

流早死産の免疫学的研究

マウス胎仔におよぼす neuraminidase の影響について

名古屋市立大学医学部産婦人科学教室

八 神 喜 昭
鈴 森 謙 次
中 根 茂 雄
高 木 孝

研究目的

シアル酸に特異的に作用する neuraminidase を妊娠初期マウスに投与することにより、妊娠継続が障害されることは、Gasic 等によって報告されている。しかし、その作用機序については、免疫学的な barrier と考えられる trophoblast (特に細胞表面のムコ多糖類) に直接作用するか、decidua に作用するのか、又は、シアル酸に富む gonadotropin に作用するのか、未解明の現況である。今回、我々は、妊娠初期のマウスに、neuraminidase, progesterone, HCG を投与し、妊娠初期における妊孕状態を、妊卵、trophoblast, decidua について、光顕及び組織化学的に検索した。更に、一部の群については、妊娠末期まで妊娠継続を試み、その妊孕状態を調べ、それらの薬剤のマウス胎仔、胎盤に及ぼす影響について観察した。

研究方法

性成熟雌 ICR (8-12 週齢) に、PMS, HCG を投与して排卵誘発を行った後、性成熟雄 ICR (8-12 週齢) と 2 時間 mating させ、copulation plug を認めた雌 ICR を使用した。post coitum interval (以後 P.C. と略す) は、2 時間の mating の中間の時間を 0 として計算し、妊娠第 1 日とは、copulation plug を認めた翌日とした。以後、妊娠第 4 日とは 94 hrs. P.C., 第 5 日とは 118 hrs. P.C., 第 6 日とは 142 hrs. P.C. とした。neuraminidase 投与群には、それぞれ妊娠第 4 日、第 5 日、第 4・6 日に 50 単位の neuraminidase

を投与し、対照群には buffer を投与した。更に、progesterone, HCG の影響を観察する目的で、妊娠第 4・6 日に neuraminidase を投与したマウスに、妊娠第 4 日、第 4・5・6 日に progesterone 2 mg, 又は HCG 10 単位を皮下に投与した。そして、妊娠初期の妊孕状態を検査するために、妊娠第 6 日 (145 hrs. P.C.) に autopsy を施行した。組織は、glutaraldehyde 固定し、H&E 及び colloidal iron 染色法にて染色を行い観察した。更に妊娠末期における妊孕状態を見る目的で、neuraminidase (第 4・6 日) 投与群、その対照群、及び neuraminidase, HCG 併用群の一部は、妊娠第 18 日に autopsy を行い、その妊孕状態、胎仔、胎盤について検索した。

研究結果

1. 妊娠初期の妊孕状態 (表 1.2)

buffer 投与群では、着床率 7.04%, 平均着床数 1.49 個であった。neuraminidase (第 5 日、第 6 日) 投与群では、着床率 8.18%, 平均着床数 1.83 個であり、neuraminidase (第 4 日、第 4・6 日) 投与群では、着床率 33.3%, 平均着床数 1.02 個であった。neuraminidase と progesterone 併用群では、着床率 7.86%, 平均着床数 1.12 個であり、neuraminidase と HCG 併用群では、着床率 4.29%, 平均着床数 1.18 個であった。

組織学的検索によると、buffer 投与群と neuraminidase (第 5 日、第 6 日) 投与群では、embryo, trophoblast, decidua に著変は無

く、colloidal iron染色法では、embryoの proximal endoderm の細胞表面に多量の陽性物質を認め、trophoblast, ectoplacental cone の細胞表面には少量の陽性物質を認めた。neuraminidase(第4日, 第4・6日)投与群では、embryo の変性, trophoblast-decidua 附着部の出血, decidua の軽度浮腫及び lymphoid cell の少量の増加を認めた。colloidal iron 染色法では、embryoの proximal endoderm, trophoblast, ectoplacental coneの細胞表面には陽性物質を認めなかった。neuraminidaseとhormon剤併用群では、HCG併用群において、embryo, trophoblast に軽度変性を認めたが、progesterone併用群においては、著変は認めなかった。しかし、colloidal iron染色法では、両群共に embryoの proximal endoderm細胞表面に陽性物質を認めたが、trophoblast, ectoplacental cone には陽性物質を認めなかった。

2. 妊娠末期の妊娠状態(表3)

