

シンポジウム 母体・胎児間の免疫現象に関する研究

予定追加発言

母児間の移植抗原の不適合が妊孕現象に及ぼす影響

大阪大学医学部産科婦人科学教室

都 竹 理

共同研究者 (大阪大学) 中室 嘉郎, 佐治 文隆, 小川 誠, 若尾 豊一, 根来 孝夫
(東京医大) 蛸名 勝忠

緒 言

精子・受精卵・胎児ならびに胎盤には父親由来の移植抗原が存在しており、妊婦のかかりの者(協同研究者蛸名ら(1975)によると11.7%)は夫の移植抗原にたいして液性抗体を産生している事が確認されている。それでは「母児間に移植抗原の不適合が存在する場合、妊娠はどのような免疫学的影響をうけるだろうか?」と云う疑問が生じる。この問題についてこれ迄多くの検討がなされてきたが、未だ一定の知見が得られず、現在なお五里霧中であると云つても過言ではない。その理由の一つは、ヒトは雑系であるため移植抗原が一人一人まちまちであり、しかも妊婦に産生される抗体の強さも、また液性抗体と細胞性抗体の量的関係もヒトによつてすべて異なるためと考えられる。つまり動物には Strain によつて抗体を産生し易いもの (high responder) と産生しがたいもの (low responder) とがあるように、ヒトでも抗原にたいする反応性の強弱は生まれつき遺伝的にきまつているものと思われる。また妊娠を母児間の移植免疫と考えた場合液性抗体ならびに細胞性抗体が移植免疫にはたす役割は全く異なる。細胞性抗体は移植免疫の主役を演じ、移植片を拒否するように働くが、液性抗体のはたす機能は未だ十分解明されておらず、場合によつては移植片を保護するように働くとさえ云われている。ところが液性抗体と細胞性抗体は parallel に産生されるのではなく、どのような方法で免疫されたか(免疫方法)また免疫された時点よりどの程度経過したかによつて両者の量的関係は異なってくる。したがつて妊婦によつては妊娠経過に障害を与える可能性のある細胞性抗体 dominant もあれば、液性抗体 dominant で細胞性抗体はほとんど認められないものもある。このようにヒトではその条件が非常に複雑であり、且つ実験方法に自ら制約が加えられるため「母児間の免疫反応が妊娠にどのような影響を与えるか」と云う問題をヒトについて検討することは現段階では到底不可能である。そこでわれわ

れはこの問題を「移植抗原ならびに免疫方法が同一であり、且つ免疫から妊娠までの期間がほぼ一定である。」と云う極めて簡明な条件のもとで実験的に解明することを試みた。すなわち移植抗原がすべて均一である近交系マウスのオスで他の近交系マウスのメスを非常に強く免疫した場合、つまり細胞性抗体が強力に存在する場合「免疫されたメスマウスは、どのような妊娠経過をとるだろうか?」と云う点に的を絞つて検討を加えた。

方法ならびに成績

1) オスマウスの移植抗原による免疫方法

強力な抗体、特に細胞性抗体を得るには皮膚移植による方法と移植抗原を豊富に有する悪性腫瘍の接種による方法との2種類がある。本研究においては免疫方法が極めて強力で、且つ操作が簡単で一度に大量のマウスを確実に免疫し得る方法として悪性腫瘍 myeloma を使用した(小川ら:1974)(図1)。すなわち近交系マウス C3H/He 系に自然発生し、継代培養されてきた悪性腫瘍 myeloma には腫瘍特異抗原のほかに C3H/He 系の移植抗原が大量に存在している。したがつてこのマウスを同系の C3H/He 系に移植すると腫瘍はどんどん大きくなり、移植をうけたマウスは約2週間後には腫瘍のため死亡した。しかしこの腫瘍を他の近交系マウス C57BL/6J 系マウスに移植すると、腫瘍はいつたんは大きくなつたが C3H/He 系の移植抗原にたいし強力な抗体、特に細胞性抗体を産生し、約2週間後には逆に腫瘍を完全に拒絶した。なお2回目以降の接種では、すでに Recipient には C3H/He 系マウスの移植抗原にたいする強力な細胞性抗体が存在するため、腫瘍は初めからまったく腫大せず、ただちに拒絶された。ただこの免疫方法による場合、移植抗原のほかに腫瘍特異抗原にたいする抗体も産生されるが、詳細な検討の結果、腫瘍特異抗原にたいする抗体は極めて弱く、単独では妊娠の経過になら影響を及ぼさないことを確認したので以後オスの移植抗原による免疫には myeloma を使用した。

図1 Myeloma による免疫方法

C3H/He 系マウスに自然発生した悪性腫瘍「myeloma」には

- (1) 腫瘍特異抗原のほかに
- (2) C3H/He の移植抗原を多量に有する

myeloma

- C3H/He 系に移植すると→腫瘍死
- C57BL/6J 系に移植すると→拒絶

2) 妊娠前に獲得したオスの移植抗原にたいする細胞性免疫能は妊娠によつてどのように変化するか?

「オスの移植抗原で強力に免疫されたメスはどのような妊娠経過を辿るか」と云う問題を検討するに先立ち、「妊娠前に獲得したオスの移植抗原にたいする細胞性免疫能は、妊娠によつてどのように変化するか?」と云う点について ^{51}Cr releasing test を用いて検討を加えた (Brunner, K.T. et al. 1968, 1970). すなわち target cell である myeloma cell を ^{51}Cr で標識し、これを種々の種類の spleen cell と 1 : 100 の割合で混合培養し、target cell 破壊の様様を ^{51}Cr の遊離の割合から測定した (図2). その結果図3に示すように、C3H/He 系マウスの移植抗原で2週間隔、3回免疫された C57BL/6J 系の非妊マウスの spleen cell (細胞性抗体を含む) が最も強く target cell を破壊した。一方2回免疫後、C3H/He 系のオスと交尾して妊娠した C57BL/6J 系メスマウスの妊娠後期の spleen cell の (妊娠中に3回目の免疫を行なつた) target cell 破壊能力は妊娠により若干低下したが、その機能はなお十分維持されていた。

