

妊孕現象における細胞性免疫機構に関する研究 —特に妊娠, 分娩, 産褥における 細胞性免疫能の動態について—

宮崎医科大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 森 憲正教授)

藤 崎 俊 一 森 憲 正

熊本大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 前山昌男教授)

佐々木俊雄 八木 剛志 前山 昌男

Studies on Cell-mediated Immunity in Human Pregnancy —Changes in Lymphocyte Responsiveness to Phytohemagglutinin during Pregnancy and the Postpartum Period—

Syunichi FUJISAKI and Norimasa MORI

Department of Obstetrics and Gynecology, Miyazaki Medical College, Miyazaki

(Director: Prof. Norimasa Mori)

Toshio SASAKI, Katashi YAGI and Masao MAEYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kumamoto University Medical School, Kumamoto

(Director: Prof. Masao Maeyama)

概要 妊娠, 分娩, 産褥各期における母体の細胞性免疫能の推移を 正常妊, 産, 褥婦 203例について検討した. 方法として, 全血およびリンパ球分離培養を用い, 末梢リンパ球の phytohemagglutinin (PHA) に対する反応性を DNA への tritiated thymidine (H^3 -TdR) の uptake を指標として測定し, 次の成績を得た.

1. 全血培養 (末梢血液 0.1ml) において PHA で刺激したリンパ球の H^3 -TdR の取り込みは, 妊娠初期にもつとも低く, 中期から後期にかけてやゝ増加するが 健康非妊婦人よりも有意に低く ($p < 0.005$), 分娩期にはさらに低値を示し, 産褥期には早期に上昇して正常域の値を示した.

2. リンパ球分離培養 (リンパ球数 2×10^5 /ml medium, 自己血漿10%) でも, PHA で刺激したリンパ球による H^3 -TdR の取り込みは全血培養とほぼ同様の变化を示し, 妊娠初期, 中期に有意に減少し ($p < 0.01$), 後期に増加の傾向を示すが, 分娩期にはさらに減少し 産褥期には早期に増加した.

3. 妊娠初期ないし中期人工中絶例では PHA に対するリンパ球の反応は 子宮内容除去術後 早期に有意の亢進を示した ($p < 0.02$).

以上の成績は, 妊, 産婦では, 末梢循環系リンパ球の PHA に対する反応性が低下することを示し, この反応性の低下は Tリンパ球の絶対数の減少の他に機能低下が加わって起こり, 母体から胎児胎盤系が分離されることによって正常化することを示唆している.

Synopsis Changes in the response of peripheral blood lymphocytes to phytohemagglutinin during pregnancy and postpartum were studied using both whole-blood semi-microculture and purified lymphocyte culture. Data from 323 random samples (203 women) and 50 serial specimens from ten women revealed that lymphocyte response to phytohemagglutinin-p was significantly ($p < 0.005$) depressed during pregnancy and labor but rapidly returned to normal after artificial termination in early stage of pregnancy as well as after full term delivery. These results indicate that the thymus-dependent lymphocyte function in maternal peripheral blood is depressed by inhibitory factors in blood-plasma derived from fetoplacental unit. Problems on the inhibitory factors in maternal plasma were discussed.

Key words: Pregnancy•Immunology

緒 言

Allograft としての胎児が母体に拒絶現象を誘起しない要因として、Medawar²³⁾ は母体の細胞性免疫能の低下を提唱した。これを示唆する現象として 妊婦では皮膚移植片の生着が延長²⁾し、ツベルクリン反応陰性率が高く¹³⁾、また妊娠中の肝炎¹¹⁾、痘瘡³⁴⁾、水痘²⁵⁾、インフルエンザ¹⁵⁾などのウイルス感染症はしばしば重篤に経過し易く、さらに妊娠合併乳癌患者の5年生存率は非妊娠患者にくらべて低い³⁰⁾ことが挙げられ、他方では母体の細胞性免疫能の低下を *in vitro* で実証しようとする試みがなされて来た。

