

	みつい たくや
氏 名	三井卓弥
学 位	博士(医学)
学位記番号	新大博(医)第1680号
学位授与の日付	平成17年 9月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
博士論文名	Correlation Between the TH1 and TH2 Cells by Intracellular Cytokine Detection and MLR-blocking Antibodies in Patients with Unexplained Recurrent Abortion (原因不明習慣流産症例における TH1 細胞および TH2 細胞と遮断抗体活性との関連性に関する解析)
論文審査委員	主査 教授 安 保 徹 副査 教授 田 中 隆 一 副査 教授 田 中 憲 一

博士論文の要旨

[目的]近年,母体の免疫反応に関して,Immunotrophism(免疫刺激説)が注目され,母体の積極的な免疫応答が妊娠維持に重要であることが指摘されている。さらにこのことに関連して1型ヘルパーT細胞(TH1,細胞性免疫を誘導)に対し,2型ヘルパーT細胞(TH2,液性免疫を誘導)が優位になることが妊娠維持に重要であることが指摘されている。一方,リンパ球混合培養抑制試験により測定される遮断抗体活性は原因不明習慣流産症例では観察されにくく,夫リンパ球免疫感作療法に伴い明らかな発現を見ることなどから,妊娠の免疫的維持への関与が指摘され,TH1,TH2 バランスとの関連性が推察されているが,十分な解析はなされていない。そこで本研究においてはこの点についての解析を行った。

[対象および方法]新潟大学医歯学総合病院産婦人科で管理した原因不明習慣流産(3回以上の反復流産)症例45例を対象とした。遮断抗体活性は夫婦間リンパ球混合培養抑制試験(夫リンパ球を刺激細胞,妻リンパ球を反応細胞とした一方向性リンパ球混合培養)により測定,22.0%以上を陽性と判定した。一方,末梢血リンパ球中のCD4陽性細胞,TH1陽性細胞,TH2陽性細胞はflowcytometryにより測定した。すわなち,CD4はsingle color flowcytometryにより測定,TH1,TH2は末梢血リンパ球をPMA(phorbol myristate acetate)により刺激,細胞質に発現したインターフェロン γ (IFN- γ),インターロイキン4(IL4)をthree color flowcytometryに

より検出し、IFN- γ 陽性IL4陰性細胞をTH1、IL4陽性IFN- γ 陰性細胞をTH2とした。いずれの測定も informed consent を得て実施した。

[結果]45症例中33例が遮断抗体活性陰性(陰性群)であり、12例が陽性(陽性群)であった。陰性群、陽性群間に平均年齢、平均流産回数に有意差は認めなかった。陰性群、陽性群それぞれにおけるTH1陽性細胞は $24.1 \pm 7.99\%$ 、 $17.2\% \pm 6.20\%$ であり、陰性群において有意に高値であった($P < 0.01$, Student's t-test)。TH2陽性細胞はそれぞれ $1.75\% \pm 0.79\%$ 、 $2.06 \pm 1.11\%$ であり、陰性群において低い傾向が認められたものの有意差は認められなかった。TH1/TH2比はそれぞれ 17.6 ± 12.9 、 9.87 ± 4.26 であり陰性群において有意に高値であった($P < 0.005$, Welch's t-test)。CD4陽性細胞については両群間に有意差を認めなかった。また、遮断抗体活性と各パラメーターとの相関を解析したところ、TH1/TH2比との間に有意の負の相関が観察された($r = -0.308$, $P < 0.05$)。

[考察]近年、母体の免疫反応に関して、Immunotrophism (免疫刺激説)が注目されている。これは、母体免疫系が胎児(父系)抗原を認識することにより着床局所でのサイトカインや細胞増殖因子の産生が増加し、それらにより絨毛組織の増殖が促進され結果として妊娠維持に有利に作用するという理論である。このような母体の積極的な免疫応答の中でも、妊娠の免疫的維持には細胞性免疫を誘導するTH1に対し、液性免疫を誘導するTH2が優位になることが重要であることが指摘されている。一方、リンパ球混合培養抑制試験により測定される遮断抗体活性は(1)正常妊娠経過でその活性増強が認められること(2)原因不明習慣流産症例では観察されにくいこと(3)原因不明習慣流産の治療としてその効果が確かめられている夫リンパ球免疫感作療法に伴い明らかな発現を見ること、などから、妊娠の免疫的維持への関与が推察されている。特に遮断抗体活性は免疫的液性因子であることから、TH1、TH2バランスとの関連性を有することが推察されているが、これまで十分な解析はなされてこなかった。今回の研究により、遮断抗体活性が陰性の例では陽性例に比較し、TH1が有意に高値であること、TH1/TH2比も有意に高値であることが示され、さらに遮断抗体活性と、TH1/TH2比の間に有意の負の相関が観察された。このことから、遮断抗体活性が陰性であることがTH1優位の状態を示している可能性が強く示唆され、原因不明習慣流産症例において遮断抗体活性の測定を行うことの意義がより明確となった。

論文審査の要旨

原因不明習慣流産（3回以上の反復流産）症例45例を対象として、夫婦間リンパ球混合培養抑制試験による遮断抗体活性、および末梢血リンパ球中のCD4陽性細胞、TH1陽性細胞、TH2陽性細胞をflowcytometryにより測定したところ、遮断抗体活性が陰性の例では陽性例に比較し、①TH1が有意に高値であること、②TH1/TH2比も有意に高値であること、③遮断抗体活性と、TH1/TH2比の間に有意の負の相関が観察された。以上、遮断抗体活性が陰性であることがTH1優位の状態を示している可能性が強く示唆され、原因不明習慣流産症例において遮断抗体活性の測定を行うことの有用性がより明確となった点に本論文の価値を認めるものである。