妊娠モルモットにおけるリンパ球の 反応性に関する研究

金田 太郎

日本医科大学第2産婦人科学教室 (主任: 鈴木正勝教授)
日本医科大学微生物学免疫学教室 (指導: 木村義民教授)

Studies on the immunological response of lymphoid cells in guinea pig pregnancy

Taro Kaneda

2nd Department of Obstetrics and Gynecology,
(Chief: Prof. Masakatsu Suzumura)
Department of Microbiology and Immunology,
(Director: Prof. Yoshitami Kimura)
Nippon Medical School

The in vitro blast transformation response of lymphocytes to mitogens (PHA, Con A and LPS) and changes in the T and B cells proportion were investigated in the time course of the guinea pig pregnancy. The effects of pregnant guinea pig serum in mitogen-stimulated normal guinea pig lymphocyte cultures were also studied.

The result obtained are as follows:

- 1) The responses of the peripheral lymphocytes in the spleen and lymph nodes of the guinea pig to PHA and Con A were remarkably enhancing at the early and middle stages of pregnancy, but they were remarkably decreasing at the end stage and delivery.
- 2) The numbers of RRBC- and EAC-rosette forming cells in the spleen and lymph nodes at the pregnancy of guinea pig were counted. The T cell proportion in the spleen and lymph nodes showed a tendency to decrease during the pregnancy and to decrease remarkably at the delivery. The B cell proportion did not show such a change as in the spleen and lymph nodes.
- 3) It was shown by the measurement of ^3H -thymidine incorporation that the guinea pig sera of the early and middle stage in the pregnancy remarkably inhibited the response of the normal guinea pig lymphocyte to Con A.

緒言

近年移植免疫学的ないしは同種免疫学的立場から妊娠現象を理解しようとする多くの試みがなされてきた。すなわち、父親由来の胎児抗原は、母体にとって同種移植片としての性格を保有し、したがって母体は、これら抗原に感作される状況にある。しかし、現実には、10 ヶ月という長期にわたり胎児が拒絶を受けることなく、母体に生着し、成育を続ける。その理

由として、胎児抗原性の未熟性、母体の免疫応答の低下ないしは消失、胎児生着部位が免疫学的反応を受け難いことなどがあげられているが^{1,2)}、いずれにせよ妊娠現象の詳細な機構は今日なお明確でなく、その理解は、多分に推測の域をでない面が多い。

われわれは遅延型アレルギー反応の格好なモデル動物とされているモルモットを用い、妊娠経過に伴う胸腺、脾臓、リンパ節における T-cell, B-cell の相対的变化ならびにその質的変動について検討し、妊娠現象における免疫担当細胞の動きを把握することを目的として以下の実験を試みた。

Address: 2nd Department of Obstetrics and Gynecology, First Hospital of Nippon Medical School, 3-5-5, Iidabashi, Chiyoda-ku, Tokyo, 102 Japan

実験材料と方法

1) 実験動物：雌性 Hartley 系モルモット（体重 300～400 g, 日本生物材料センター）を交配せしめ、モルモットの陰栓の有無により、これを認めた時を受精日（妊娠 0 日）とし、また陰栓の認められぬ場合は、Draper のモルモット胎児重量表²⁾にもとづき妊娠日数を算定した。本実験では、妊娠 0～20 日までを妊娠初期、20～40 日までを妊娠中期、40～60 日までを妊娠末期モルモットとし、分娩後 1 週間までを産褥期モルモットとして取り扱った。

2) 細胞浮遊液の調整：非妊ならびに妊娠各期のモルモットを心臓穿刺により脱血、屠殺後、胸腺、脾臓、リンパ節（腋窩、そ径、腸間膜）を摘出し、Hank's 液中で付着した脂肪あるいは結合組織を除去後、ピンセットを用いて細胞を遊出せしめ、さらに金属メッシュを通し、えられた細胞を Hank's 液で 3 回洗滌し、10% 仔ウシ血清を含む Eagle Minimum Essential Medium（以下 MEM と略）に再浮遊させ、 $3 \times 10^6/\text{ml}$ になるように調整した。なお、脾細胞は Eagle MEM に浮遊させる前に、0.83% NH_4Cl を加え、室温で 10 分間放置後、混在する赤血球を完全に溶血せしめ、さらに Hank's 液で洗滌後、Eagle MEM に再浮遊させた。