なおこの事実是非妊時に myeloma の接種をうけた後、C3H/He 系のオスと交尾して妊娠した C57BL/6J 系のメスマウスに妊娠中再度 myeloma を接種したところ、腫瘍はまったく腫大せずただちに拒絶されたことから、妊娠中にも C3H/He 系マウスの移植抗原にたいす

図2 細胞性免疫能の測定法

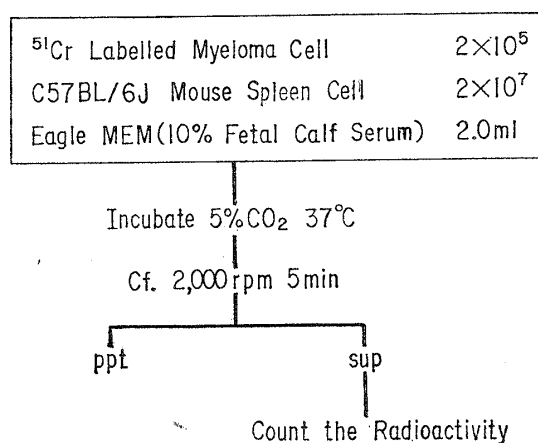
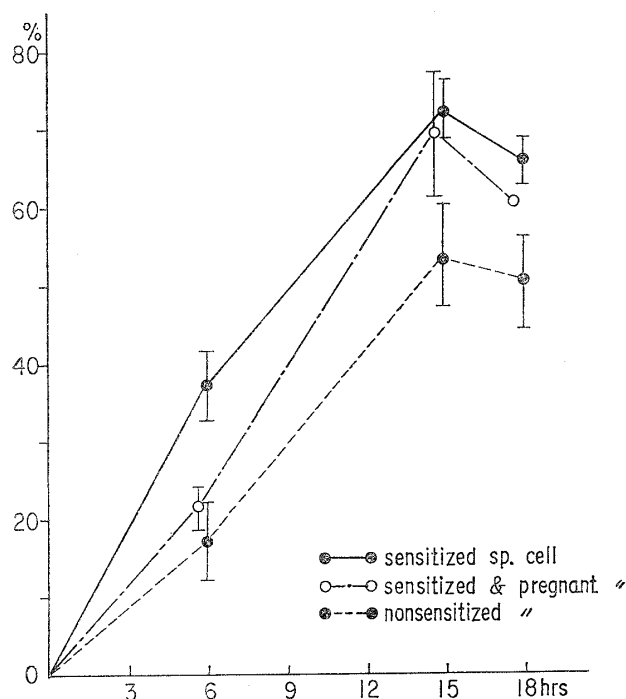


図3 Target Cell Destruction of Sensitized Spleen Cell

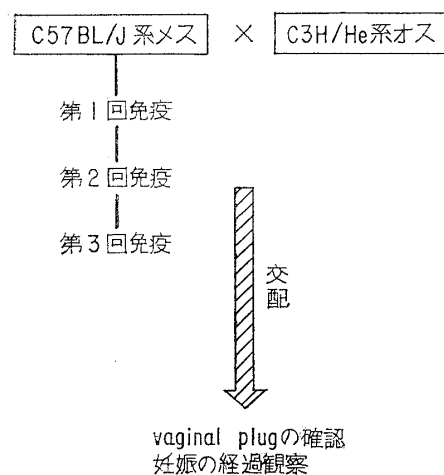


る強力な細胞性抗体が存在することが実証された。

3) オスの移植抗原で強力に免疫されたメスマウスの胎仔数

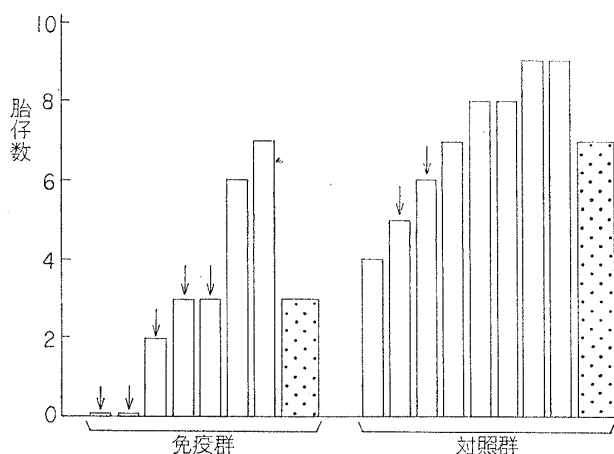
そこでいよいよ本題である「オスの移植抗原で強力に免疫されたメスはどのような妊娠経過をとるだろうか?」と云う点について検討を加えた。まず初めに「分娩予定日迄無事に妊娠を継続した胎仔数はどれ程か」と云う点について観察した。方法は図4のように C3H/He 系マウスの移植抗原で強力に免疫された C57BL/6J 系のメスを C3H/He 系のオスと交配させ、vaginal plug を

図4 免疫および交配



認めた日を妊娠第1日とし、妊娠第20日目に開腹して生存胎仔数を観察した。その結果は図5に示す通りである。図中矢印は流産または死産した胎仔のあったことを示している。対照群の平均生存胎仔数が7匹であったのに対し、免疫群の平均胎仔数は3匹であつて著明な減少を示した。しかし中には流死産胎仔を認めず、また生存胎仔数が6匹または7匹と対照群とまったく同じ胎仔数を示したものも認められた。また同一の妊娠マウスの中でも一部の胎仔が流死産したにも拘らず残りの胎仔は外表奇形も認めず、身長・体重等も対照群と何れも変らなかった。