5例のbuffer投与群において、妊娠を認めたのは4例(80.8%)であり、平均健常胎仔数は、17.0匹であった。又、子宮内胎仔死亡を認めたのは3例、resorbed implantsを認めたのは1例であった。この群の平均胎仔重量は802.8mg, 平均胎盤重量80.4mg, placental indexは10.0%であった。9例のneuraminidase(第4・6日)投与群で、妊娠を認めたのは6例(66.7%)で、平均健常胎仔数は10.3匹であった。子宮内胎仔死亡を認めたのは3例、resorbed implantsを認めたのは4例であった。又、平均胎仔重量は806.9mg, 平均胎盤重量86.44mg, placental index 10.7%であった。8例のneuraminidaseとHCG併用群で妊娠を認めたのは6例(75.0%)で、平均健常胎仔数

は15.2匹、子宮内胎仔死亡を認めたもの3例、resorbed implantsを認めたもの3例であった。平均胎仔重量727.4mg, 平均胎盤重量97.7mg, placental index 13.4%であった。

考察及び要約

neuraminidase(第4・6日)投与群において観察されたように、妊娠初期に比べて末期に妊孕率が高くなること、対照群に比べて胎仔重量の差が大きいこと、neuraminidase(第4・6日)投与群において、implantsを認めないような子宮腔内にfree-blastocytesを観察出来たというGasic等の報告などから、着床時に投与されたneuraminidaseは、妊卵の着床を阻害するようと思われる。一方、neuraminidase(第4・6日)投与群の着床部位の観察では、embryoの変性、deciduaの浮腫、trophoblast-decidua 附着部の出血等の所見や、colloidal iron染色法により、trophoblast細胞表面に陽性物質を認め得なかったことにより、neuraminidaseが直接trophoblast細胞表面のムコ多糖類及びdeciduaに対して強く作用していることが示唆された。progesterone, HCG併用群においては、妊孕性はある程度防禦されるものの、平均着床数は対照に比べて少ないことや、妊娠末期にresorbed implantsを多数認めることより、これらの薬剤もneuraminidaseのtrophoblast, deciduaに対する障害を余り阻止出来ないことを示すものと考えられた。

学会発表

鈴森謙次, 高木孝, 中根茂雄, 中谷剛彬, 八神喜昭 「マウスの妊娠に対するneuraminidaseの影響」 第28回日本産婦人科学会総会

表 1

Effect of neuraminidase, progesterone and HCG on pregnant mice.

Treatment	Total no. of mice	Mice with implants No.	%	Mean no. of implants per mouse
Buffer (4) (5) (6) (4,6)	27	19	70.4	14.9
N-dase (5) (6)	11	9	81.3	18.3
N-dase (4) (4,6)	27	9	33.3	10.2
N-dase (4,6) +progesterone (4) (4,5,6)	14	11	78.6	11.2
N-dase (4,6) +HCG (4) (4,5,6)	14	6	42.9	11.8

*Autopsy was performed on day $\overline{6}$ p.c..

表 2

Abnormal histological findings on H&E

	Embryo	Trophoblast	Decidua	Bleeding
Buffer	-	-	-	-
N-dase (5) (6)	-	-	-	-
N-dase (4) (4,6)	++	+	+	++
N-dase (4,6) +Progesterone	-	-	+	-
N-dase (4,6) +HCG	+	+	+	-

Histo-chemical findings on colloidal iron.

	Embryo	Trophoblast
Buffer	++	+
N-dase (5) (6)	++	+
N-dase (4) (4,6)	-	-
N-dase (4,6) +Progesterone	+	-
N-dase (4,6) +HCG	+	-

表3 Effects of neuraminidase and HCG on pregnant mice.

Treatment	Total no. of mice	Mice with pregnancies		Mean no. of fetuses per pregnant mouse :except intrauterine fetal death	Mice with intrauterine fetal death	Mice with resorbed implants
		No.	%			
Buffer (4,6)	5	4	80.0	17.0	3	1
N-dase (4,6)	9	6	66.7	10.3	3	4
N-dase (4,6) + HCG	8	6	75.0	15.2	3	5

*Autopsy was performed on day 18 p.c..

↓ 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

シアル酸に特異的に作用する neuraminidase を妊娠初期マウスに投与することにより、妊娠継続が障害されることは、Gasic 等によって報告されている。しかし、その作用機序については、免疫学的な barrier と考えられる trophoblast (特に細胞表面のムコ多糖類)に直接作用するか、decidua に作用するのか、又は、シアル酸に富む gonadotropin に作用するのか、未解明の現況である。