3) EAC の調整：モルモットの B-cell 測定のために、EAC を調整した。すなわち、Yoshida ら⁴⁾の方法に準じ、ヒツジ赤血球（SRBC, 日本生物材料センター）を生理食塩水で洗滌後 5% 浮液を作製し、150～200 倍に希釈されたウサギ抗ヒツジ赤血球抗体（極東製薬工業）と等量に混じ、 37°C 、30 分間保温後、生食水で 3 回洗滌し、veronal 緩衝食塩水（以下 VBS と略）で再び 5% 血球浮遊液とし、これに補体源として等量の 100～200 倍に希釈されたモルモット血清（南海製薬）を加え、さらに 37°C 、30 分間保温後、VBS で 3 回洗滌し、Eagle MEM に $1 \times 10^6/\text{ml}$ になるよう浮遊せしめ、これを EAC とした。

4) EAC ロゼット形成（以下 EAC-RFC と略）：B-cell マーカーとして EAC-RFC を用い、B-cell を測定した。すなわち、Bianco ら⁵⁾の方法に準じ、EAC ($1 \times 10^6/\text{ml}$) 0.5 ml と、上記の各組織よりえられた細胞浮遊液 ($2 \times 10^6/\text{ml}$) 0.5 ml をプラスチック試験管に入れ、 37°C 、30 分間温浴中で、20 rpm で回転せしめ、その後顕微鏡下で 3 個以上の血球が付着したリンパ球を EAC-RFC とし、B-cell を算定した。な

お、RFC は浮遊細胞全体数に対する百分率で表した。

5) RRBC-ロゼット形成（以下 RRBC-RFC と略）：モルモットの T-cell マーカーとして RRBC-RFC について Wilson ら⁶⁾、留目ら⁷⁾の方法に準じて検討した。使用したウサギ赤血球（以下 RRBC と略）は、実験期間中同一のウサギ（体重 2.5 kg, 日本生物材料センター）から採血した。RRBC は Dulbecco's 磷酸緩衝食塩水（以下 PBS と略）で十分に洗滌後、5% 仔ウシ血清を含む Eagle MEM に $8 \times 10^7/\text{ml}$ になるように浮遊せしめ、この 0.2 ml と上記の各組織の細胞浮遊液 ($8 \times 10^6/\text{ml}$) 0.2 ml を小試験管に入れ、 37°C 、20 分間保温後遠沈（100 g, 5 分）し、氷冷中に 1 時間放置し、顕微鏡下で RRBC が 3 個以上付着したリンパ球を RRBC-RFC とし、T-cell を算定した。前記と同様に RFC は浮遊細胞全体数に対する百分率で表した。

6) リンパ球の各種 mitogen に対する反応性の検討：T-cell mitogen として Concanavalin A (Con A, Mile-Yeda), Phytohemagglutinin-P (PHA-P, Difco) を、また B-cell mitogen としては Lipopolysaccharide (LPS, Difco) を用いた。10% 仔ウシ血清加 Eagle MEM に浮遊せしめた胸腺、脾臓、リンパ節細胞 ($3 \times 10^6/\text{ml}$) 1 ml に、種々の濃度の mitogen 0.2 ml を加え、さらに上記培養液を加えて全量 1.5 ml にし、 37°C 、5% CO_2 存在下で培養した。24 時間後同培養液 0.1 ml を加え、42 時間後 ^3H -thymidine (^3H -TdR, 日本アイソトープ協会) $2 \mu\text{Ci}$ を加え、さらに 6 時間培養した。その後 Hank's 液で 3 回洗滌し、沈渣に Hyamine-OH (New England Nuclear, USA) 0.6 ml を加え、一晚 37°C に放置後、Bray's 溶液 (New England Nuclear, USA) 5 ml を加え、Packard Tricarb Liquid Scintillation Counter で 5 分間測定を行った。なお、mitogen を加えないものを対照として用いた。すなわち、mitogen を加えた時のリンパ球の ^3H -TdR の取り込みの測定値に対する比率で表した。また、本実験はすべて triplicate で行われた。

7) リンパ球の mitogen に対する反応性における妊娠モルモット血清の影響：非妊時ならびに妊娠各期のモルモットより分離された血清を、 56°C 、30 分間非動化後、33% になるように Eagle MEM 培養液に加え、これに非妊モルモットリンパ節細胞を $3 \times 10^6/\text{ml}$ に浮遊せしめ、上記と同様に各種 mitogen を添加し、リンパ節細胞の mitogen による反応性に対