図5 免疫群および対照群の胎仔数



一方 myeloma cell に存在する腫瘍特異抗原にたいする抗体が妊娠にどのような影響を与えるか観察した。すなわち myeloma を C57BL/6J 系メスマウスに接種して免疫した後、C57BL/6J 系のオスと交尾させ、分娩予定日迄妊娠を継続した生存胎仔数を調べた。この場合オスとメスは同系であるので腫瘍特異抗原にたいする抗体のみが問題となつた。結果は免疫群、対象群とも平均生存胎仔数は6匹であり両者の差はみられなかった。この事実より腫瘍特異抗原にたいする抗体のみでは妊娠の経過にほとんど影響を与えないことを確認した。

4) 免疫群において胎仔数が著明に減少したのは妊娠のどの段階か？

それでは免疫群において胎仔数が著明に減少したのは

妊娠のどの時点であつたか検討を加えた。すなわち精子の子宮、卵管内への侵入、受精、受精卵の分割ならびに卵管から子宮への transport, 着床、着床後分娩迄のいずれの段階で起こつたか順を追つて検討した(図6)。

i) 精子の運動性

まず精子についてであるが、すでに1970年 Fellous et al. および Goldberg, E. et al. (1970, 1971) によりマウスの精子表面には major の移植抗原である H-2 antigen の存在することが確認されている。われわれも(Tsuzuku, O. et al. 1972)C3H/He系マウスの移植抗原で C57BL/6J 系マウスを免疫し、生じた抗血清のガンマーグロブリン分画を放射性同位元素 ^{125}I で標識した。 ^{125}I 標識抗体を C3H/He 系マウスの spleen cell を immunoadsorbent として精製し、 ^{125}I 標識精製抗体を得た。この精製抗体の一定量を C3H/He 系マウス、および C57BL/6J 系マウスの精子と反応させ抗体の精子への附着の模様を検討した。その結果図7に示すように C3H/He 系マウスの精子へは———線の如く結合したが、C57BL/6J 系マウスの精子へは (non specific の附着) ……線の如く結合した。実線は C3H/He 系マウスの精子への附着率から C57BL/6J 系マウスの精子(対照)への附着率を引いた値、すなわち実質附着率を現わしている。精子数の増加と共に C3H/He 系マウスの精子への実質附着率が増加した事実より精子の表面には移植抗原が express しており、それにより抗体と免疫反応によつて結合することを確認した。

それでは免疫反応によつて抗体と結合した精子はその運動性にどのような影響をうけるか検討を加えた(都竹ら: 1973) 方法は C3H/He 系マウスの精子浮遊液に C3H/He 系マウスの移植抗原にたいする抗血清と補体を加えて精子の運動性を経時的に観察し、対照群(C57BL/6J 系マウスの精子浮遊液)のそれと比較した(図8)。この際補体(新鮮家兎血清・モルモット血清・ヒト血清)にはマウスの種特異抗原にたいする自然抗体が存在しているため、C3H/He 系マウスの精子も C57BL/6J 系マウスの精子も共に補体(自然抗体+補体の作用を同時に有する)と混ぜただけでその運動性は瞬時

図6 妊娠成立の各段階

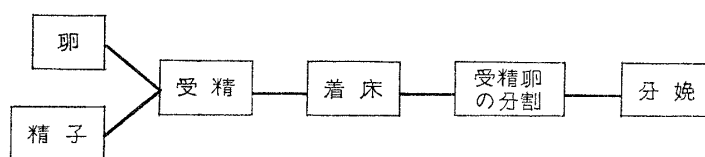


図7 Fixation of ^{125}I purified antibody to various amount of spermatozoa

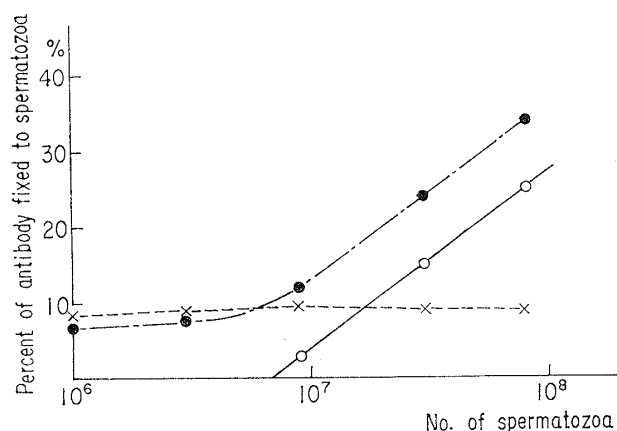
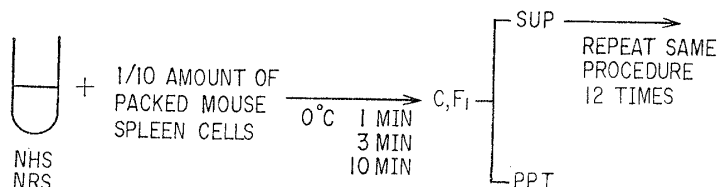


図9 Absorption of natural antibody



にして失われた．そこで新鮮家兎血清等を C57BL/6J 系マウスの spleen cell と 0°C で反復反応させることにより自然抗体の吸収を行なつた（図9）．その結果補体の作用を損なわずに自然抗体を吸収することができた．そこでこの補体を用いて移植抗原にたいする抗体の精子の運動性におよぼす影響をみたところ，実験群，対照群の間に何等有意の差を認めなかつた（図10）．以上のように抗体の作用を受けた精子は見かけ上その運動性になんら異常を認めなかつたが，はたして「受精能力も障害されずに存在するだろうか？」と云う疑問にたいし以下自然交配ならびに体外受精の両面から検討を加えた．

ii) 精子の受精能

a) 自然交配

まず自然交配についてであるが，C3H/He 系マウスの移植抗原で強力に免疫されたC57BL/6J系メスをC3H/He系のオスと交配させ，vaginal plug を確認した翌日，つまり D_2 の午後開腹して卵管の flushing を行ない，その総排卵数および分割卵数を測定した．その結果図11に示すように対照群の平均排卵数が 12.4 ± 2.1 であり，そのうち72%が受精して 2-cell に分裂していたのに対し，免疫群の平均排卵数は 10.8 ± 2.3 で受精率は69%であり両者の間に有意の差を認めなかつた．