細胞性免疫の mediator である胸腺依存性リンパ球 (Tリンパ球) は、*in vitro* において phytohemagglutinin (PHA) で刺激すると幼若化して分裂機能が著しく亢進する⁴⁾ことから、形態観察による幼若化率の算定、あるいは DNA への tritiated thymidine (H^3 -TdR) の uptake を指標として、個体の細胞性免疫能を評価する方法が慣用されて来た。しかし同一指標を用いながら、妊婦の細胞性免疫能についてはなお異論があり、原因として対象の選択やリンパ球培養の条件など方法論的な相違が挙げられる。

著者らは同一対象の末梢循環系リンパ球に全血微量培養とリンパ球分離培養を同時に用い、妊娠初期、中期、後期ならびに分娩および産褥各期における PHA に対する反応性を、各期の random samples と同一対象の serial samples について検討し、妊娠にともなう細胞性免疫能の動態に関して考察を加えた。

研究方法

19ないし37歳の正常妊、産、褥婦203例を対象とし、全血微量培養およびリンパ球分離培養を用い末梢循環系リンパ球の PHA に対する反応性を DNA への H^3 -TdR の uptake を指標として測定し、同時に19ないし38歳の健康な非妊婦人119例を対象として成績を比較検討した。

1. 全血微量培養による測定：肘静脈から Heparin Novo (Novo Industri., Denmark) 10単位/ml を含む血液 5ml を採取し、直ちに以下の培

養操作を行った。

培養方法：末梢血液0.1ml と RPMI-1640培養液 (benzylpenicillin potassium 100u./ml., streptomycin sulfate 100 μ g/ml. を含む) 0.9ml. を Falcon plastic tube (12 \times 75mm, No. 2003, Falcon Plastics., Calif, U.S.A.) に入れて混和し、Bactophytohemagglutinin P (DIFCO., Mich., U.S.A.) (PHA-P.) 2.0 μ l を加え、37 $^{\circ}$ C, CO₂ 5%, 空気95%の環境で24時間培養した後、 H^3 -TdR (Specific activity 13.1Ci/m mole, Daiichi Pure Chemicals Co. L.T.D.) 1 μ Ci/tube を添加してさらに24時間培養を継続した。

放射能測定：培養終了後直ちに tube に蒸留水3.0ml を加えて溶血し、Microanalysis Filter Assembly (Hoefer Scientific Instruments, Calif., U.S.A.) を用い、吸引濾過して H^3 -TdR を取り込んだリンパ球を Millipore Filter (1.2 μ m Pore size, 25mm in diameter, Millipore Corp., Boston, Mass., U.S.A.) に採取し、氷冷生理食塩液30ml, 氷冷5%トリクロル酢酸40ml を吸引、濾過して洗滌した。この Millipore filter を scintillation vial に移し乾燥した後、scintillator (POPOP 0.05g+PPO 4.0g/1.0l toluen) 10.0ml を加え liquid scintillation counter (Packard Tri-Carb Liquid Scintillation Spectrometer, Model 3385) で放射能を測定した。1試料につき triplicate の培養を行い、各々の放射能を cpm であらわし、その平均を測定値とした。

2. リンパ球分離培養による測定：全血培養と同じ血液試料から2.0ml をとり、下記の方法でリンパ球を分離し、残りの血液を 4 $^{\circ}$ C, 3,000r.p.m. にて30分間遠沈して血漿を分離した。

リンパ球浮遊液調製：滅菌試験管 (15 \times 100 mm) に Lymphoprep (Nyegaard & Co. Norway) 3.0ml をとり、これに血液2.0ml を重層し室温で1,500r.p.m., 30分間遠沈してリンパ球層を分離、採取した。これに同量の生理食塩液を加え、室温で1,500r.p.m., 5分間遠沈して上清を棄却し、沈渣をRPMI-1640培養液2.0ml で2回遠沈、洗滌した後、 2×10^6 /ml のリンパ球浮遊液を調製した。