する血清の影響を検討した。

実験結果

1. モルモット妊娠各期におけるリンパ組織の T-cell および B-cell の変動

妊娠経過に伴う各リンパ組織中の T-cell, B-cell の全リンパ球に対する相対的変動を, RRBC-RFC, EAC-RFC を指標にして検討した。

胸腺においては, 妊娠期間中 T-cell, B-cell とともにほとんど変動が認められなかった。すなわち, T-cell は妊娠前で 70% 前後の値を示し, 妊娠初期, 中期, 末期さらに分娩後においても同程度の値を示した (Fig. 1)。

妊娠期間中しばしば胸腺の萎縮することが指摘⁹⁾ され, モルモットの胸腺も肉眼的には萎縮し, したがって T-cell の変動が推察されたが, T-cell 自体には, リンパ球全体の割合の上からは変動を認めることができなかった。また, モルモットにおいて B-cell が少量ながら胸腺中に存在することが, EAC-RFC を用いての足田の実験⁹⁾ から明らかにされているが, われわれも 1~0.9% 程度の B-cell を検出し, 妊娠期間中, とくに相対比において変動を認めなかった。

Fig. 1 Distribution of T and B cells in the thymus in the time course of guinea pig pregnancy
Vertical bars indicate the range of standard error.

脾臓における T-cell の妊娠前の値は平均 26% を示し, 妊娠初期では 17%, 中期では 15% と低下し, 末期で 20% とわずかに増加の傾向を示すが, 分娩直前では 4% といちじるしく低下が認められた。また, B-cell は妊娠前では 17% であったが, 妊娠初期では 14%, 中期で 9% と低下の傾向を示し, 末期では 12% でやや増加の傾向にあったが, 分娩直前では 18

Fig. 2 Distribution of T and B cells in the spleen in the time course of guinea pig pregnancy
Vertical bars indicate the range of standard error.

% と正常値に回復した (Fig. 2)。とくに分娩直前において T-cell, B-cell 間の逆転が注目された。

一方, リンパ節における T-cell, B-cell の相対的変動をみると, T-cell, B-cell とともに妊娠初期に一時的に多少の低下が認められるが, 妊娠期間中を通してとくに大きな変動はない。しかし, 分娩直前では, 脾臓の場合と同様に, T-cell に顕著な低下が認められ, T-cell と B-cell の逆転が認められた (Fig. 3)。

Fig. 3 Distribution of T and B cells in the lymph nodes in the time course of guinea pig pregnancy
Vertical bars indicate the range of standard error.

2. モルモット妊娠各期におけるリンパ球の mitogen に対する反応性の検討

本実験に先立ち, 非妊モルモットリンパ節細胞を用い, 使用する mitogen の至適濃度を検討した。すなわち, PHA-P, Con A は 5~15 $\mu\text{g/ml}$, LPS は 10~50 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のものを用い, リンパ球の ^3H -TdR の取り込み実験から, PHA-P, Con A とともに 10 $\mu\text{g/}$

ml が至適濃度であることが想定され、むしろそれ以上の高濃度では、 ^3H -TdR の取り込みは抑制される傾向にあった。また、LPS は $25\text{ }\mu\text{g/ml}$ が至適濃度であると思われた。したがって以下の実験はすべて PHA-P, Con A は $10\text{ }\mu\text{g/ml}$ を、LPS は $25\text{ }\mu\text{g/ml}$ のものを用いた。

そこで妊娠各期における胸腺リンパ球の PHA-P, Con A に対する反応性を検討すると、Fig. 4 に示すように、わずかに妊娠中期で反応の亢進が認められたが、初期、中期のリンパ球は非妊時とほぼ同程度の反応を示した。妊娠末期におけるリンパ球の反応性は、これら mitogen に対し、低下を示し、分娩直前ではさらに著明な低下をきたした。産褥期においては逆に、非妊時よりも高い反応性の亢進が認められ、これらの反応パターンは、PHA-P, Con A いずれの場合においても同じ傾向を示した。

一方、脾臓リンパ球の PHA-P, Con A に対する反応性は、胸腺の場合よりも、妊娠中期にいちじるしい亢進を示した。しかし、末期から分娩直前にかけて

Fig. 4 Reactivity of thymus cell to mitogens (PHA-P and Con-A) in the time course of guinea pig pregnancy

Thymus cells were cultured in Eagle's MEM containing 10% FCS at a concentration of 3×10^6 cells/ml. Mitogens were added at a final concentration of $10\text{ }\mu\text{g/ml}$. Cells were cultured for 72 hr at 37°C in 5% CO_2 and air. At the end of the culture period they were pulsed with $0.2\text{ }\mu\text{Ci}$ of ^3H -TdR for 6 hr, harvested and counted. Vertical bars indicate the range of standard error.

