

「絨毛羊膜炎におけるラクトフェリンの作用の検討」 —免疫組織化学による検討—

分担研究：ハイリスク分娩の予防と妊婦健康診査のありかたに関する研究

横浜市立大学医学部産婦人科

研究協力者 高橋 恒男
協同研究者 茂田 博行
石川 浩史

要約：生体内抗菌物質であるラクトフェリンの妊娠子宮における作用を知るために、免疫組織学的方法にて妊娠子宮の羊膜・絨毛膜、子宮頸管部を抗ラクトフェリン抗体にて染色し、ラクトフェリンの局在について検討した。同時に非妊娠子宮の頸管部についても検討した。絨毛羊膜炎を伴った胎盤の羊膜・絨毛膜の主な染色部位は、遊走した顆粒球であった。また妊娠・非妊娠子宮とも頸管腺の円柱上皮に染色を認め、頸管腺にラクトフェリンの分泌能があることが示唆された。以上の所見より、ラクトフェリンが妊娠子宮における絨毛羊膜炎の発症機序に関与している可能性が示唆された。

見出し語：早産、絨毛羊膜炎(chorioamnionitis)、ラクトフェリン

研究方法：患者の同意のもとに手術や分娩時に採取した4種の以下の組織切片を Rabbit Anti-Human Lactoferrin 抗体 (DACO) を用いて SAB 法、ABC 法にて染色し、ラクトフェリンの局在を検討した。(a) 絨毛羊膜炎による前期破水・早産(妊娠26週)例の胎盤表面の羊膜、絨毛膜。(b) 他科合併症のため妊娠26週で帝王切開となった絨毛羊膜炎のない症例の胎盤表面の羊膜、絨毛膜。(c) 分娩時子宮破裂で子宮全摘された子宮の頸管。(d) 正常月経周期を有し、子宮筋腫のため摘出された非妊子宮の頸管。

結果：(a) 絨毛羊膜炎を合併した前期破水・早産(妊娠26週)症例の羊膜・絨毛膜(図1)。

羊膜、絨毛膜には顆粒球が多数遊走しており、これ

ら顆粒球には濃い染色を認める(矢印)。しかしその周囲の羊膜、絨毛膜には染色を認められなかった。(b) 絨毛羊膜炎をともなわない早産(妊娠26週)症例の羊膜、絨毛膜(図2)。

遊走顆粒球はほとんど認めず、羊膜・絨毛膜にも染色はほとんど認められない。

(c) 子宮破裂のため子宮全摘(妊娠36週)となった症例の子宮頸管腺(図3)。絨毛羊膜炎なし。

頸管腺の腺細胞細胞質に、部分的にはあるが染色を認める(矢印)。頸管腺にラクトフェリンの分泌能があることを示唆する所見と考えられる。

(d) 子宮筋腫のため子宮摘出となった症例の子宮頸管腺(図4)。42才で正常の月経周期を持ち、増殖期。

頸管腺の腺細胞細胞質に、(c)同様の染色を認める(矢印)。ラクトフェリンは妊娠時、非妊時とも頸管腺から分泌されていることが示唆された。また、ラクトフェリン陽性頸管腺細胞の分布には heterogeneity がみられた。

考察：絨毛羊膜炎は従来原因がはっきりしなかった切迫早産、前期破水、早産の原因として注目されている。絨毛羊膜炎は、一般的には妊娠中の細菌性膣炎・頸管炎から異常細菌が上行感染することによって発症すると考えられている。しかし、これに対する防御機構についてはまだ十分明らかになっているは言い難い。ウリナスタチンによる抗サイトカイン作用が臨床応用されている程度である。

さて、ラクトフェリンは分子量約80,000の糖蛋白で、鉄結合蛋白である。体内各所の分泌液からも同定されており、多彩な生体内機能を持つ¹⁾が、その最も

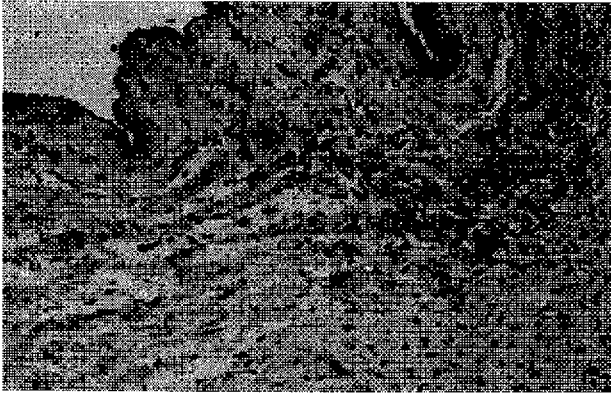


図1 絨毛羊膜炎を合併した前期破水・早産(妊娠26週)症例の羊膜・絨毛膜のラクトフェリン免疫染色。
遊走した顆粒球に濃い染色を認める(矢印)。周囲の羊膜、絨毛膜には染色を認められない。