b) 体外受精

それでは「in vitro」で自己の持つ移植抗原にたいする

図8 抗血清の精子運動性に与える影響

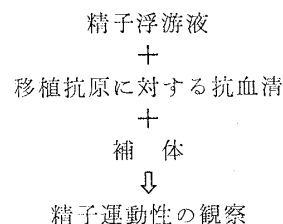


図10 Effect of the various sera on the motility of mouse spermatozoa

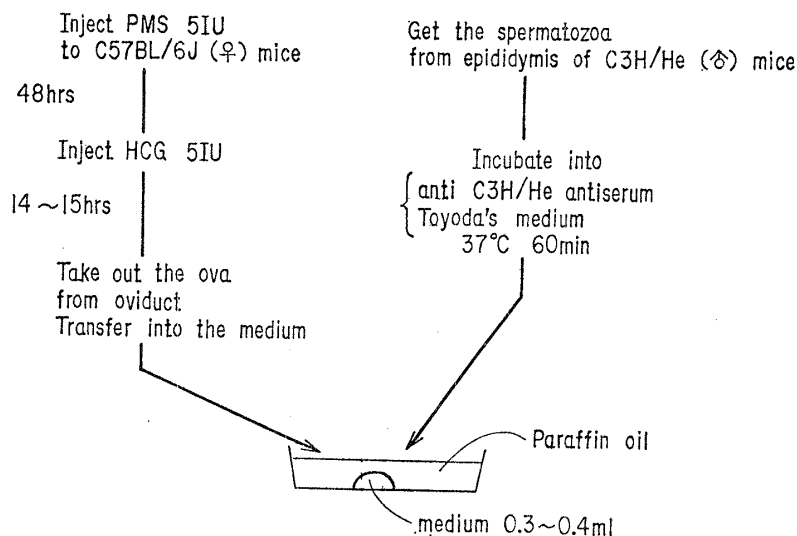
Inactivated NHS	+	Absorbed NHS (Comp)	→	Immediately immobilized
Antisperm antibody	+	Absorbed NHS (Comp)	→	"
Antibody to histo. antigen	+	Absorbed NHS (Comp)	→	6hours 30min
NMS	+	Absorbed NHS (Comp)	→	"
—————	+	Absorbed NHS (Comp)	→	"
NMS	+	—————	→	9hours
Inactivated NHS	+	—————	→	"

図11 排卵数および受精率

免疫群		
平均排卵数		10.8 ± 2.3
受精率 $\left(\frac{\text{分割卵数}}{\text{総排卵数}} \right)$		69%
対照群		
平均排卵数		12.4 ± 2.1
受精率 $\left(\frac{\text{分割卵数}}{\text{総排卵数}} \right)$		72%

抗血清の作用を受けた精子には受精能がはたして障害されずに存在するだろうか？」と云う点について体外受精法を用いて検討した．体外受精は豊田の方法にしたがって行なつた（豊田ら：1971）．すなわち8～12週令の C57BL/6J 系メスマウスに PMS，5 IU を腹腔内に投与

図12 Procedure of the in vitro Fertilization



し、つづいて48時間後にHCG, 5IUを注射した。HCG投与後14~15時間で開腹し、卵管内に一塊となつて排卵している卵をとり出し、これを豊田のmediumに移した。

一方8~12週令のC3H/He系成熟オスマウスを屠殺し、精巣上体の尾部に存在する精子をとり出し、これを豊田のmediumで2倍に希釈した移植抗原にたいする抗血清に加え37°Cのもとで60分間incubateした。培養後精子浮遊液の1滴をさき程の卵のmediumに加え、37°Cのもとで培養し、30時間後に卵の分割状態を観察した(図12)。その結果図13に示すように実験群、対照群とも分割率は芳ばしくなかつた。その理由として精子を、抗血清を大量に含むmediumで60分間incubateしたためcapacitationが十分に行なわれなかつた事、また精子の浮遊液を卵のmediumに移した際、抗血清も共に入つたため培養条件が乱れたためと思われる。いずれにしろ抗血清の作用を受けた精子の方がむしろ分割率はよく、in vitroで抗血清の作用を受けた精子にも受精能の障害はみられなかつた。

iii) 受精卵の分割ならびに卵管から子宮へのtransport

それでは受精卵の分割ならびに卵管から子宮へのtransportの段階でどのような影響をうけるか検討を加えた。Palmらによると受精後、胞胚迄の分割卵表面にはmajorの移植抗原であるH-2は存在せず、minor antigenであるH3, 6, 13のみがexpressしていることが確認されている。このような分割卵(もちろん透明帯におおわれている)が卵管・子宮内でどのような影響をうけるか観察した。方法はii)と同様C3H/He系マウ

図13 抗血清の作用を受けた精子の体外受精率

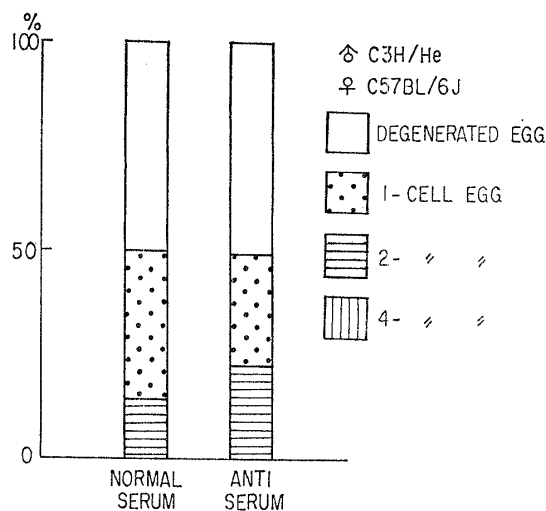


図14 子宮内の桑実胚または胞胚数

免疫群	
子宮内総分割卵数	5.7 ± 0.7
生存せる桑実胚または胞胚数	4.5 ± 0.7
対照群	
子宮内総分割卵数	5.8 ± 0.8
生存せる桑実胚または胞胚数	4.4 ± 1.5