Fig. 5 Reactivity of spleen cell to mitogens (PHA-P and Con-A) in the time course of guinea pig pregnancy. Method was same as in Fig. 4.

の低下と、産褥における亢進は、胸腺の場合とほぼ同様な傾向を示し、また PHA-P, Con A いずれに対しても同様なパターンを示した (Fig. 5)。

リンパ節リンパ球においては、PHA-P と Con A に対する反応性に若干の時期的ずれが認められたが、

Fig. 6 Reactivity of lymph node cells to mitogens (PHA-P and Con-A) in the time course of guinea pig pregnancy. Method was same as in Fig. 4.

全体的には脾臓リンパ球の場合と同様に、妊娠末期から分娩直前にいちじるしく反応性が低下し、産褥期におけるそれは亢進を示した (Fig. 6)。

3. リンパ球に対する mitogen の反応性における妊娠各期血清添加の影響

非妊モルモットのリンパ節細胞に妊娠各期血清を添加し、これに Con A ないしは LPS を加えて培養し、その反応性に対する血清の影響を、正常血清添加のさいの反応性の変動と比較した。添加した血清濃度は予備実験の結果から培養液中に添加するさい 33% がもっとも強く、その反応性を阻止することが確認されたので、以下の実験ではこの濃度のものを用いた。その結果、Fig. 7 に示すように、妊娠初期、中期ならびに末期の各血清はともに強く、正常リンパ球の Con A に対する反応性を抑制した。血清中に認められた、その抑制作用は、妊娠とともに急速に血清中に出現し、中期より末期にいたり徐々に抑制能は低下し、産褥期には正常血清のそれと同程度になる傾向を示した。妊娠初期、中期ならびに末期の血清の抑制効果は、正常血清のそれに比し危険率 1% で有意に強く認められたが、産褥期血清のそれは有意差が認められなかった。

Fig. 7 Effect of pregnant serum on Con A-response of non-pregnant guinea pig lymph nodes cell. Pregnant serum in the time course of guinea pig pregnancy was added to non-pregnant guinea pig lymphocytes ($3 \times 10^6/\text{ml}$) at a final concentration of 33%. The mixture was cultured with Con A ($10 \mu\text{g}/\text{ml}$). Method was same as in Fig. 4. Vertical bars indicate the range of standard error.

Fig. 8 Effect of pregnant serum on LPS-response of non-pregnant guinea pig lymph nodes cell.

Method was same as in Fig. 4 and Fig. 7. LPS was added to the mixture of pregnant serum and non-pregnant lymphocytes of guinea pig at a concentration of $25 \mu\text{g}/\text{ml}$. Vertical bars indicate the range of standard error.

一方、LPS のリンパ球に対する反応性における妊娠各期血清の抑制効果を検討すると、Fig. 8 に示すように、妊娠初期血清は強い抑制効果を示したが、それ以降の血清には強い抑制能はなく、末期から産褥期におけるその能力はむしろ正常血清よりも反応性をい

考察

移植免疫学的観点より妊娠現象をみると、それはみごとに移植片の生着例だと考えられ、その成立機転をめぐって多くの議論が展開されてきたが、なお十分な解明はなされているとは思われない。われわれは免疫応答において中心的役割を演ずるリンパ球に関しての各種機能検査法の進展を踏まえて、妊娠モルモットのリンパ球に対する各種 mitogen に対する反応性、各リンパ組織の T, B-cell の相対的変動並びに妊娠モルモット血清のリンパ球の mitogen による反応性に及ぼす影響を検討し、モルモットにおける妊娠維持機構に関し、細胞免疫学的立場より若干の検索を試みた。