表1 全血微量培養におけるリンパ球の PHA に対する反応性

	正常非 妊婦人	妊 婦									産 婦	褥 婦 産 褥 7 日 目
		～8週	9～ 12週	13～ 16週	17～ 20週	21～ 24週	25～ 28週	29～ 32週	33～ 36週	37週～		
例 数	119	24	26	21	29	21	20	32	32	55	16	47
³ H-TdR の取り 込み (M±S.E. cpm)	15074.1 ± 478.9	9635.0 ± 669.7	9983.8 ± 717.6	10859.7 ± 854.4	10820.2 ± 609.6	11571.5 ± 795.2	12067.1 ± 898.6	12592.9 ± 695.5	12419.8 ± 641.1	14229.1 ± 528.8	10908.2 ± 627.7	17595.1 ± 811.2
非妊婦人に 対する有意性 (t-test)		P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.005	P < 0.02	P < 0.02	P < 0.01	n.s.	P < 0.005	P < 0.01

(random samples)

表2 妊娠, 分娩, 産褥各期における全血微量培養によるリンパ球の PHA に対する反応性

	正 常 非妊婦人	妊 娠			分 娩 期	産 褥 期 7 日 目
		初 期	中 期	後 期		
例 数	119	71	70	119	16	47
³ H-TdR の取り込み (M±S.E. cpm)	15074.1 ±478.9	10124.9 ±429.0	11401.8 ±430.2	13301.7 ±360.0	10908.2 ±627.7	17595.1 ±811.2
有意性 (t-test)	非妊婦に 対して	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.005	P < 0.005	P < 0.01
	各期の 比較	n.s. P < 0.001 P < 0.05 P < 0.005 P < 0.001				

(random samples)

培養方法：培養管は全血培養と同じ Falcon tube を用い、これにリンパ球浮遊液0.1ml (リンパ球数 2×10^5 個) を入れ、血漿0.1ml と RPMI-1640培養液0.8ml を加え全量を1.0ml とし、各 tube に PHA-P 1.0 μ l を添加した。以下全血微量培養と同様の方法で培養を行い、放射能を測定した。

研究成績

1. 全血微量培養による PHA 反応性リンパ球の ³H-TdR の取り込み：

(1) 妊娠, 分娩, 産褥各期における ³H-TdR の取り込みの変動：正常妊, 産, 褥婦 203例 (323検体) について末梢全血の培養を行い リンパ球の PHA に対する反応性を DNA の ³H-TdR の取り込みによつて測定した。表1に示すように妊婦では取り込みは妊娠初期から低く、以後 妊娠週数の進行にともない漸増するが、産婦での取り込みは全例低値を示し、産褥7日目の褥婦では非妊婦よりも高値を示した。

以上の経過を妊娠初期 (4カ月まで), 中期 (5～7カ月), 後期 (8～10カ月), 分娩, 産褥 (6日目) の5期に分け、各期の random samples についての取り込みを健康非妊婦と比較すると、表2に示す如く 妊娠初期および中期は明らかに低値であり ($p < 0.001$)、後期にはやや上昇するが健康非妊婦よりも有意に低く ($p < 0.005$)、分娩期にはさらに低値を示し ($p < 0.005$)、分娩後は急速に上昇し、産褥期には対照よりもやや高い取り込みを示した ($p < 0.01$)。

次に正常妊婦10例を対象として 個々の症例の妊娠初期から産褥期までの serial samples について全血微量培養によるリンパ球の ³H-TdR の取り込みを測定した。表3に示す如く random samples の場合と同様の推移を認め、妊娠初期にもつとも低く 中期から後期にかけて上昇し、分娩期に再び低下して 産褥期には急速に上昇すると云う変化を示し、各期の測定値には有意の変動を認めた。

表3 妊娠, 分娩, 産褥における全血微量培養によるリンパ球の PHA に対する反応性の推移

	妊 娠			分 娩	産 褥 7 日 目
	初 期	中 期	後 期		
³ H-TdR の 取り込み (M±S.E. cpm)	9036.1 ± 1215.9	11190.7 ± 1369.6	13351.4 ± 1655.3	10905.8 ± 772.5	18491.0 ± 1544.7
有 意 性 (t-test)	P < 0.01			P < 0.005	P < 0.001

(n=10, serial samples)

