclusion testで抗血清処理後の障害細胞の比率をみた。対照には感作脾細胞に抗Th-B抗血清あるいは補体のみを作用させた。更に抗Th-B抗血清を作用させた後の感作脾細胞がT細胞に富んでいることを確認するため抗 θ 抗血清を用いて細胞障害試験を行なった。対照には抗 θ 抗血清に代えて正常マウス血清を作用させた。

(3) オスの組織適合抗原に対する感作T細胞の妊娠マウスへの投与

C3H/He オスマウスと交尾して妊娠したC57BL/6JマウスのD₇(交尾を確認した日をD₁とする)に(2)で得た感作T細胞浮遊液を尾静脈から静注した。対照群には感作していない正常C57BL/6Jメスマウスの脾細胞を抗Th-B抗血清で処理して注射した。D₁₈に開腹し子宮の状態を観察し、胎仔の生死、生存胎仔数、胎仔及び胎盤の重量を測定した。

研究結果

(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細胞性免疫の強度を知るための感作脾細胞による標的細胞破壊試験を行なった。感作脾細胞と⁵¹Cr標識標的細胞の混合培養後の⁵¹Crの遊離率は図1に示す通りであり、対照として使用した非感作正常脾細胞による⁵¹Cr遊離率に比べ明らかに高値を示した。従って免疫されたC57BL/6JマウスにC3H/Heの組織適合抗原に対する強力な細胞性抗体を生じたことを知った。

(2) 感作脾細胞に抗Th-B 抗血清を補体と共に作用させてB細胞を除去した。この際dye exclusion testを用いて検討したところ感作脾細胞のうち51.6%の細胞が障害された。感作脾細胞に抗Th-B 抗血清のみあるいは補体のみを作用させた対照における細胞障害度はそれぞれ4.1%、8.0%と非常に少なかった。次に抗Th-B 抗血清を作用させた後の残存脾細胞中のT細胞の割合を知るため抗θ抗血清を用いて細胞障害試験を行なった。その結果感作脾細胞の41.5%即ち抗Th-B 抗血清処理後の脾細胞の85.7%がT細胞であることが判明し非常にT細胞に富んでいることがわかった。(図2)

(3) 妊娠メスマウスにオスの組織適合抗原に対して感作したT細胞を投与しD₁₈に開腹したところ7匹中6匹の子宮に流産胎盤や子宮内胎児死亡を認めた。実験群における流死産仔の合計は13匹であり生産仔の合計は42匹であった。従って胎仔総数55匹中13匹、23.6%に流死産仔が認められた。対照群においては妊娠マウス5匹中2匹に流産の痕跡がみられ、いずれも1個ずつの流産胎盤が認められたのみであった。対照群の流死産率は胎仔39匹中2匹5.1%であった。この結果感作T細胞投与群においては流死産の発生率が高いことが示された。次に実験群の平均生存胎仔数は 6.0 ± 1.6 で対照群 7.4 ± 1.8 に比べ減少の傾向を示したが統計学上有意の差は認められなかった。ところが生存胎仔の平均重量では実験群は 833 ± 139 mgであり対照群の 1050 ± 194 mgに比べ有意に体重の低下を認めた。胎盤重量に関しては実験群 131 ± 18 mg、対照群 131 ± 16 mgと両群の間で差を認めなかった。(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に流早死産が起ることを確認した。これらの流早死産には感作リンパ球なかでも感作T細胞が関与していることが判明した。即ち感作T細胞投与群においては子宮内に流産や胎児死亡を認めた例が多数みられた。更に胎仔重量については対照群と比べて著明な低下がみられた。父方組織適合抗原に対する感作T細胞が流早死産を惹起する作用機序には2つの原因が考えられる。まず第一にT細胞が母児間の免疫学的障壁ともいえる胎盤に作用して障害を与えることが考えられる。しかし我々の実験成績では感作T細胞投与群と対照群の間に胎盤重量の有意差はなく又胎盤の組織学的所見でも両者の間に差は認めなかった。そこで第二の原因として胎盤を通過し胎児に移行した感作T細胞がGVH反応(移植片の対宿主反応)を起し胎児がRunt病により子宮内死亡にいたることが考えられる。本実験においても流死産例の中に胎児が消滅して胎盤のみが遺残している例は多数みられたが、その逆の例はみられなかったことから胎児死亡が胎盤障害に先行していたとも考えられる。

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実験モデルを作った。

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 これらの流早死産には主として感作リンパ球特にT細胞が関与していた。

学会発表・発表文献

- 1) 若尾豊一 中室嘉郎 佐治文隆 根来孝夫 都竹 理 倉智敬一
「流早産と移植免疫 液性及び細胞性免疫の両面からの検討」
第54回近畿産科婦人科学会
- 2) 佐治文隆 中室嘉郎 小川 誠 若尾豊一 根来孝夫 都竹 理 倉智敬一
「流早産に関する液性ならびに細胞性免疫の意