ヒトや動物の妊娠時における皮膚移植実験において、生着日数の延長が報告¹⁰⁻¹²⁾されて以来妊婦リンパ球の PHA, PPD に対する反応性が自己血漿ないしは仔ウシ血清存在下において、抑制されること¹³⁻¹⁶⁾、さらに PHA に対する反応性がばかりでなく、胎児ウシ血清存在下で Rubella-Virus に対する MLC 反応も低下¹⁷⁾することなどが報告され、妊婦リンパ球の反応性ないしは細胞性免疫能の低下が想定された。しかし、妊婦リンパ球の PHA などの mitogen に対する

反応性は低下しないという報告¹⁸⁻²⁰⁾もあり、なお議論の帰結をみていない。われわれは妊娠モルモットの胸腺、脾臓ならびにリンパ節よりえた細胞をよく洗滌したのち、T-cell mitogen たる PHA, Con A を用いて、リンパ球の DNA 合成能を ³H-TdR の取り込みを指標にして検討したところ、胸腺リンパ球の PHA, Con A に対する反応性は、妊娠初期から中期にかけて大きな変動は認められなかったが、末梢リンパ組織の T-cell は、妊娠の経過とともにその反応性はいちじるしく亢進した。そして胸腺、脾臓ならびにリンパ節の T-cell はともに末期から分娩時にかけて、逆にその反応性が急激に低下した。

われわれは妊娠経過中、RRBC-ロゼット形成法により T-cell 数の相対的変動を検討したが、全般的に減少の傾向を示すにもかかわらず、かような妊娠経過中におけるリンパ球の mitogen に対する反応性の亢進は、T-cell に質的な変動の存在することを想定せしめ、母体リンパ球に、胎児ないしは父親由来抗原による感作が成立し、したがって活性化 T-cell の出現が推定されよう。一方、末期から分娩時におけるいちじるしい反応性の低下は、活性化 T-cell のリンパ組織からの減少を反映し、RRBC による total T-cell 数の減少（逆に B-cell の相対的増加）を考えると、分娩にさいしての T-cell の消費を反映しているのかも知れない。

母体が胎児組織に対し感作が成立するであろうという可能性は、ヒトにおいて妊娠母体が胎児白血球に感作されていること、すなわち父親由来の HLA 抗原に対する抗体を保持²¹⁻²³⁾すること、マウスにおいて trophoblast 細胞に alloantigen ないしは isoantigen が存在すること（しかし H-2 抗原は発現されない²⁴⁾）。また、trophoblast がラット-マウス間で xenoantigen を有している²⁵⁾ことなどから支持されよう。モルモットにおいて、いかなる抗原物質が母体を感作しえるかは明確でないが、胎児抗原の未熟性という観点から妊娠現象を理解することは困難のように思える。しかし、胎児組織に対し母体が感作されているにもかかわらず、胎児が拒絶を受けることなく、生着している理由はいまなお明確でない。

従来よりしばしば、trophoblast layer が barrier として働き、母体の免疫系から胎児を保護し、母体を感作しえないか、あるいはもし感作が成立しても、胎児に作用しえないであろうという指摘^{26,27)}がなされてきた。しかし、例えばマウスの場合の形態学的所見

は、trophoblast layer が完全に連続しておらず、リンパ球の侵入しえる pore を持つ²⁸⁾こと、新生仔マウスは母体由来のリンパ球を持つとともに、母体もまた新生仔マウスの血液細胞を持つ^{29,30)}ことなどから、かかる想定はなお検討の余地を残しており、ヒトにおいても trophoblast 表層に fibrinoid³¹⁾層あるいは糖タンパク（シアロ糖タンパク）³²⁾層の存在が指摘されているが、これがいかなる役割を演ずるか、あるいはモルモットにおいてかかる物質が存在するか否かは明らかにされておらず、今後の検討にまねばならない。