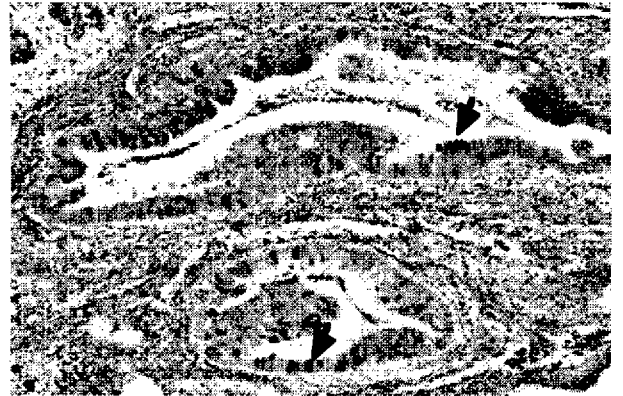


図3 子宮破裂のため子宮全摘(妊娠36週)となった症例の子宮頸管腺のラクトフェリン免疫染色。
頸管腺の腺細胞細胞質に、一部染色を認める(矢印)。

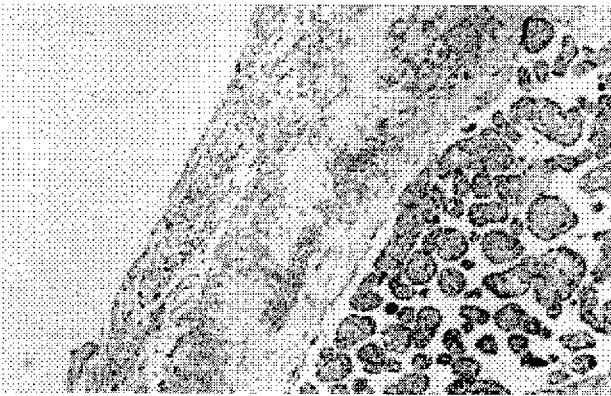


図2 絨毛羊膜炎をともなわない早産(妊娠26週)症例の羊膜、絨毛膜のラクトフェリン免疫染色。
遊走顆粒球はほとんど認めず、羊膜・絨毛膜にも染色はほとんど認められない。

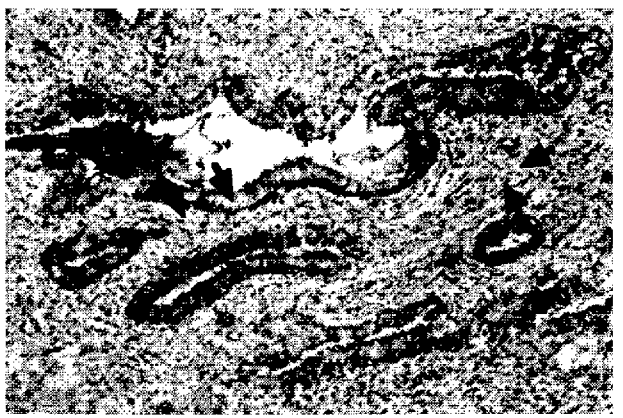


図4 子宮筋腫のため子宮摘出となった症例の子宮頸管腺のラクトフェリン免疫染色。
頸管腺の腺細胞細胞質に図3同様の染色を認める(矢印)。

重要な作用は抗菌作用²⁾といわれている。

生体内抗菌物質であるラクトフェリンが、絨毛羊膜炎に対しても防御的に作用している可能性が推定されるが、現在のところ報告は少ない。依田らは、ヒト羊水中のラクトフェリンを定量し、絨毛羊膜炎を伴った症例では羊水中のラクトフェリンが増加することを報告している³⁾。また、千村らは、ヒト妊娠子宮の頸管粘液中のラクトフェリンを定量し、絨毛羊膜炎を伴った症例では頸管粘液中のラクトフェリン濃度が低下していると報告している⁴⁾。局所に炎症を伴えば顆粒球が遊走してラクトフェリン濃度は増加するように思えるが、逆に低下するという点が興味深い。この所見が、炎症により局所のラクトフェリンが消費された結果なのか、ラクトフェリンの分泌が減少する何

