

氏 名（本籍） つむら や たかし
 圓 谷 隆

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 2 2 3 7 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 2 年 9 月 12 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 57 年 3 月 23 日
 東 海 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 原 因 不 明 習 慣 流 産 の 臨 床 的 実 験 的 研 究

 (主 査)
論 文 審 査 委 員 教 授 矢 嶋 聰 教 授 多 田 啓 也
 教 授 折 笠 精 一

論 文 内 容 要 旨

連続3回以上流産を繰り返す患者を習慣流産と呼ぶ。このうち、今まで原因不明であったものに、免疫機構が関与しているらしいことが最近解ってきた。母体にとって胎児は同種異系移植片と考えられるため、母体の免疫学的攻撃を受け、拒絶されるはずである。しかし、実際には拒絶反応を受けずに生存しており、現在のところ、この免疫学的防御機構の説明に、遮断抗体と言う概念が用いられている。つまり、正常妊婦の血清中には夫のHLA class II抗原に対する抗体が存在し、この抗体が母体から胎児への免疫学的攻撃を防御する遮断抗体として働き、原因不明習慣流産はこの抗体の産生障害により起こる。その産生障害の原因は、夫婦間のHLAの一致による母体側の夫の抗原認識の低下に起因すると説明され、原因不明習慣流産夫婦では夫婦間のHLAの一致率が高いと報告されてきた。また臨床的には、この抗体の産生を目的とした夫のリンパ球移植による治療が行われるようになった。しかし、この遮断抗体には他にも、T細胞に向かう抗イディオタイプ抗体を始め種々の報告があり確実なところは解っていない。本研究では習慣流産患者に対して実際に免疫療法を行い、この治療法の臨床的効果及び、HLAの関与を調べると共に、習慣流産モデルと考えられているマウスの系を用いて免疫学的流産の起こる機序、並びに免疫療法による免疫動態の変化を、免疫系細胞の表面抗原に対する各種モノクローナル抗体を用いて調べた。臨床的には、延べ34人の原因不明習慣流産患者に対して、夫リンパ球移植による免疫療法を行った。リンパ球はFicoll-Conrayを用いた比重遠心法により採取し、妻の上腕部皮内に投与した。投与時期は妊娠4週から6週の間1回と、初回投与から2週後に1回の合計2回とした。治療成績は、出産20人、妊娠継続または成功6人、流産8人で成功率は76.5%であった。出産した20例については、分娩週数は33週から41週までで平均38.6週、出生時体重は1620gから4052g平均3098±587g、胎盤重量は396gから800g平均620±118g、男女別では男12人、女8人で、奇形はなく、子宮内胎児発育遅延は、妊娠39週2384gにて出産した1例のみであった。またリンパ球移植を受けた妊婦にgraft-versus-host reactionを含む重篤な副作用は認められず、免疫療法は安全かつ有効な治療法であると言える。出産した20例の内、夫婦のHLAが検索できたものは19例で、HLA-DRが一致しているものは10例(52.6%)であった。一方流産した8例で、HLA-DRが一致していたものは3例(37.5%)であり、HLA-DRの一致と免疫療法の予後とは特に関係はなかった。このように高い治療効果のある免疫療法の作用機序を知る目的で、マウスを用いた動物実験を行った。習慣流産モデルと考えられているマウスにはCBA/J雌×DBA/2雄の組合せを、コントロールにはCBA/J雌×BALB、DBA/C雄の組合せを用い、CBA/J×DBA/2を流産群、CBA/J×BALB/Cをコントロール群とした。まずこの系の自然流産率を検討した