一方、かかる意味あいでの trophoblast の barrier としての働きとは別に、trophoblast 組織が免疫抑制物質を分泌するであろうという卓越した想定が Medawer によりなされ、きわめて可能性の高いものとして強調された。そして事実妊娠中に増量するコルチコイドホルモンに免疫抑制効果のあることが明らかにされた³³⁾。さらに Contracter ら³⁴⁾は、in vitro において、ヒトリンパ球の PHA に対する反応性が、human chorionic gonadotropin (HCG), human placental lactogen (HPL) を添加することにより抑制されることをみだし、これらの物質が妊娠中における細胞性免疫の抑制物質として働く可能性を示唆したが、その後、その効果は HCG 製品に混在する IgG にもづく可能性のあることが明らかにされ、精製 HCG には抑制効果のないこと、生理的濃度では HCG には抑制効果のないことも報告された。しかし、妊婦血清中にリンパ球の DNA 合成を抑制する物質が存在するという報告³⁵⁻³⁷⁾は多く、その物質をめぐって、前記の HCG や estrogen, progesterone³⁸⁾などのホルモン物質が想定される一方、Seppälä ら³⁹⁾は α -fetoprotein を、Cooperband ら⁴⁰⁾は α -globulin 分画を想定した。また、マウスにおいても、C₃H(δ)で妊娠された BALB/c(♀)のリンパ球の(BALB/c×C₃H)F₁ embryonic cell に対する破壊効果は、妊娠 BALB/c の血清により阻止されることが報告⁴¹⁾された。いずれにせよ、かかる in vitro での所見が in vivo でも期待されうらば、血清中の阻止因子の存在は、母体の effector cell による胎児の破壊を阻止することになる。われわれは妊娠各期のモルモット血清を 33% 濃度で、正常リンパ節細胞とを PHA ないしは Con A の反応系に添加することにより、リンパ球の反応性が阻害され、妊娠経過とともにいちじるしくこの阻害因子が増量すること、しかし分娩近くになるとしだいにその作用は減弱することを観察し、正常モルモット血清

では、かかる効果のないことを明らかにした。

一方、B-cell mitogen として LPS を使用し、そのさい妊娠血清を添加すると、妊娠初期血清には多少の阻害能は認められるものの、むしろ中期から末期の血清では、その阻害効果は減弱し、産褥期血清では、T-cell, B-cell の mitogen に対する反応性を一時的にせよいちじるしく亢進せしめた。この亢進はおそらく生体の生理的な反動にもとづくものであるかも知れない。

このように T-cell の mitogen に対する反応性を低下せしめる血清因子が、いかなる物質であるかは明らかでないが、Chase⁴²⁾ が報告されているように、正常ヒト血清中にも少量ながら、かかるリンパ球の反応性を阻害する因子ないしは増強させる因子の存在することが認められており、モルモット血清にも、かかる物質が保有され、それが妊娠を引き金にして、増強ないし減弱したものか、ホルモン物質の出現ないし増量にもとづくものか、あるいは腫瘍免疫の際の blocking 抗体ないしは enhancing 抗体にそのアナロジーを求めて、Hellström ら⁴³⁾ の、妊娠マウスの実験から強調されるように、blocking 抗体、enhancing 抗体の出現にもとづくものかは、きわめて興味ある問題と思われる。

いずれにせよ、妊娠モルモットの T-cell 機能はいちじるしく亢進しているにもかかわらず、その血清中には、T-cell 機能を抑制する因子の存在することは明らかであり、しかも妊娠経過とともにその抑制効果は増強され、分娩に近づくにつれ減少することは、単なる抑制因子の減少ばかりでなく、逆に反応性を亢進せしめる物質が出現している可能性もあろう。いずれにしても生体にはこれら抑制ないしは増強因子を調節する機構の存在することが想定され、その機構は生体にとってきわめて合目的に働いているように思われる。

結論

1) 妊娠モルモットの T-cell 機能を検討する目的で、妊娠初期、中期、末期ならびに産褥期のモルモット末梢リンパ組織からのリンパ球の PHA-P, Con A に対する反応性を検討した結果、妊娠初期、中期のリンパ球の反応性は亢進し、末期から分娩にかけていちじるしく低下し、産褥期では再び上昇した。胸腺のそれは初期、中期と大きな変動はなかったが、分娩直前には末梢リンパ球と同様に低下した。

2) RRBC-ロゼット形成法による妊娠モルモット脾臓、リンパ節 T-cell の変動をみると、妊娠中減少の傾向にあるが、分娩直前にはともにもっとも減少し、EAC-ロゼット形成法による B-cell はしたがって相対的に増加した。このことは、分娩直前には B-cell は減少することがないことを示唆している。胸腺においては、T-cell, B-cell とともに全期間を通じて大きな変動はなかった。