以上の成績から PHA に対するリンパ球の反応性は妊娠全期を通じて低下し、ことに初期にもつとも低く、中期から後期にかけて上昇傾向を示すが、非妊時よりもなお有意に低値を示し、分娩時にはさらに低下し、分娩終了後急速な正常への回復を認めた。

(2) 人工妊娠中絶症例の手術前後における ³H-TdR の取り込みの変動: 妊娠9ないし18週において人工妊娠中絶を受けた4例について、子宮内容除去術の前後における ³H-TdR の取り込みを測定し、その推移を観察した。

表4に示す如く、全血培養において PHA で刺激されたリンパ球による ³H-TdR の取り込みは、子宮内容除去術後急速に増加し、中絶前の値(c.p.m)を100.0%とすると、中絶5日後の測定値は有意に上昇を示した(p<0.02)。

すなわち、妊娠初期ないし中期においても、満期分娩後と同様に PHA に対するリンパ球の反応は、子宮内容除去術後に急速に増加することを認めた。

2. リンパ球分離培養による PHA 反応性リン

表4 人工妊娠中絶前後の全血微量培養によるリンパ球の PHA に対する反応性の推移

	人工妊娠 中絶前	中絶後 1 日 目	中絶後 3 日 目	中絶後 5 日 目
³ H-TdR の取り 込み (M±S.E. %)	100.0	94.4 ±7.7	127.7 ±23.6	151.3 ±11.1
有 意 性* (t-test)		n.s.	n.s.	P < 0.02

(n=4, serial samples) (*中絶前との比較)

パ球の ³H-TdR の取り込み:

全血培養では、材料が末梢全血であることから、単位量に含まれるリンパ球の絶対数が症例によつて異なるために、³H-TdR の取り込みはリンパ球の絶対数と機能の両者の変化を同時に反映することを考慮し、リンパ球数の等しい培養系について取り込みを測定した。

正常の妊、産、褥婦39例を対象とし、分離した末梢リンパ球 2×10^5 個を、自己血漿(10%)を含む RPMI-1640 培養液を用いて培養し、³H-TdR の取り込みを健康非妊婦16例と比較した。表5に示すように、妊娠初期および中期における PHA 刺激リンパ球の ³H-TdR の取り込みはほぼ等しく、いずれも健康非妊婦にくらべて有意に低く(p<0.05 および p<0.01)、妊娠後期には上昇の傾向を示すが分娩期には再び低下し(p<0.05)、産褥期には早期に上昇を示した。

すなわち、等数のリンパ球についても、妊娠初期、中期ならびに分娩期には PHA に対する反応性は健康非妊婦にくらべて低下し、産褥期には回復することを認めた。

考 案

Tリンパ球に特異的な mitogen である PHA

表5 リンパ球分離培養におけるリンパ球の PHA に対する反応性

	正 常 非妊婦人	妊 娠			分 娩 期	産 褥 期 7 日 目
		初 期	中 期	後 期		
例 数	16	9	10	11	3	6
³ H-TdR の取り込み (M±S.E. cpm)	20335.7 ±1277.4	14917.8 ±1352.4	14610.4 ±1080.4	18409.8 ±1310.6	12251.2 ±3220.6	18511.3 ±2509.0
非妊婦人に対する有意性 (t-test)		P < 0.05	P < 0.01	n.s.	P < 0.05	n.s.

(random samples)

に対する反応性を指標として、妊婦では細胞性免疫能が低下する¹⁾¹³⁾³²⁾³³⁾³⁹⁾⁴¹⁾と云われる反面、同じ指標を用いて非妊婦にくらべ亢進²⁷⁾あるいは不変⁷⁾¹⁶⁾³⁸⁾⁴⁰⁾とする見解がある。同様の異論は、同種リンパ球に対する反応性についても報告¹⁰⁾¹⁸⁾²¹⁾³⁹⁾され、妊娠時の細胞性免疫能の動態については定説を欠くのが現状である。このような異論の原因として、対象の選択や方法が報告によつて異なることが挙げられる。

