

追加 (兵庫医大) 磯島 晋三

我々の研究グループは、ブタ透明帯及びハムスター透明帯に対する多数の単クローン抗体 (Mab) を作成して検討した結果、ブタに対する Mab の中には、ブタの受精系を阻止するものが得られ、ハムスターに対する Mab の中にはハムスター系の受精系を阻止するものが得られたのが蛍光染色で他種層透明帯を染めたと云つても種が異なれば、Mab によつて受精系は阻止しなかつた。今回ブタ透明帯に対する Mab で、ヒト受精系が阻止されたという結果は、重要な意味を持つので、受精実験の technique, evaluation 法の標準化が大事であり、是非、Mab の交換を行つて、手を変えて生物実験結果を比較することが必要と思う。

追加 (徳島大) 鎌田 正晴

1) 磯島先生の所のモノクローナル抗体で精子貫通試験を行いたいと思います。

2) zona precipitate の有無が問題となつていますが、我々の作製した抗体はゲル内沈降反応で沈降線を形成する性質を持つことから、より高い抗体価で作用させれば precipitate を形成するものと思われます。そこで cross-linking による masking をその機序として考えております。

119. 原因不明習慣性流産患者に対する免疫療法—第1報—

(名古屋市大)

青木 耕治, 藤澤 知, 田中 博之
梅林 康久, 八神 喜昭

目的：我々は1981年の本学会にて、既に原因不明習慣流産 (以下習流と略す) 夫婦間に於ける HLA-DR 座抗原の驚くべき適合性を報告し、この適合性が習流の免疫学的原因に成り得ることを示唆した。つまり、この適合性により blocking antibody と考えられる D/DR 抗体 (Warm-B cell 抗体) の産生が、母体中で起こり難い為に習流に成ると考えられる。今回は、この仮説をより明確にし、免疫療法の可能性を検討することを目的とした。

方法：① 37名の習流婦人末梢血と259名の正常分娩婦人分娩血に於ける W-B 抗体の検索 (Terasaki らの方法) により、② 前夫との間に原因不明の6回の流産既往を持つ婦人が、現夫との間には正常児を出産した興味ある一症例についての HLA (DR) 抗原・抗体系、及びその時の血清の one-way, MLR に及ぼす抑制効果についての検索、③ 免疫療法としての、夫白血球成分輸血療法、夫全血輸血療法 (マーカーとして、妻血

清中の W-B 抗体同定と妻血清添加の one-way MLR 反応値の推移) の検討。

成績：① 習流婦人は全例 W-B 抗体陰性であつたが、初妊初産婦人については、1st trimester で14.3%、その分娩血中で56.8%に W-B 抗体を認め、分娩血中の抗白血球抗体陰性者は26.2%だけであつた。② 前夫との間では DR-MT system がまったく同一であつたが、現夫との間では半分異なり、その異なつた抗原系が胎児に遺伝されており、母体はそれに対して256倍の W-B 抗体を産生していた。③ 夫細胞による免疫療法の結果、妻血清中に W-B 抗体の産生を認め、妻血清添加の one-way MLR 反応値は低下傾向を示し、臨床的にも妊娠継続が可能となり正常出産された症例を経験した。

結論：以上より、W-B 抗体の blocking antibody としての性質をより明確にし、その上で初めて、原因不明習慣流産に対する免疫療法の有効性を確立しえたものと思われる。

質問 (新潟大) 高桑 好一

血液型の異なる夫婦間における免疫療法についてのデータがあつたら、教えていただきたい。

回答 (名古屋市大) 青木 耕治

当然、赤血球系不適合夫婦も多い為、直接 DST を行なえない Case も生じてきます。実際 DST が一番抗原量も多く、手技も簡潔であります。DST の行なえなかつた症例としては夫のリンパ球 (mononuclear cells) を分離して、それに radiation を施行、cell の activity をなくしてから (GVH 反応を抑制する為) 妻に皮内注射を施行しています。そして blocking 抗体 (C-B, W-B 抗体) 産生の有無、妻→夫、one way MLR 抑制の有無を parameter として Immunisation を施行しております。

その結果、妊娠後期に至つた2症例も経験しております。

質問 (大阪市大) 大鹿 幸信

DR 座が同じであれば、Effector が発現されないのではないのでしょうか。

回答 (名古屋市大) 青木 耕治

① DR が同じならば、effector cell は動員されないのでは？

effector cell は、non-villous trophoblast に表現されている胎児例の HLA-A, B, C 抗原に対して発動されているものであり、その receptor に対して blocking 効果を表わすのが HLA-D/DR 抗体であると思ひ