ス移植抗原で強力に免疫されたC57BL/6J系マウスのメスをC3H/He系のオスと交配し、vaginal plugを確認した日から4日後、すなわちD₄の午後開腹し、子宮腔内のflushingを行ない桑実胚、胞胚ならびに変性卵数を観察した。その結果図14に示すように対照群の子宮内総分割卵数が5.8±0.8、そのうち生存せる桑実胚または胞胚数が4.4±1.5であつたのにたいし、実験群の総

分割卵数は 5.7 ± 0.7 ，そのうち生存せる桑実胚または胞胚数は 4.5 ± 0.7 であった。免疫群，対照群共総分割卵数が，さきにのべた受精卵数あるいは次にのべる着床胞胚数に比べ少なかつたが，これは flushing の操作，時期に問題があつたと思われる。一部の胞胚はすでに子宮内膜に attachment していた可能性がある。いずれにしろ免疫群，対照群共，同じ方法でまた同一の時期に flushing を行なつたところ，総分割卵数ならびに生存桑実胚または生存胞胚数共両者の間に差はみられなかつた。

iv) 着床

そこで着床の段階はどうであろうかと思ひ検討を加えた。Palm らの報告によると着床時の胞胚にはすでに major の移植抗原である H-2 が express しているが，この胞胚がはたして無事に着床し得るか否かを観察した。胞胚が着床する際，その部位の子宮間質部の血管の透過性が増大し浮腫状に腫脹するが，この現象を利用してつぎの検索を行なつた。すなわち vaginal plug を確認した日より数えて5日目の午後，D₅ に Pontamine Sky Blue 0.2ml を静注し，15分後に開腹して子宮間質への色素の附着状態から着床胞胚数を観察した（図15）。その結果図16に示すように対照群の着床胞胚数が 11.0 ± 0.7 であつたのに対し，免疫群のそれは 9.6 ± 1.2 であり，免疫群の方が対照群に比べやや低い値を示したが統計学上有意の差は認められなかつた。

以上免疫群のメスはオスの移植抗原で前以つて強力に免疫されていたにも拘らず，受精卵の分割・受精卵の卵管から子宮への transport，着床の各段階でほとんど障害

をうけないことを知つた。

v) 着床から分娩までの段階

以上の事実から3)の項で得た成績，すなわち「オスの移植抗原で強力に免疫されたメスマウスの胎仔のかかりのものが流死産におちいつて生存胎仔数が著明に減少した」のは主として着床以後から分娩までの段階で起こつたものと思われる。しかしオスの移植抗原で強度に免疫されたメスマウスの中にも流死産は起こらず，対照群と同じ6～7匹の生存胎仔を分娩したものが認められたり，また同一の被免疫妊娠マウスにおいて，一部の胎仔が流死産におちいつたにも拘らず残りの胎仔がまづたく正常の妊娠経過をとつた事実などから，母児間の免疫学的 barrier としての胎盤が妊娠維持に重要な役割をなしていると考えられる。本実験のようにオスの移植抗原で非常に強力に免疫された場合においてすら，着床までは殆どなんの障害も受けず，また着床以後も免疫学的 barrier としての胎盤の機能が十分に保持されている限り妊娠はなんら障害をうけないことを知つた。そして免疫学的 barrier としての胎盤の機能が不十分な場合にのみ胎仔は流死産におちいるものと思われる。

「免疫学的 barrier とは何か？」と云う問題について種々検討を加えたが未だ確証は得られていない。しかし Beer & Billingham et al. (1973) の報告によるとオスの移植抗原で強度に免疫されたメスラットから生まれた新生児のかかりのものが生後20～25日で Runt disease で死亡した事実より胎盤の細胞成分にたいする物理的 barrier の完全性が大きな問題をなしていると思われる。今回の我々の研究においても細胞成分にたいする母児間の barrier としての胎盤の機能が完全であれば，母体血中に如何に多量の細胞性抗体が存在していても妊娠は無事に経過するものと思われる。しかしこの barrier が不完全な場合（このような胎盤でも正常妊娠マウスでは妊娠経過になんの障害も起こらないが）母体血中の細胞性抗体が胎仔に流入し流死産を起こしたものと思われる。

総括および結論

「母児間に移植抗原の不適合が存在する場合，妊娠はどのような免疫学的影響を受けるか？」と云う問題を「移植抗原ならびに免疫方法が均一であり，且つ免疫から妊娠までの期間がほぼ一定である。」と云う極めて簡明な条件のもとで実験的に解明した。すなわち移植抗原が均一である近交系マウス C3H/He 系マウスの移植抗原で他の近交系マウス C57BL/6J 系マウスのメスを強力に免疫し，このメスを C3H/He 系マウスのオスと交

図15 Pontamine Sky Blue 投与による
着床数の観察

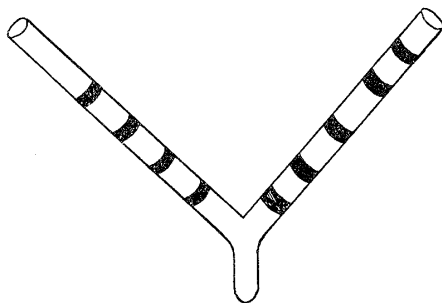


図16 着床した胞胚数

免疫群	着床胞胚数	9.6 ± 1.2
対照群	着床胞胚数	11.0 ± 0.7

尾、妊娠させた場合「免疫されたメスマウスはどのような妊娠経過をとるか？」と云う問題について検討を加え以下の成績を得た。

1) 近交系マウス C3H/He 系に自然発生し、継代培養されてきた悪性腫瘍 myeloma には腫瘍特異抗原のほかに C3H/He 系マウスの移植抗原が豊富に存在する。したがってこの腫瘍を他の近交系マウス C57BL/6J 系に移植したところ、腫瘍はいつたんは大きくなったが C3H/He 系の移植抗原にたいし強力な抗体、特に細胞性抗体を産生し腫瘍を拒絶した。この免疫方法は操作が簡単で且つ強力な抗体を産生しうるので非常に好都合であるが、ただ1つ問題となるのは移植抗原のほかに腫瘍特異抗原にたいする抗体も産生されることである。しかし種々検討の結果、腫瘍特異抗原にたいする抗体は極めて弱く、妊娠の経過になんら影響を及ぼさないことを知つたので以後オスの移植抗原による免疫には myeloma を使用した。

