(京都大)

林 清士, 野田 洋一, 高井 一郎
山田 一郎, 東條 伸平

目的: プタ透明帯はヒトの免疫学的避妊の標的として注目され, その構成成分の解析は精力的になされている。一方, 抗プタ透明帯抗体の受精阻止作用については, 齧歯動物ほどは研究されていない。また, 体外受精法確立の遅れから, 同種の系であるプタ体外受精系を用いて受精阻止作用を検討した報告はない。今回我々は抗プタ透明帯抗体を作製し, プタとマウスの体外受精系を用いて, その受精に及ぼす影響を検討した。

方法: プタ透明帯を可溶化した後ゲル透過により単離した糖蛋白を免疫原として抗血清を作製した。抗血清および対照血清をプタとマウスの卵に作用させたのち, 体外受精に及ぼす影響を検討した。抗体価ならびに透明帯抗原の種特異性は, 抗血清の稀釈系列を用いて, プタとマウスの透明帯を標的構造とした間接蛍光抗体法ならびにプロナーゼに対する抵抗性の変化を指標として検討した。

結果: 抗プタ透明帯抗血清は, マウス体外受精に何ら影響を与えなかつたが, プタ体外受精に対しては, 用量依存性に受精を阻害した。すなわち, 25%抗血清作用群では受精率が69.0%から25.9%へと有意に減少するのみならず, 卵1コ当りの侵入精子数も7.2から2.4へと有意に減少, 50%抗血清作用群では受精率が74.1%から1.6%へとほぼ完全な受精阻害が示された。共通抗原性を検討してみると, マウス透明帯との交叉反応性は低く, 間接蛍光抗体法では原血清ではじめて蛍光を呈するにすぎず, また, プタ透明帯は, 作用させた抗血清の濃度に比例して, プロナーゼに対する抵抗性が增大したが, マウスでは同様な現象は認められ

なかつた。以上の結果より, 2種の受精系に於る阻止効果の差異は得た抗血清の高い種特異性によるものと理解された。なお, このプタ体外受精系はプタ透明帯構成成分のどれに対する抗体に受精阻止作用があるかを検定するのに有用であると考えられた。

独創点: はじめてプタ体外受精系を用いた抗プタ透明帯抗体の受精阻止作用を検定した。

質問 (兵庫医大) 繁田 実

① ヒトの受精阻止は検討されたか?

② ヒトにワクチンとして応用する目的の為には, 抗体産生が誘導できないといけないわけであるが, 今回, Rabbit に対して作製しえた抗体がヒトでも誘導できると考えるか, さらにワクチンとして使用可能と考えられるか? (現在ヒトにおいては Anti-Zone antibody が, immunofluorescence 法での検索では不妊症患者特異的ではないという報告が最近提出され問題は残されているが)

回答 (京都大) 林 清士

ヒト体外受精系を用いて, 抗プタ透明帯抗体の受精阻止作用の有無の検定はしておりません。

質問 (東邦大) 久保 春海

抗プタ透明帯血清の使用 conc が20%~50%と非常に高濃度を使はれているが, 普通 IVF には5~10%の血清を使用している。従つて, かなり高濃度の抗体を直接に卵子に作用させなければ受精阻止は出来ないのではないか。

回答 (京都大) 林 清士

50%抗血清はプタ卵培養全期間を通じて加えていたのではなく, 1時間のみ抗血清を作用させ, 抗血清を添加していない chemical defined medium で以後, 受精培養をしました。

第18群 免疫 III (104~110)

104. 重症妊娠中毒症発症に関する HLA (特に DR) 抗原系の検索

(名古屋市大)

藤澤 知, 青木 耕治, 八神 喜昭

目的: 従来より, 妊娠中毒症発症の原因の1つとして, 免疫学的関与も, 多く論じられている。今回我々は, 純粋型重症妊娠中毒症 (以下中毒症と略す) に対する, 疾患感受性遺伝子の関与の有無と, 中毒症患者

とその配偶者に於ける, 組織適合性の差異を検討する目的で HLA-A, B 抗原に加えて, マウスの Ia 抗原に相当する DR 抗原も検索した。更に, その出生児に於ても, 同様に検索し, 母児間の HLA 抗原の関係についても検討した。

方法: 対象は, 当科を受診した, 中毒症患者とその夫21組, 2人以上の子供を有し中毒症妊娠既往の無い健康夫婦45組, 健康成人106名である。HLA-A, B

typing は NIH 法に従い、DR typing は、Terasaki らの方法に従った。同定し得た抗原は、A 座 8 種、B 座 21 種、DR 座 10 種、であった。