義」

第28回日本産科婦人科学会

3) 佐治文隆 中室嘉郎 若尾豊一 根来孝夫

都竹 理 倉智敬一

「液性ならびに細胞性免疫の流早産に対する影響」

第74回日本不妊学会関西支部集談会

4) 若尾豊一 佐治文隆 中室嘉郎 根来孝夫

都竹 理 倉智敬一

「液性ならびに細胞性免疫と流早死産」

第12回日本不妊学会総会

5) 佐治文隆 都竹 理

「妊娠と免疫」

臨床科学 12(9), 1051-1055, 1976

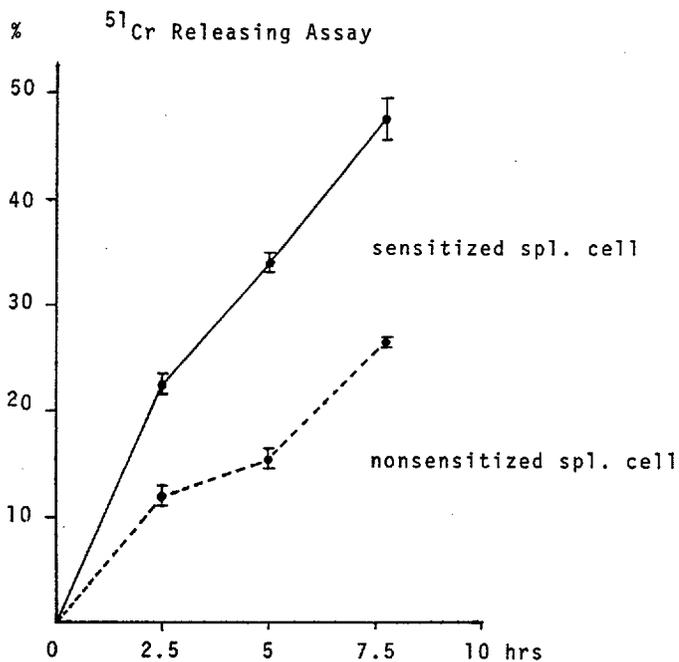
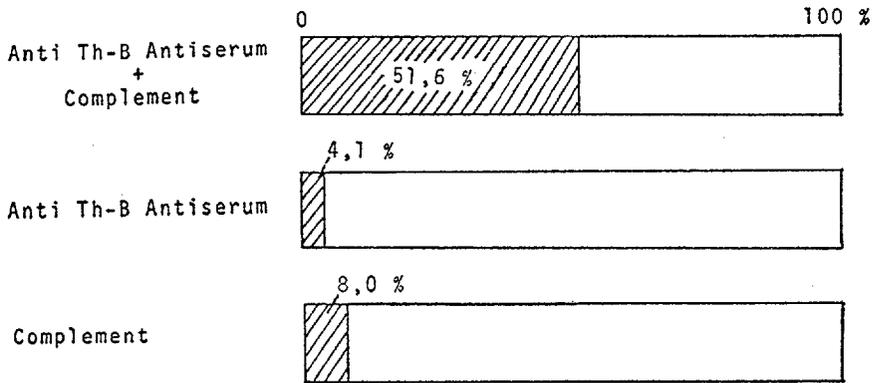


图2 Separation of Sensitized T Cell



Cytotoxicity of T Cell by Anti θ Antiserum

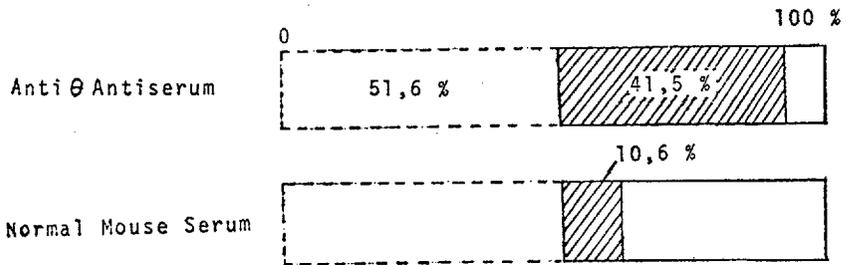


表1

	Mouse Injected with	
	Sens. Spl. Cell	Norm. Spl. Cell
No. of Animal	7	5
Animal \bar{c} Abortion	6	2
Abortus/Litter (%)	13/42+13 (23.6)	2/37+2 (5.1)
Alive Litter Size	6.0 \pm 1.6	7.4 \pm 1.8
Fetal WT (mg)	833 \pm 139	1050 \pm 194
Placental WT (mg)	131 \pm 18	131 \pm 16

↓ **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

胎児・胎盤は父親由来の組織適合抗原を有している。一方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細胞性抗体ならびに液性抗体を産生する。これらの抗体が胎児・胎盤に作用する結果免疫学的に流早死産が起り得る。このような母児間の組織適合抗原の差から生じる免疫学的機序による流早死産の可能性を解明するため、我々は組織適合抗原の確立している近交系マウスを用いて実験的流早死産のモデルを作製し検討を行ってきた。