3) 正常モルモット末梢リンパ球を妊娠各期のモルモット血清存在下で培養し、これに Con A, LPS を添加し、血清のその幼若化に及ぼす影響を検討した。その結果妊娠初期、中期血清は、リンパ球の幼若化をよく阻止したが、末期血清ではその阻止効果は減少し、B-cell mitogen である LPS による幼若化は、T-cell mitogen である Con A の場合のように強くは抑制されなかった。

稿を終わるに臨み、本研究にご懇切なるご指導を賜った微生物学免疫学教室員各位ならびにご協力いただいた第2産婦人科学教室員各位に深く感謝いたします。

なお、本論文の要旨は第5回日本臨床免疫学会総会において発表した。

文献

- 1) Billingham, R.E. : Transplantation immunity and the maternal-fetal relation. *New Eng. J. Med.*, **270**, 667, 1964.
- 2) Currie, G.A. : Immunology of pregnancy. The foeto-maternal barrier. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **61**, 1206, 1968.
- 3) Draper, R.L. : The prenatal growth of the guinea pig. *Anat. Rec.*, **18**, 369, 1920.
- 4) Yoshida, T., Sonozaki, H., and Cohen, S. : The production of migration inhibition factor by B and T cells of the guinea pig. *J. Exp. Med.*, **138**, 784, 1973.
- 5) Bianco, C., Patrick, R., and Nussenzweig, V. : A population of lymphocytes bearing a membrane receptor for antigen-antibody-complement complexes. I. Separation and characterization. *J. Exp. Med.*, **132**, 702, 1970.
- 6) Wilson, A.B., and Coombs, R.R.A. : Rosette-formation between guinea pig lymphoid cells and rabbit erythrocytes — a possible T-cell marker. *Int. Arch. Allergy. App. Immunol.*, **44**, 544, 1973.
- 7) 留目優子, 横室公三, 木村義民 : 免疫後のモルモット末梢リンパ組織における T-cell, B-cell の変動について。日細菌誌, **31**, 387, 1976.
- 8) Nelson, J.H., Hall, J.E., and Manuel-Limson, G. : Effect of pregnancy on the thymolymphatic system, I. Changes in the intact rat after exogenous HCG,