結果、流産群では26.1%、コントロール群では7.5%であった。流産群に対してBALB/C雄の脾細胞投与による免疫療法を施行した場合、流産率は17.2%と有意に改善したがDBA/2雄の脾細胞投与では29.5%と改善できなかった。そこでこの系の免疫系の変化を、妊娠の前後免疫療法有効群、無効群に分けて調べた。全身的な免疫学的変化としてはCBA/J雌の脾細胞を採取し、モノクローナル抗体を用いたfluorescence cytometryにより解析した。また局所的な変化としては胎盤の細胞を光顕的酵素抗体法染色により観察した。全身的な変化としては、妊娠によりLFA-1、NK細胞は抑制され、IL-2Rは活性化された。免疫療法有効群ではLFA-1、IL-2R、ヘルパーT細胞は抑制された。無効群ではNK細胞、マクロファージ、IL-2Rは活性化されており、LFA-1、ヘルパーT細胞は抑制されなかった。局所的には、正常胎盤ではマクロファージ、NK細胞のみが認められ、流産胎盤では、マクロファージが4倍、NK細胞が10倍に増加しておりIa、LFA-1陽性細胞も認められた。以上の事より流産では、全身的にも局所的にもNK細胞とマクロファージが活性化されていることが証明された。

結 論

1. 臨床的にも実験的にも、妊娠維持に関する現象が、HLAによりすべて規定されているわけではなく、従来から言われていたような、夫婦間のHLAの一致が習慣流産の原因になるとは考えにくい。
2. 妊娠ではIL-2R発現の活性化にともなうLFA-1抗原の発現抑制が認められた。
3. リンパ球投与による免疫療法は、ヘルパーT細胞、IL-2R、LFA-1の抗原発現を抑制するように働き、NK細胞、マクロファージの活性を抑制する事によって妊娠が維持される。

審査結果の要旨

連続3回以上流産を繰り返す習慣流産は、母体の免疫学的防御機構の破綻により起こると言われ、現在のところ、この免疫学的防御機構の説明に、遮断抗体と言う概念が用いられている。患者ではその産生が障害されており、夫婦間のHLAの一致による母体側の夫の抗原認識の低下に起因すると説明され、原因不明習慣流産夫婦では夫婦間のHLAの一致率が高いと報告されてきた。臨床的には、この抗体の産生を目的とした夫のリンパ球移植による治療が行われるようになったが、この遮断抗体には他にも種々の報告があり、確実なところは解っていない。本研究は習慣流産患者に対して実際に免疫療法を行い、この治療法の臨床効果及びHLAの関与を調べると共に、実験的に、習慣流産モデルと考えられているマウスの系を用いて免疫学的流産の起こる機序、並びに免疫療法の作用機序を、免疫系細胞の表面抗原に対する各種モノクローナル抗体を用いて調べた非常に興味深いものである。臨床的には、延べ34人の原因不明習慣流産患者に対して夫リンパ球移植による免疫療法を行い、出産20人、妊娠継続または成功6人、流産8人で成功率は76.5%と良好であった。出産した20例については、奇形や重度の子宮内胎児発育遅延、またリンパ球移植を受けた妊婦に重篤な副作用は認められず、確かに免疫療法は安全かつ有効な治療法であると言える。出産した20例の内、夫婦のHLAが検索できた19例では、HLA-DRが一致しているものは10例(52.6%)、一方流産した8例でHLA-DRが一致していたものは3例(37.5%)であり、HLAの一致と免疫療法の予後との間に特定な関係はみられない。マウスを用いた動物実験では自然流産率26.1%の流産系CBA/J×DBA/2と7.5%のコントロール系CBA/J×BALB/Cを用いているが、雄のH-2は同一であり、また臨床結果から見てもHLAですべて規定されている訳ではないと言う論旨は理解できる。また、妊娠及び免疫療法による免疫系の変化を全身と局所とに分けて見ており、前者は脾細胞を、後者は胎盤を用いて、免疫系細胞の表面抗原に対するモノクローナル抗体を用いた免疫学的手法により詳細に解析している。その結果、妊娠ではIL-2R発現の活性化にともなう、LFA-1抗原の発現抑制が認められた。リンパ球投与による免疫療法は、ヘルパーT細胞、IL-2R、LFA-1の抗原発現を抑制するように働き、NK細胞、マクロファージの活性を抑制する事によって妊娠が維持される。流産では、全身的にも局所的にもNK細胞とマクロファージが活性化されている事を証明した。以上のように本論文は、今まで不明であった妊娠維持と流産、また習慣流産の治療法として確立されてきた免疫療法のメカニズムに対して免疫担当細胞がどのような働きをしているのかを解明したもので、学位論文に十分値すると判断される。