2) 妊娠前に獲得したオスの移植抗原にたいする細胞性免疫能は、妊娠により若干低下したがその機能は妊娠中もおおむね維持されていることを確認した。

3) オスの移植抗原で強力に免疫されたメスマウスはどのような妊娠経過をとるか観察した。まず初めに分娩予定日迄無事に妊娠を継続した胎仔数を調べたところ、対照群の生存平均胎仔数が7匹であつたのにたいし、免疫群のそれは3匹であつて著明な減少を示した。しかし免疫群の中にも生存胎仔数が6匹または7匹と対照群と何等変わらないものも認められたし、また同一の妊娠マウスの中でも、一部の胎仔が流死産したにも拘らず、残りの胎仔は身長、体重等対照群のそれと何等変らなかつた。

一方腫瘍特異抗原にたいする抗体のみでは妊娠の経過にほとんど影響を与えず、分娩予定日まで妊娠を持続した生存胎仔数は対照群と有意の差は認められなかつた。

4) 精子の表面には僅かながら移植抗原が express しており、それにたいする抗体と免疫反応によつて結合するが、見かけ上その運動性には何等影響を及ぼさなかつた。

5) 以上のように抗体の作用をうけた精子は見かけ上その運動性に何等異常を認めなかつたが、「はたして受精能力も障害されずに存在するだろうか？」と云う疑問にたいし自然交配ならびに体外受精の両面から検討を加えた。その結果移植抗原にたいする抗体の作用をうけた精子は運動性のみならず受精能も障害されていないこと

を確認した。

6) さらに免疫群のメスはオスの移植抗原で前以つて強力に免疫されていたにも拘らず受精卵の分割、受精卵の卵管から子宮への transport, 着床の各段階でほとんど障害をうけないことを確認した。

7) 以上の事実からオスの移植抗原で強力に免疫されたメスマウスの胎仔のかなりのものが流死産におちいつて生存胎仔数が著明に減少したのは主として着床以後より分娩までの段階で起こつたものと思われる。しかし免疫群の中にも流死産は起こらず、対照群とほとんど同じ生存胎仔数を分娩したものが認められたり、また同一の妊娠マウスにおいて一部の胎仔が流死産におちいつたにも拘らず残りの胎仔が全く正常の妊娠経過をとつたのは母児間の免疫学的 barrier としての胎盤が妊娠維持に重要な役目をなしていると考えられる。本実験のようにオスの移植抗原で非常に強力に免疫された場合においても、着床までは殆どなんの障害も受けず、また着床以後も免疫学的 barrier としての胎盤の機能が十分に保持されている限り妊娠はなんの障害も受けないものと考えられる。

本研究発表の機会を与えられた西村敏雄会長はじめ会員各位ならびに座長の労をとられました竹内正七教授に厚く御礼申し上げます。また終始御指導・御鞭達いただいた倉智敬一教授に深甚の感謝の意を表しますと共に本発表は協同研究者の日夜の努力の賜であることを記し謝意を捧げます。

また本研究にたいし温い御支援をいただいた大阪大学医学部産科婦人科学教室同窓会・平地会ならびに大阪産婦人科医会の会員各位に厚く感謝致します。

本研究の一部は文部省科学研究費・厚生省研究費により行なわれた。

文 献

蛸名勝忠, 明石通之, 石川邦夫, 小坂順治, 藤原幸郎, 辻 公美, 鎌田達男 (1975): 第27回日産婦総会 (京都)。

小川 誠, 中室嘉郎, 佐治文隆, 若尾豊一, 根来孝夫, 都竹 理, (1974): 日産婦誌, 26 (11), 1275.

都竹 理, 中室嘉郎, 佐治文隆, 小川 誠, 若尾豊一, 根来孝夫 (1973): 日産婦誌, 25 (1), 28.

豊田 裕, 横山峯介, 星冬四郎 (1971): 家畜繁殖誌, 16 (4), 147.

Beer, A.E. and Billingham, R.E. (1973): Transplantation Proceedings., 5(1), 887.

- Brunner, K.T., Mavel, J., Rudolf, H. and Chapvis, B.
(1968): Immunology., 14, 181.
Brunner, K.T., Mavel, J., Rudolf, H. and Chapvis, B.
(1970): Immunology., 18, 501.
Fellous, M. and Dausset, J. (1970): Nature (Lond),
225, 191.
Goldberg, E., Aoki, T., Boyse, E.A. and Bennet, D.

- (1970): Nature (Lond), 228, 578.
Goldberg, E., Boyse, E.A., Bennet, D., Scheid, M.
and Carswell, E.A. (1971): Nature (Lond),
232, 478.
Tsuzuku, O., Nakamura, K., Saji, F., Ogawa, M.,
Wakao, T. and Negoro, T. (1972): Acta Obst.
et Gynec. Jap., 19(4), 257.

