

	よこお ともかず
氏 名	横 尾 朋 和
学 位	博 士 (医学)
学位記番号	新大博(医)第1716号
学位授与の日付	平成19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	Alteration of TH1 and TH2 cells by intracellular cytokine detection in patients with unexplained recurrent abortion before and after immunotherapy with the husband's mononuclear cells (原因不明習慣流産に対する夫単核球による免疫療法に伴う TH1 細胞, TH2 細胞の変動)
論文審査委員	主査 教授 安 保 徹 副査 教授 内 藤 眞 副査 教授 田 中 憲 一

博士論文の要旨

【目的】近年、妊娠の免疫的維持機構に関して、Immunotrophism (免疫刺激説) が注目されている。これは、着床局所において母体が胎児抗原に対して積極的な免疫応答を行い各種サイトカイン、細胞増殖因子などを産生し、これらが絨毛組織の増殖・発育を促進するという説である。さらにこのことに関連し、妊娠の免疫的維持には 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) が優位になることの重要性が指摘されている。一方、原因不明習慣流産症例に対する夫単核球を用いた免疫療法の有効性が指摘され、その機序としては TH1, TH2 細胞系に与える影響が推察されるが十分には解明されていない。そこで免疫療法に伴う TH1 細胞, TH2 細胞の変動を解析し、免疫療法の作用機序を解明することを目的とした。

【対象および方法】原因不明習慣流産 (3 回以上の反復流産) 症例 52 例を対象とし、インフォームドコンセントを得て実施した。免疫療法の適応は、一般的な原因が不明であり、遮断抗体活性 (夫婦間リンパ球混合培養抑制試験により測定) が陰性であることである。これらの症例に対し夫単核球による免疫感作療法を施行、遮断抗体活性が陽性となった後妊娠を許可した。TH1 細胞, TH2 細胞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 IFN- γ , 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。これらの検索を免疫療法施行前、施行後に行い変動を解析したが、その後の妊娠が継続した群、流産した群についても解析した。

〔結果〕 52 例中 42 例で妊娠が成立し、34 例で妊娠が継続(81.0%)、うち 31 例はすでに分娩している(成功群)。一方 8 例は流産に終わっている(流産群)。全症例に関する解析では、免疫療法施行前に比較し、TH2 細胞の比率が有意に上昇し、TH1/TH2 比が有意に低下した(Paired T-Test)。成功群における免疫療法前の TH1 細胞、TH2 細胞、TH1/TH2 比はそれぞれ $23.1 \pm 7.70\%$ 、 $1.81\% \pm 0.75\%$ 、 14.5 ± 6.74 、免疫療法後は $22.1 \pm 5.15\%$ 、 $2.01\% \pm 0.75\%$ 、 12.6 ± 5.57 であり、TH2 細胞の比率が有意に上昇、TH1/TH2 比は有意の低下を認めた(Paired T-Test)。流産群ではいずれも有意の差を認めなかった。

〔考察〕 近年、母体の免疫的維持機構に関して、Immunotrophism が注目され、母体の胎児抗原に対する積極的な免疫応答の重要性が指摘されている。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、近年、免疫的妊娠維持機構の破綻した状態と考えられる原因不明習慣流産症例に対し、夫単核球による免疫感作療法が施行され、その有効性が報告されている。免疫療法は遮断抗体活性が陰性の患者に対して施行され、夫単核球の接種により遮断抗体活性が明瞭に発現することから、このことが作用機序のひとつと考えられてきたが、TH1、TH2 細胞との関連性については十分な解析は行われてこなかった。今回の研究により、原因不明習慣流産に対する免疫療法に伴い、TH2 細胞の比率が有意に上昇し、TH1/TH2 比が有意に低下することが認められた。特に妊娠成功群において明らかに認められることから、免疫療法に伴い、TH2 が優位の免疫状態が誘導されることが免疫療法の作用機序のひとつであることが強く推察された。

(論文審査の要旨)

原因不明習慣流産症例に対する夫単核球を用いた免疫療法の有効性が指摘されているが、その機序は十分には解明されていない。そこで免疫療法に伴う TH1 細胞、TH2 細胞の変動を解析し、免疫療法の作用機序を解明することを目的とした。

原因不明習慣流産(3 回以上の反復流産)症例 52 例を対象とし、免疫感作療法後、遮断抗体活性が陽性となった後妊娠を許可した。TH1 細胞、TH2 細胞は末梢血リンパ球を PMA(phorbol myristate acetate)により刺激、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。これらを免疫療法施行前後に行い変動を解析した。

52 例中 42 例で妊娠が成立し、34 例で妊娠が継続(81.0%)(成功群)、8 例は流産に終わっている(流産群)。成功群における免疫療法前の TH1/TH2 比は 14.5 ± 6.74 、免疫療法後 12.6 ± 5.57 と有意の低下を認めた(Paired T-Test)。流産群では有意の変化を認めなかった。

原因不明習慣流産に対する免疫療法に伴い、TH2 が優位の免疫状態が誘導されることが作用機序のひとつであることが示唆された点に学位論文としての価値を認める。