らかの因子を持つものが絨毛羊膜炎になり、早産になりやすいということなのかは不明であるが、少なくとも絨毛羊膜炎の発症機序にラクトフェリンが何らかの関与をしている可能性はあると考えられる。

今回我々は、こういった妊娠子宮におけるラクトフェリンの機能を検討するために、まずヒト妊娠子宮と非妊娠子宮において免疫組織染色を行い、ラクトフェリンの局在を調べてみた。

その結果、羊水中のラクトフェリンが羊膜・絨毛膜から分泌されるとすれば、その主たる分泌源は、遊走してきた顆粒球であることが示唆された。また、子宮の頸管部においては、妊娠・非妊娠子宮とも頸管腺の円柱上皮に不均一な染色を認め、頸管腺にラクトフェリンの分泌能がある可能性が示唆された。

染色が細胞間で不均質である理由は不明であるが、我々のマウス乳線におけるラクトフェリン免疫染色でも同様の不均一な染色パターンを示しており、このことはラクトフェリンがバラクリンで作用している可能性を示唆していると考えている⁵⁾。ヒト頸管腺で同様のことが言えるかどうかは不明である。

妊娠子宮におけるラクトフェリンの役割は、まだほとんど解明されていない。しかし、これまで報告されているラクトフェリンの生体内での機能から想像するに、頸管腺から分泌される頸管粘液中のラクトフェリンが、腔内異常細菌に対して抗菌的に作用し、細菌の子宮内進入を予防している可能性がある。また、絨毛羊膜炎の発症した子宮内では、羊膜下に遊走してきた顆粒球により産生された羊水中ラクトフェリンが、子宮腔内で抗菌作用、免疫調節作用などの働きをしているのではないかと考えられる。

結語：

(1) 抗ラクトフェリン抗体を用いた免疫染色において、絨毛羊膜炎を伴った胎盤の羊膜・絨毛膜の主な染色部位は、遊走した顆粒球であった。

(2) 妊娠・非妊娠子宮とも頸管腺の円柱上皮に染色を認め、頸管腺にラクトフェリンの分泌能があることが示唆された。

(3) 以上の所見より、ラクトフェリンが妊娠子宮における絨毛羊膜炎の発症機序に関与している可能性が示唆された。

文献：

- 1) Bellamy W, Takase M, Yamauchi K, et al : Identification of the bactericidal domain of lactoferrin. *Biochim. Biophys. Acta*, 1121: 130-136, 1992
- 2) Arnold RR, Cole MF, McGhee JR: A bactericidal effect for human lactoferrin. *Science*, 197, 263-265, 1977
- 3) 依田暁, 大槻克文, 藤間芳郎ほか: 羊水中ラクトフェリン測定 of 絨毛羊膜炎における臨床的意義. *新生児誌*, 32 : 679, 1996
- 4) Chimura T, Hirahara T, Takase M : Lactoferrin in cervical mucus of patients with chorioamnionitis. *Jap. J. Antibiotics*, 46: 318-321, 1993
- 5) 高橋恒男: マウス乳線の発育過程におけるラクトフェリンの役割の研究. *横浜医学*, 48, 559-565, 1996



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



要約:生体内抗菌物質であるラクトフェリンの妊娠子宮における作用を知るために,免疫組織学的方法にて妊娠子宮の羊膜・絨毛膜,子宮頸管部を抗ラクトフェリン抗体にて染色し,ラクトフェリンの局在について検討した.同時に非妊娠子宮の頸管部についても検討した.絨毛羊膜炎を伴った胎盤の羊膜・絨毛膜の主な染色部位は,遊走した顆粒球であった.また妊娠・非妊娠子宮とも頸管腺の円柱上皮に染色を認め,頸管腺にラクトフェリンの分泌能があることが示唆された.以上の所見より,ラクトフェリンが妊娠子宮における絨毛羊膜炎の発症機序に関与している可能性が示唆された.