富永先生への追加 (東京・山田病院) 山田 康
竹内座長よりのお話に「胎児が死亡すると児の排出が
起こるとありましたが」この因果関係に就いて私見を述
べたい。

着床は trophoblast の子宮内膜細胞に対する貪食作用
に始まる。

而して同種移植とみなされるにかかわらず免疫学的破
壊を免がれて居るのはその原因の1つとして trophoblast
表面にみとめられるムコ多糖類の層が抗原性発現を喰い
止めているに因る。

而して 胎児死亡する時はこのムコ多糖類の層も「厚
さ」が減じて薄くなり、その染色性も悪くなつて居る。
これは抗原性発現に対する抵抗力、防衛力が減弱したも
のと考えることが出来る。

かくて母体は同種移植(胎児)に対する拒否反応を露
骨に胎児に及ぼすに至り「陣痛発来」となつたものとも
いえよう。

丁度 trophoblast の表面のムコ多糖類の層の存在は、
肺胞の壁の内面を庇護しているムコ多糖類に類する
surfactant の自己防衛的作用に似ている。

植田先生への質問 (横浜市立大) 塩島 令儀
子宮外妊娠の1つとして、腹膜妊娠がある。子宮は不
必要でないか。

脱落膜は絨毛に対する結合織の反応である子宮内膜は
此のような反応に好都合である。

答弁 (大阪市大) 植田 勝間
腹腔内妊娠の継続症例においては、Novak の成書にも
書かれているごとく、絨毛の侵入により形成された子宮
外脱落膜の存在が認められる。そしてその組織よりの免
疫抑制物質の産生放出が非自己としての妊卵の保護因子
の1つとして考えられるわけである。

植田先生への質問 (東邦大) 木下 佐
(1) 子宮が免疫学的に特殊な部位であるというお考
えですが、子宮といわれるのは Decidua を意味すると解
釈してよろしいのでしょうか。

(2) 子宮が妊娠時の移植免疫成立を阻止するのは、
抗原の移行に対するバリアーとなるのか、抗原に対する

免疫機序の発現を阻止するのか、またもし後者とすれ
ばそれはどのような形で行われているとお考えでしょう
か。

答弁 (大阪市大) 植田 勝間
絨毛の侵入により惹起される脱落膜組織を組織学的に
検討してみると、正常妊娠においてはリンパ球の浸じゆ
んは殆んど認められない。即ち脱落膜は形態学的には免
疫担当細胞の侵入を許容しない緩衝地帯であり、又脱落
膜 extract の添加実験より明らかなごとく、免疫担当細
胞の機能を抑制する物質の産生組織として異なつた2つ
の意味合いをもつものと考えている。

塩島、木下先生の質問への追加
(大阪市立大) 須川 信

母体側よりの妊卵の排除に関し、脱落膜の意義は大き
かろうと思います。この脱落膜の意義は妊卵の着床によ
る絨毛との共存の場という事ですが、子宮は脱落膜の
形成に量的にも質的にも都合のよい場であると解釈した
い。

植田先生への追加 (東海大) 塩塚 幸彦
われわれは1972年以来 decidua の検索を行つて来てい
るが、子宮内妊娠時の decidua cell と疑妊娠療法時の
decidua like cell, 及び卵管、子宮頸管粘膜細胞の trans-
formation せる decidua like cell は、異なる性格を有す
る細胞であり、植田講師らが強調している decidua cell
は、この子宮内膜由来の decidua cell でなければなら
ないと考えますので追加いたします。

答弁 (大阪市大) 植田 勝間
子宮外妊娠における子宮内脱落膜の機能は、絨毛の侵
入共存を伴わない故に、機能的には正常妊娠のそれと異
なるものと考ええる。

八神先生への追加 (日本医大) 鈴木 昭
絨毛表層の多糖体が母児間の免疫現象の解明に意義あ
るものと考えて次の実験を行つた。妊娠初期、中期、末
期、予定日超過、胎児子宮内死亡時の胎盤に PAS-Alci-
anblue 二重染色 (pH 1.0) を行つた所 Alcianblue 陽性
であり、chondroitinase A.B.C. AC. 睾丸 Hyaluronidase
の何れでも消化されたので絨毛表層の物質を chondroitin

硫酸Aか、chondroitin 硫酸Cと推定した。この物質は妊娠末期にすくなくなり胎児子宮内死亡時に著明に減少した。生化学的に分析すると電気泳動第1分劃が妊娠末期にへり子宮内死亡時には著明に減少し組織学的な所見とよく一致した。

八神先生への追加

(新潟大) 半藤 保, 石黒 義隆

われわれは各種の生理的、病理的妊娠について、絨毛を中心とする母児間の免疫現象を研究しているが、この免疫現象に関与する因子を以下のように4つの因子に大別している。

- 1) 絨毛細胞の抗原性
- 2) 免疫抑制因子
- 3) 宿主の細胞性免疫能
- 4) 絨毛細胞をとりまく免疫保護物質

このうち、免疫保護物質をAlcian Blue(並びにColloid 鉄)染色で染まる物質の消長で検索してみると、以下の如くであった。

自然流産(84例)、満期正常分娩(10例)の絨毛は本物質陰性に出ることが多いが、人工流産(40例)やSpecial typeのmissed abortionと考えられる奇胎(23例)の絨毛では陽性に出る傾向を認めた。またこれら絨毛絨毛細胞周囲のAlcian Blue陽性物質は、neuraminidaseやhyaluronidase消化試験で消化され、酸性ムコ多糖体と考えられた。

以上の成績は、これを他の免疫関与因子についてのわれわれの成績と考え合わせる時、宿主・絨毛間の免疫現象を理解する上に極めて示唆に富んでいる。

八神先生への質問 (大阪市立大) 須川 信

流産発生の原因として母体免疫能の変化が関与すると結論されたのでしょうか？

流産発症時の母体側細胞性免疫能の変化は、結果として現われていると解釈されても間違いとは言えないと存じますが？誤解であれば御訂正下さい。

八神先生への質問 (杏林大) 鈴木 正彦

リンパ球はリンパ節、骨髄、脾臓など多くの部位に存在するが、妊娠すると子宮にも多く分布してくると思う。そこで妊娠した場合、非妊婦に較べてリンパ球の分布が異ならないが、異なるとしたらどのように異なるか。