ます。

② DR というのは免疫応答を regulate している gene と考えてよいのか？

D/DR 抗体は性殖免疫の母児間に於ける解剖学的特長のうゑに、blocking 効果を持つのだと思います。

DR gene は、Immune Response gene と最も近くに link しており Ir gene の遺伝子産物として DR 抗原があるのかもしれないが、それに対する DR 抗体が、免疫応答調節指体と考えるのは早計だと思います。

質問 (奈良医大) 斎藤 滋

習慣性流産に免疫療法が有効であるという御報告で、blocking antibody (anti DR) が妊娠維持に非常に重要な働きをしているという事だと思うのですが、trophoblast には HLA-DR 抗原が発現していないのに、何故 HLA-DR に対する抗体が blocking antibody として働くのでしょうか。

回答 (名古屋市大) 青木 耕治

あくまでも、推測の域を出ないが、母親の細胞性免疫について、helper T cell の receptor 等を block しているのではないか。その抗体は、抗体として直接、働くのか。抗原-抗体産物 (IC) となつて働いているのか、とにかく blood なものとして考えられる。

質問 (新潟大) 金沢 浩二

① 前夫との間で DR-MT system が同一であつた妻につき、その時点では W-B 抗体の産生が全くなかつた否か。

② いわゆる low responder, low stimulator の存在を考慮しているか、あるいは rule out してあるか。

回答 (名古屋市大) 青木 耕治

① その抗体の検索については、社会的事情も有り、その後検索出来ませんでした。

② HLA-DR 抗原は、HLA-MT 抗原系によつても分類され、DR の中で、抗原の種類に違いがあつても、抗原性の類似されるものもあります。例えば、HLA-DR 4, 7, 9 は M.T.-3. 4 を有している為、その antigenicity は近いと考えられ HLA-D/DR 領域にはその他にも Hon⁻⁷抗原等もある。その抗原性の近い者同志の MLR については詳細な結果を得られていないので、もう少し検索したいと思います。

120. 妊娠初期に於ける B cell 抗体系 特に cold-B cell 抗体について

(名古屋市大)

藤澤 知, 青木 耕治, 八神 喜昭

近年、生殖免疫学の分野に於いて妊孕現象の成立と

維持に必要な因子の検索が盛んに論じられている。その中で、胎児・胎盤系を母体からの免疫学的攻撃より守ると考えられている因子の1つとして、Bリンパ球にて同定し得る抗体、いわゆる blocking 抗体が注目されている。その抗体の存在、性質を確かめる目的で、正常妊婦妊娠初期・後期・分娩血、妊娠初期自然流産者について、生殖免疫学で blocking 抗体とされている Warm-B cell 抗体 (W-B 抗体: HLA D/DR 抗体)、移植免疫学にて enhancing 抗体と考えられている Cold-B cell 抗体 (C-B 抗体: non HLA 抗体) を測定した。測定法は W-B, C-B 抗体共に Terasaki らの方法に従い、30名の Panel cell を使用した。

結果は下記の如くである。

① ① 正常妊婦妊娠初期について: C-B 抗体は、23.1% (初妊婦21.4%) 陽性。W-B 抗体は17.9% (14.3%) 陽性。C-B 抗体は妊娠4週の時点で、W-B 抗体は妊娠5週の時点で確認出来る者もあつた。

② 正常妊婦妊娠後期について: C-B 抗体は71.7% (66.7%) 陽性。W-B 抗体は57.1% (50.0%) 陽性。

③ 正常妊婦正常産分娩血について: W-B 抗体の陽性率は、経妊経産の有無を問わず、約60%とほぼ一定の値を示した。

④ 妊娠初期自然流産者5名について: C-B, W-B 抗体は検出できなかった。

⑤ 腎移植の際と同様に妊娠中にも出現する C-B 抗体の性質について検索したところ、

① C-B 抗体は IgM 分画にのみ存在している。(Sepharacryl S-300ゲル濾過法、及び、アセチルシステイン処理にて検索)。

② C-B 抗体は、ランダムに行なつた one-way MLR の反応を低下させた。

以上の結果より、C-B, W-B 抗体は blocking 抗体として、妊孕現象の成立維持に何か重要な役割を担っている抗体と示唆し得た。

質問 (新潟大) 笹川 基

Warm T cell, Warm B cell, Cold B cell 抗体などについて、免疫グロブリンクラス (IgG, IgM など)、サブクラス (IgG₁~G₄) など検討されていたらお教え下さい。

回答 (名古屋市大) 藤澤 知

enhancing 抗体とは、移植学の上で使用されている言葉を使用しただけであつて、blocking 抗体と単に言葉で使い分けているに過ぎません。つまり、生殖免疫に於いては C-B 抗体も blocking 抗体と表現しても良