細胞の分離操作によつてリンパ球の機能⁹⁾や subpopulation の構成³¹⁾³⁶⁾が人工的に変化する可能性を少なくするために、著者らは先ず末梢全血を培養材料として妊娠各期婦人についてリンパ球の PHA に対する反応性を検討したが、末梢循環系リンパ球の PHA に対する反応性はかなりの個人差を示す¹²⁾²⁴⁾ことを考慮して、random samples のほかに同一症例の serial samples についても検討を試みた。その成績から、妊娠ないし分娩期の婦人では PHA に対する末梢循環系リンパ球の反応性が有意に低下することを認めた。

次に、全血培養では細胞分離の操作が不要で、リンパ球に加わる人工的变化が低減する反面、材料中のリンパ球数が個々の症例によつて異なることから、DNA への H^3 -TdR の取り込みを指標とする反応は T リンパ球の絶対数と機能の両面の変化を反映すると考え、一定数のリンパ球について PHA に対する反応性を検討した。その結果、妊娠、分娩においては全血培養に類似する pattern で反応性が減弱することを認めた。以上の成績は、妊、産婦の末梢循環系リンパ球の PHA に対する反応性減弱に T リンパ球の機能低下が関与することを示唆すると考えられる。そこで次の問題として、その原因が細胞自体の器質的变化あるいは環境因子による機能的変化のいずれに由来するかを検討したが、著者らの成績では PHA に対する妊婦の末梢循環系リンパ球の反応性は満期分娩のみならず、妊娠初期ないし中期の人工中絶後にも速やかに正常域に回復することから、妊娠時の T リンパ球の機能異常は transient で、母体から胎児胎盤系が分離したのち急速に正常化する

ことが推定された。一方、妊婦血清にはリンパ球の PHA に対する反応を抑制する作用があり¹⁹⁾²²⁾³⁷⁾⁴¹⁾、この抑制効果は臍帯血清ではより著明³⁷⁾で、分娩7日後の褥婦血清には認め難い⁴¹⁾ことから妊婦血清は T リンパ球の機能抑制因子を含み、その由来は胎児胎盤系にあることが考えられた。

妊婦血清中に存在する T リンパ球機能抑制物質として、妊娠時に血中に出現しあるいは増量する物質、すなわち estrogen³⁾³⁵⁾、progesterone²⁶⁾²⁹⁾³³⁾、corticosteroid⁸⁾¹⁴⁾、human chorionic gonadotropin⁹⁾¹⁷⁾、human placental lactogen⁹⁾²⁰⁾³³⁾ および alpha-fetoprotein²⁸⁾⁴²⁾ など胎児胎盤系を産生源とする物質が考えられるが、これらの物質にはいずれも in vitro あるいは in vivo で免疫抑制作用が証明されて来た。しかしこれらの物質は、いずれも単独では妊娠進行にともなう母体血液中的の量的消長が末梢リンパ球の反応性の推移と並行しないことから、T リンパ球の機能を抑制する主因とは見做し難く、むしろ未知物質をも含めて胎児胎盤系に由来する数種の物質の相乗ないし相加的效果が、妊婦末梢リンパ球の PHA に対する反応性低下に関与する可能性が推定される。しかも妊婦末梢循環系リンパ球は、細胞を洗滌することによつて PHA に対する反応性低下が消失する²²⁾⁴¹⁾ことから、妊婦血中に存在するリンパ球の機能抑制物質は細胞表在性に作用するものと考えられる。

以上著者らは、妊婦の末梢 T リンパ球は胎児胎盤系から産生される物質によつて機能が低下することを示唆したが、in vitro において観察される妊婦リンパ球の PHA に対する反応性の低下が、allograft としての胎児が母体に拒絶反応を誘起しない現象と直接的に関連するか否かは、なお検討を要する問題である。

文 献

1. 植田勝間, 山片重房, 中森 宏, 迫 久男, 梅咲直彦, 海野隆彦, 林 元一, 北島栄彦, 稲本英治: 妊娠個体における免疫機能の変化とその成因に関する研究. 日産婦誌, 27: 678,