また末梢血中と産生部位におけるリンパ球の態度は異なると思うが、これに対するご意見をうかがいたい。

答弁 (名市大) 八神 喜昭

シンポジウムの先生全員への質問

(兵庫医大) 香山 浩二

精子抗原に関しては、ほとんどの婦人が精子抗原にさらされていると考えられるが極くわずかの婦人にのみしか抗精子抗体が産生されてこない。妊娠時には、各演者が述べられましたように、各種の免疫抑制作用を示す因子が増えて来ているわけではありますが、このような状態においてはほとんどの母体が絨毛抗原あるいはHL-A抗原などに対してRespondしてないと考えられないか。例えば妊娠中にはほとんどの婦人に絨毛細胞あるいは胎盤血球が流血中にcirculateしていることが解っておりますが。

母体の個人の抗原に対するResponsibilityが、例えば遺伝因子も含めて、大きく関与していると考えた方がよいのではないか

まとめ

座長

以上で各シンポジストの講演にたいする質疑、追加を終らせていただきます。

最初に申し上げましたように、本シンポジウムは、まだ研究の緒についたばかりの、なじみのないテーマでありますので、座長の方から、floorの方々の理解を深める意味で、「まとめ」として、質問をいたしますので、シンポジストは順次、要領よく、答弁をしていただきたいと思います。

座長(竹内)からの質問

まず妊娠現象における移植免疫の関与を論ずる前提として、児が母体に接触する最前線の細胞である絨毛細胞における移植抗原の有無が問題になりますが、この点について、皆様からの御意見を承りたいと存じます。

答弁 (京都大) 富永 敏朗

トロホプラストに移植抗原は存在するが、何らかの機序によつて、正常妊娠ではその発現が弱い。

座長からの質問

妊娠現象において、母体、胎児間の移植免疫が関与していると考えますか

答弁 (大阪市大) 植田 勝間

妊卵は2つの異なつた遺伝子を付与された細胞のhhbridであり、宿主すなわち母体にとつてはautoとはなり得ない。このことより、当然移植免疫の関与は存在すると思われる。

答弁 (京都大) 富永 敏朗

妊娠現象に移植免疫機構が関与していることは間違いない。これはトロホプラストの移植実験で移植抗原で感作した場合にみられる細胞性免疫反応から明らかである。

座長からの質問

各シンポジストの皆さんが、妊娠現象には移植免疫が関与しているとお考えのようではありますが、それでは、何故、胎児が母体よりの拒絶反応を免れているとお考えになりますか

答弁

(大阪市大) 植田 勝間

移植免疫の発達は、個体の生命維持機構の発達と理解されるもので、系統発生学的にも進化の所産と解釈し得るものである。

一方進化の過程を生殖様式の変遷として眺めると、魚は体外受精一体外発育、鳥は体内受精一体外発育、そして哺乳類においては体内受精一体内発育と形式の異なりがみられる。これは進化にともなう妊卵の数の減少に対応した合目的性適応と理解されるが、このような個体の生殖においては、妊卵が母体側よりの拒絶をどのようにして免がれているかという当然の疑問が生れてくる。私はこの疑問を解く鍵として、妊卵着床の場（一般的には子宮）における特殊な環境形成をとり上げ、本日紹介致した内容からの検討をおこなったものであるが、結論として絨毛の寄生した子宮内膜（脱落膜）の特殊な生物学的機能意義を提唱するにいたつたものである。

答弁

(京都大) 富永 敏朗

胎盤の免疫学的 barrier について：トロホブラストと母体子宮内膜の間にみられる、いわゆる fibrinoid layer は従来考えられている barrier とは考え難い。しかしトロホブラスト表面の細胞外被が、トロホブラストの抗原性の修飾あるいは barrier としての役目を果している可能性はあり、これは今後検討さるべきものである。

子宮が免疫学的に特殊な場所であるかどうかについて：脱落膜はトロホブラストに対する母体の免疫によらない防御機序としての役目をもつが、移植免疫学的に特殊な場所であると断定できない。

母体の免疫能について：妊娠個体そのものを維持するための免疫能は非妊時と同じように保持されており、やや低下傾向にある母体免疫能は胎盤局所における変化の単なる反映にすぎない。

座長よりの質問

正常妊娠においても、移植免疫が成立しているが、胎

児を拒絶しないように、色々の抑制機序が働いているとありますが、それでは、それらの抑制機序の破綻が、流産などの病的妊娠に関与していると言えますか？

答弁

(京都大) 富永 敏朗

流産などの異常妊娠現象に対する検討を行なつていないので、これは単なる意見ですが、勿論胎児に原因がある場合を除けば、やはりトロホブラストと母体との間に移植免疫現象が関与して起る流産もあるのではないかと考える。

座長よりの質問

今日発表された成果から、将来の展望について、一言づつ発言して下さい。

答弁

(京都大) 富永 敏朗

トロホブラストの細胞外被、トロホブラストの細胞生物学的特異性、妊娠個体における液性免疫能などについて検討を進めていきたい。

座長

以上で、本シンポジウムを終わりたいと思いますが、最後に、座長として所感の一端を述べさせていただきたいと存じます。

本日は、母児間の免疫現象という難解のテーマについて、精進された結果を、簡明に、解りよく、お話しいただき、座長として、スピーカーの皆様にお礼を申し上げます。本日のお話を承り、母・児間の移植免疫についての研究が、わが国において、相当高いレベルに達してきていることに感激いたしました。私は1968年に宿題報告として、この問題を本学会において報告させていただいておりますので、それだけに誠に感慨深いものがあります。

しかし、本日発表された内容について、あるものは、まだまだ相当の論議を重ねて行かねばならぬものもあり、また、なかには、論理の飛躍とも見えるものもあつたように思います。しかし、本研究は、言うなれば、研究のスタート台に昇つたばかりとも言えますので、暖かい心で、本研究の今後の進展を見守つていただきたいと、floor の皆様に、座長としてお願い申し上げる次第であります。