成績：(1) 健康成人と中毒症患者及びその夫の HLA-A, B, DR 座抗原出現頻度を比較すると、有意差は無かった。(2) 健常夫婦と中毒症患者及びその夫(以下中毒症夫婦と略す)の HLA 適合性を比較すると、DR 座について、1 つ以上の共通抗原を持つ組が、前者 24.4%、後者 57.1% であり、明らかな有意差 ($p < 0.01$) をみた。(3) DR 座について、1 つ以上の共通抗原を有する、中毒症夫婦から出産された中毒症児は殆どが SFD ($-3/2\sigma$ 以下) であった。(4) 特に -3σ 以下の SFD を出産した中毒症患者 1 家系に於て、その母児間の DR 座は、identical であった。

独創点：中毒症発症に於ける HLA-DR 座の検索は諸外国を問わず他に報告を見ない。その検索の結果、夫婦間、母児間の HLA-DR 座の適合性が、中毒症の発症の一部に関与している可能性、及び、中毒症による SFD の出産を助長している可能性を示唆する結果を得た。

質問

(日本大) 山本 樹生

Redman らが、HLA, A, B, C 群に対する報告があるが、compatible の方が中毒症発症出現が大であると述べ、先生の DR 産の一致率が高い所見は、興味ある所見であると思います。Redman らの Specuration のように fetal antigen に対する適当な immune response が起きないことが中毒症発症につながるといように中毒症の出現を考えたらいののでしょうか。他に何らかの要素があるのでしょうか。

回答

(名古屋大) 藤澤 知

HLA-DR 座が似ているといつ事により、妊娠にとって必要な抗体、enhancing-antibody bloking-antibody が形成されない又はされにくいいため、逆に拒絶への認識が生じたと考えます。

105. 妊娠による Natural killer 活性の変動

(長岡赤十字病院)

須藤 寛人, 古谷 元康

五十嵐俊彦, 阿久津 正

目的：担癌個体における免疫学的状態と妊娠による母体の免疫学的変化には相共通する点が今日認められつつある。そこで、最近の癌免疫学のトピックのひとつである自然細胞障害性細胞活性 (Natural Killer Activity, 以下 NK 活性と略) が妊娠分娩、産褥期ではどのような動態をとるかについて検討した。

方法：研究対象は妊婦 35 名 (47 検体)、産婦 5 名 (22 検体) および褥婦 20 名 (26 検体) および対照非妊健康婦人 16 名。末梢血単核白血球を effector 細胞 (E) とし、 ^{51}Cr をラベルした K-562 細胞を target 細胞とした。E/T 比は 20:1 で、10% の autologous plasma と AB plasma 中での混合培養を 6 時間行い、上清中の放射能を測定し、特異的 ^{51}Cr 放出値を求め NK 活性値とした。HNK-1 (anti-Leu 7) モノクローナル抗体を使用する方法で、非妊健康婦人 12 名と妊婦 20 名における陽性細胞数を測定した。

結果：1. 妊婦末梢血の NK 活性は非妊婦人より低下していた。妊娠 8 週で既に低下している症例もあった。妊娠 14 週以降群 ($30.4 \pm 11.4\%$) および妊娠 20 週以降群 ($17.8 \pm 7.4\%$) では非妊婦人群 ($52.8 \pm 20.1\%$) に比し、NK 活性は有意に低下していた。2. 妊婦末梢血の HNK-1 陽性細胞数は有意に低下していた。3. したがって、妊娠時は末梢血の NK 細胞数は減少をきたし、そのため、あるいは減少と同時に、NK 活性は低下しているものと考えられた。4. 分娩時には分娩の進行に伴って NK 活性が一過性に上昇し、児娩出時に最高値を示し、その活性は非妊正常域に入る例が多かった。児娩出後に NK 活性はすみやかに低下することが認められた。AB 血漿中においても同様の傾向が認められたことから、分娩時の末梢血 NK 細胞は既に活性化されていると推定された。5. 産褥期における NK 活性は産褥 2 週間までは有意に低下しており、産褥 4 ~ 5 週で正常に戻る症例が多かった。6. 以上、妊娠、分娩、産褥に伴う末梢血 NK 活性に関して、その免疫生理学的変化の一部を明らかにした。

追加、質問

(東北大) 岡村 州博

1) 我々もヒトで同様な結果を得ている。マウスの系では $M\phi$ が NK 活性低下に関与しているようだ…追加

2) 分娩の際に抑制が解除されるメカニズムについて、どのように考えているか…質問

3) NK 抑制されている意義をどのように考えたらよいか…質問

座長の質問に対して

妊婦生体防禦機構を考えると、NK 活性低下を補う IFN などを介する何らかの機構があるものと考えている。

回答

(長岡赤十字病院) 須藤 寛人

1. NK 活性の低下の機序にマクロファージやインターフェロンの関与していることは考えられると思