- 1975.
2. *Andresen, R.H. and Monroe, C.W.*: Experimental study of the behavior of adult human skin homografts during pregnancy: A preliminary report. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 84: 1096, 1962.
 3. *Ablin, R.J., Bruns, G.R., Guinan, P. and Bush, I.M.*: The effect of estrogen on the incorporation of H³-thymidine by PHA-stimulated human peripheral blood lymphocytes. *J. Immunol.*, 113: 705, 1974.
 4. *Blomgren, H. and Svedmyr, E.*: Evidence for thymic dependence of PHA-reactive cells in spleen and lymph nodes and independence in bone marrow. *J. Immunol.*, 106: 835, 1971.
 5. *Bloom, B.R.*: In vitro approaches to the mechanism of cell-mediated immune reactions. *Advances in Immunology*, 13: 101, 1971.
 6. *Caron, G.A.*: Spontaneous lymphocyte transformation in vitro: Negative evidence from a study of thymidine uptake. *Brit. J. Haematol.*, 13: 68, 1967.
 7. *Comings, D.E.*: Lymphocyte transformation in response to phytohemagglutinin during and following a pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 97: 213, 1967.
 8. *Claman, H.N.*: Corticosteroids and lymphoid cells. *N. Engl. J. Med.*, 287: 388, 1972.
 9. *Contractor, S.F. and Davies, H.*: Effect of human chorionic somatomammotrophin and human chorionic gonadotrophin on phytohemagglutinin-induced lymphocyte transformation. *Nature New Biology*, 243: 284, 1973.
 10. *Carr, M.C., Stites, D.P. and Fudenberg, H.H.*: Cellular immune aspects of the human fetal maternal relationship. III. Mixed lymphocyte reactivity between related maternal and cord blood lymphocytes. *Cell Immunol.*, 11: 332, 1974.
 11. *D'Cruz, I.A. Balani, S.G. and Iyer, L.S.*: Infectious hepatitis and pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, N.Y., 31: 449, 1968.
 12. *Dionigi, R., Zonta, A. and Albertario, F.*: Cyclic variation in the response of lymphocytes to phytohemagglutinin in healthy individuals. *Transplantation*, 16: 550, 1973.
 13. *Finn, R., ST. Hill., Govan, A.J., Ralfs, I.G., Gurney, F.J. and Denye, V.*: Immunological response in pregnancy and survival of fetal homograft. *British Medical Journal*, 3: 150, 1972.
 14. *Fauci, A.S. and Dale, D.C.*: The effect of in vivo hydrocortisone on subpopulations of human lymphocytes. *J. clin. Invest.*, 53: 240, 1974.
 15. *Greenberg, M., Jacobziner, H. and Pakter, J.*: Maternal mortality in the epidemic of Asian influenza. New York City, 1957. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 76: 897, 1958.
 16. *Harrison, G.P.*: Immunocompetence of maternal lymphocytes. *Lancet*, ii: 1319, 1972.
 17. *Han, T.*: Human chorionic gonadotropin. Its inhibitory effect on cell-mediated immunity in vivo and in vitro. *Immunology*, 29: 509, 1975.
 18. *Jones, E. and Curzen, P.*: The immunological reactivity of maternal lymphocytes in pregnancy. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Commwlth.*, 80: 608, 1973.
 19. *Kasakura, S.*: A factor in maternal plasma during pregnancy that suppresses the reactivity of mixed leukocyte cultures. *J. Immunol.* 107: 1296, 1971.
 20. *Karmali, R.A. and Horrobin, D.F.*: The effect of prolactin on the response of human lymphocytes to phytohaemagglutinin. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 83: 904, 1976.
 21. *Lewis, J., Whang, J., Nagel, B., Oppenheim, J. J. and Perry, S.*: Lymphocyte transformation in mixed leukocyte cultures in women with normal pregnancy or tumors of placental origin. A preliminary report. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 96: 287, 1966.
 22. *Leikin, S.*: Depressed maternal lymphocyte response to phytohemagglutinin in pregnancy. *Lancet*, ii: 43, 1972.
 23. *Medawar, P.B.*: Some immunological and endocrinological problems raised by evolution and viviparity in vertebrates. In 7th Symposium of the Proceedings of the Society for Experimental Biology. (ed. J.F. Danielli and R. Brown), 320, Oxford University Press, 1953.
 24. *McIntyre, O.R. and Cole, A.F.*: Variation in the response of normal lymphocytes to PHA. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 35: 105, 1969.
 25. *Mendelow, D.A. and Lewis, G.C.*: Varicella pneumonia during pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, (N Y), 33: 98, 1969.
 26. *Munroe, J.S.*: Progesteroids as immunosuppressive agents. *J. Reticuloendothel. Soc.*, 9: 361, 1971.
 27. *Metcalf, W.K., Metcalf, N.F., Look, J., Walton, P. and Meade, S.*: Platelets, pregnancy, and phytohemagglutinin. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 114: 602, 1972.
 28. *Murgita, R.A. and Tomasi, T.B.*: Suppression