- estrogen and progesterone administration. *Am. J. Obstet. Gynec.*, **98**, 895, 1967.
- 9) 疋田美直：胎児モルモットにおけるリンパ系組織の免疫学的発育に関する研究. *日医大誌*, **43**, 78, 1976.
- 10) Andresen, R.H., and Monrow, C.W. : Experimental study of the behavior of adult human skin homografts during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynec.*, **84**, 1096, 1962.
- 11) Heslop, R.W., Krohn, P.L., and Sparrow, E.M. : The effect of pregnancy on the survival of skin homografts in rabbits. *J. Enderin.*, **10**, 325, 1954.
- 12) Zipper, J., Ferrando, G., and Guiloff, E. : The response to in vitro freezing of the uterus and ovaries in rat. *Am. J. Obstet. Gynec.*, **93**, 510, 1966.
- 13) Finn, R., St. Hill, C.A., Govan, A.J., Ralfs, I.G., Gurney, F.J., and Denye, V. : Immunological responses in pregnancy and survival of fetal homograft. *Br. Med. J.*, **3**, 150, 1972.
- 14) Nelson, J.H., Lu, T., Hall, J.E., Krown, S., Nelson, J.M., and Fox, C.W. : The effect of trophoblast on immune state of women. *Am. J. Obstet. Gynec.*, **117**, 689, 1973.
- 15) 樋田勝男, 須川浩：妊娠現象における母体細胞性免疫の関与. *周産期医学*, **4**, 789, 1975.
- 16) 富永敏明, 曾根春男, 木下幹久, 岸本善文, 金子義雄：妊娠現象に対する移植免疫学のアプローチ. *ホルモンと臨床*, **24**, 645, 1976.
- 17) Thong, Y.H., Steele, R.W., and Vincent, M.M. : Impaired in vitro cell-mediated immunity to rubella virus during pregnancy. *New Engl. J. Med.*, **289**, 604, 1973.
- 18) Inoue, Y., Shiojima, M., Umeda, M., and Enaka, K. : Studies on the blastogenic activity of lymphocytes during pregnancy. *Acta Obstet. Gynec. Jap.*, **18**, 181, 1971.
- 19) Takeuchi, S., and Kanazawa, K. : Changes of immunologic competence of lymphocytes evaluated by phytohemagglutinin (PHA)-induced DNA synthesis related to pregnancy and gynecologic tumor. *Acta Obstet. Gynec. Jap.*, **18**, 59, 1972.
- 20) Watkins, S. M. : Lymphocyte response to phytohaemagglutinin in pregnancy. *J. Obstet. Gynec. Br. Commonw.*, **78**, 990, 1972.
- 21) Van Rood, J.J., Eernisse, J.G., and Van Leeuman, A. : Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature*, **181**, 1735, 1958.
- 22) Payne, R., and Rolfs, M.R. : Fetomaternal leukocyte incompatibility. *J. Clin. Invest.*, **37**, 1756, 1958.
- 23) Nielsen, L.S., and Svejgaard, A. : HL-A immunization and HL-A types in pregnancy. *Tissue Antigens*, **2**, 316, 1972.
- 24) Johanson, M.H. : Immunobiology of trophoblast (R.G. Edwards, C.W.S. Howe and M.H. Johanson eds.), p. 87, Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1975.
- 25) Simmons, R.C., and Russell, P.S. : Xenogeneic antigens in mouse trophoblast. *Transplant.*, **5**, 85, 1967.
- 26) Bradbury, S., Billington, W.D., Kirby, D.R., and Williams, E.A. : Surface mucin of human trophoblast. *Am. J. Obstet. Gynec.*, **104**, 416, 1969.
- 27) Currie, G.A., Van Doorninck, W., and Bagschawe, K.D. : Effect of neuraminidase on the immunogenicity of early mouse trophoblast. *Nature*, **219**, 191, 1968.
- 28) Tai, C., and Halasz, N.A. : Histocompatibility antigen transfer in utero : Tolerance in progeny and sensitization in mother. *Science*, **158**, 125, 1967.
- 29) Tuffrey, M., Bischun, N.P., and Barnes, R.D. : Porosity of the mouse placenta to maternal cells. *Nature*, **221**, 1029, 1969.
- 30) Wallsnowska, J., Conte, F.A., and Grumbach, M.M. : Practical and theoretical implications of fetal-maternal lymphocyte transfer. *Lancet*, **1**, 1119, 1969.
- 31) Bardawil, W.A., and Toy, B.L. : The natural history of choriocarcinoma : Problems of immunity and spontaneous regression. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **80**, 197, 1959.
- 32) Currie, G.A., and Bagschawa, K.D. : The masking of antigens on trophoblast and cancer cells. *Lancet*, **1**, 708, 1967.
- 33) Medawar, P.B. : Evolution Symposia of the Society for Experimental Biology. No. 7, p. 320, 1953.
- 34) Contracter, S.F., and Davies, H. : Effect of human chorionic somatomammatotrophin and human chorionic gonadotrophin on phytohaemagglutinin-induced lymphocyte transformation. *Nature*, **243**, 284, 1973.
- 35) Walker, J.S., Freeman, C.B., and Harris, R. : Lymphocyte reactivity in pregnancy. *Br. Med. J.*, **3**, 469, 1972.
- 36) Hill, C.A. St., Finn, R., and Denye, V. : Depression of cellular immunity in pregnancy due to a serum factor. *Br. Med. J.*, **3**, 513, 1973.
- 37) Leikin, S. : Depressed maternal lymphocyte response to phytohaemagglutinin in pregnancy. *Lancet*, **2**, 43, 1972.
- 38) Fitzgerald, P.H., Pickering, A.F., and Ferguson, D.N. : Depressed lymphocyte response to P.H.A. in long-term users of oral contraceptives. *Lancet*, **1**, 615, 1973.
- 39) Seppälä, M., and Ruoslahti, E. : Alpha-fetoprotein in normal and pregnancy sera. *Lancet*, **1**, 375, 1972.
- 40) Cooperband, S.R., Davis, R.C., Schmid, K., and Mannick, J.A. : Competitive blockade of lymphocyte stimulation by a serum immuno regulatory α -globulin (IRA). *Transplant. Proc.*, **1**, 516, 1969.
- 41) Hellström, K.E., and Hellström, I. : Ontogeny of acquired immunity (Ciba Foundation Symposium), p. 133, 1972.
- 42) Chase, P.S. : The effects of human serum fractions on phytohemagglutinin- and concanavalin A-stimulated human lymphocyte cultures. *Cell. Immunol.*, **5**, 544, 1972.

(受付：1978年1月10日)