- of immune response by alpha-fetoprotein. *J. Exp. Med.*, 141: 269, 1975.
29. *Mori, T., Kobayashi, H., Nishimoto, H., Suzuki, A., Nishimura, T. and Mori, T.*: Inhibitory effect of progesterone and 20-hydroxypregn-4-en-3-one on the phytohemagglutinin-induced transformation of human lymphocytes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 127: 151, 1977.
 30. *Peters, M.V.*: In prognostic factors in breast cancer. (ed. A.P.M. Forrest and P.B.Kunkler.), 65, Baltimore, Maryland, 1967.
 31. *Park, B.H. and Good, R.A.*: A new micromethod for evaluating lymphocyte responses to phytohemagglutinin. Quantitative analysis of the function of thymus-dependent cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 69: 371, 1972.
 32. *Purtilo, D.T., Hallgren, H.M. and Yunis, E.J.*: Depressed maternal lymphocyte response to phytohemagglutinin in human pregnancy. *Lancet*, i: 769, 1972.
 33. *Petrucco, O.M., Seamark, R.F., Holmes, K., Forbes, I.J. and Symons.*: Changes in lymphocyte function during pregnancy. *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 83: 245, 1976.
 34. *Rao, A.R., Prahlad, I., Swaminthan, M. and Lakshini, A.*: Pregnancy and smallpox. *J. Indian med. Assoc.*, 40: 353, 1963.
 35. *Simmons, R.L., Price, A.L. and Ozerkis, A.J.*: The immunologic problem of pregnancy. V. The effect of estrogen and progesterone on allograft survival. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 100: 908, 1968.
 36. *Shortman, K., Williams, N., Jackson, H., Russell, P., Byrt, P. and Diener, E.*: The separation of different cell classes from lymphoid organs. IV: The separation of lymphocytes from phagocytes on glass bead columns and its effect on subpopulation of lymphocytes and antibody-forming cells. *J. Cell. Biol.*, 48: 566, 1971.
 37. *ST Hill, C.A., Finn, R. and Denye, V.*: Depression of cellular immunity in pregnancy due to a serum factor. *Brit. med. J.*, 3: 513, 1973.
 38. *Thiede, H.A., Choate, J.W. and Dyre, S.*: Pregnancy and the lymphocyte. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 102: 642, 1968.
 39. *Thong, Y.H., Steele, R.W., Vincent, M.M., Hensen, S.A. and Bellanti, J.A.*: Impaired in vitro cell-mediated immunity to rubella virus during pregnancy. *New. Engl. J. Med.*, 289: 604, 1973.
 40. *Watkins, S.M.*: Lymphocyte response to phytohaemagglutinin in pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Commwlth.*, 79: 990, 1972.
 41. *Yu, V.Y.H., Waller, C.A., MacLennan, I.C.M. and Baum, J.D.*: Lymphocyte reactivity in pregnant women and newborn infants. *Brit. Med. J.*, 1: 428, 1975.
 42. *Yachnin, S. and Lester, E.*: Inhibition of human lymphocyte transformation by human alpha-fetoprotein (HAFP); comparison of foetal and hepatoma HAFP and kinetic studies of in vitro immunosuppression. *Clin. exp. Immunol.*, 26: 484, 1976.

(No. 4343 昭53・4・3 受付)