妊婦子宮近傍リンパ節の免疫能に関する研究

梅 咲 直 彦・川 端 政 実・須 川 佑

Jpn. J. Clin. Immun., 13 (6) : 565~572, 1990.

Studies on the cell mediated immunity of regional lymph nodes draining the uterus in pregnant women

Naohiko Umesaki, Masami Kawabata and Tadashi Sugawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City University Medical School

[Summary]

In the present study, the mechanism that explains failure of rejection of the fetus by the mother was immunologically analysed to be clarified and the immunocapacity of the regional lymph nodes draining the uterus (DLN) in pregnant women was attempted to be investigated.

Surface markers of mononuclear cells (MNC) of DLN in pregnant women were analyzed by FACS analyzer using monoclonal antibodies and the increased HLA-DR and CD11b positive cells were observed. Immunohistological study of DLN was also carried out and HLA-DR positive cells were predominantly found in T cell zone and the results indicated that the T cells were found to be activated due to the appearance of the HLA-DR positive cells. Furthermore, the immune responsiveness of MNC of DLN in pregnant women was tested by lymphoblastogenesis and the results were compared with normal controls. The mitogenic response of DLN-MNC was found to be higher than that of the controls. The response of DLN-MNC to cord MNC was also found to be higher than that of peripheral blood MNC. Therefore, the immunocapacity of DLN-MNC in pregnant women was thought to be increased by recognition of the fetal antigens.

Suppressor cell activity of DLN-MNC in pregnant women was shown to be not significantly elevated, while cytolytic activity was increased. Therefore, the suppressive effects of cytolytic activity is considered to be important role for the maintenance of pregnancy.

Key words : cell mediated immunity,
lymph node,
pregnant women,
cytolytic activity,
suppressor activity

【概 要】

妊娠の維持機構を明らかとすべく、妊婦の免疫系による胎児抗原の認識ならびに免疫応答を最もよく反映すると考えられる子宮近傍リンパ節 (regional lymph nodes draining the uterus: DLN) の免疫動態について検討を行った。まず、各種の mononuclear cell (MNC) を識別するモノクローナル抗体および FACS analyzer を用い、細胞の膜表面抗原を解析し、リンパ節での免疫動態の特徴について検討した。その結果、妊婦の DLN では、HLA-DR および CD11b 陽性細胞の増加が認められた。さらに、免疫組織学的観察を加えたところ、HLA-DR 陽性細胞は、DLN の B cell 領域とともに、T cell 領域にも多く認められ、T cell は活性化されているものと考えられ、DLN での細胞免疫能が亢進しているものと推察された。そこで、DLN より MNC を分離し、mitogen に対する反応性を測定したところ、末梢血 MNC との間には差は認められなかった。しかし、control として用いた子宮筋腫患者の DLN より分離した MNC の反応性より上昇していた。さらに臍帯血の MNC を stimulator とし mixed lymphocyte reaction 系で検討してみたところ、末梢血と比較して反応性の亢進が認められた。これらの結果は、母体の免疫系が胎児に反応していると理解された。次にこの反応が胎児を許容するべく作用するか、それとも傷害的に作用するか suppressor 活性および cytolytic activity について検討してみた。その結果、suppressor 活性は認められなかったが、cytolytic activity が認められた。このことは、DLN の MNC が胎児に対して傷害的に作用している可能性を推察させた。

I. はじめに

妊娠、すなわち semiallograft である胎児を母体が維持する機構について免疫学的に検討する時、母体の免疫系が胎児を認識しているか、認識しているなら胎児に対し許容、または拒絶に働いているかを知ることが重要な課題である。従来、このような検討は末梢血レベルまたは着床部位の組織学的観察で検討されてきたが、前者では、子宮近傍における特殊な免疫環境を間接的に見ているに過ぎず、また後者では、その部位の機能的な観察が不可能であった。そこで、本研究では胎児に対する母体の免疫系の認識ならびに応答を最もよく反映すると考えられる子宮近傍リンパ節 (regional lymph nodes draining the uterus: DLN) を用いて検討した。すなわち、リンパ節の免疫担当細胞について FACS analyzer を用いた細胞の表面マーカーならびに免疫組織学的な検討を行った。さらに、その機能的検索として、細胞の mitogen に対する反応性、また臍帯血の mononuclear cell (MNC) に対する反応性を測定した。またリンパ節 MNC の suppressor 活性ならびに cytolytic activity についても測定してみた。

II. 対象および方法

1. 対象および材料

DLN は、妊娠合併子宮筋腫で、単純性子宮全摘術

施行時に患者の同意を得て閉鎖リンパ節を採取した。また一部、帝王切開術 (帝切: 適応は反復帝切および児頭骨盤不均衡) 施行時にも DLN を採取し対象とした。さらに臍帯血の MNC も採取した。

また非妊婦の DLN をコントロールとして用いる目的で、子宮筋腫患者の閉鎖リンパ節を採取した。

2. 方法

1) DLN および末梢血の MNC の採取法

DLN は、周辺の脂肪組織を除去し、細切後ガーゼで濾過し、DLN の MNC を採取した。また妊婦の末梢血ならびに臍帯血を採取し、それぞれ Ficoll-Hypaque 比重遠心法で MNC 分画を分離した。

2) DLN および末梢血 MNC の subsets

DLN および末梢血の MNC の subsets をモノクローナル抗体を用い、FACS analyzer で測定した。モノクローナル抗体としては、pan T cell を認識する CD3, helper/inducer T cell を認識する CD4, suppressor/cytotoxic T cell を認識する CD8, 単球および顆粒球を認識する CD11b, さらに活性化 T cell, B cell ならびに macrophage (M ϕ) を認識するといわれる HLA-DR (以上 Ortho 社), さらに NK cell を認識する CD 57 (Becton・Dickinson 社) を用い、妊娠時と非妊時について測定した。

3) 免疫組織学的検討

Avidin-biotin peroxidase complex (ABC) 法を

用い DLN の MNC について、その subsets の測定を行った。モノクローナル抗体としては先に述べた CD 4, HLA-DR を用い、ABC 法は Vecter 社のキットを使用した。まず DLN を OCT compound (Lab-Tek 社) で包埋し、ドライアイス・アセトンを用いた snap-frozen 法で組織を凍結し、その後 Cryostat で 5 μ m 切片を作製し、アセトンで固定後 1 次抗体、つぎにビオチン化 2 次抗体を各々 30 分間反応させた。反応後、リン酸緩衝液で 10 分間洗浄した。次いで ABC 試薬を 30 分間反応させ、緩衝液で再び洗浄後、ペルオキシダーゼ基質溶液 (0.02% H_2O_2 と 0.1% diaminobenzidine の混合溶液) を用い発色させ、その後 hematoxylin を用い対比染色を行い、脱水後オイキットに封入し、顕微鏡的に観察した。

4) DLN の細胞性免疫能

(1) DLN および末梢血の MNC についての細胞性免疫能の測定

DLN と末梢血の MNC についての細胞性免疫能を比較検討するため、非特異的な反応系として、両者の mitogen に対する反応性を、それぞれ妊娠時と非妊時に分けて測定した。また、特異的な反応系として、妊娠時の DLN や末梢血の MNC と臍帯血 MNC との mixed lymphocyte reaction (MLR) について検討した。

(2) Mitogen に対する反応性

DLN および末梢血の MNC を $5 \times 10^5/ml$ に調整し、phytohemagglutinin (PHA, Difco 社) 20 μ g, または concanavalin A (Con A, Sigma 社) 30 μ g を添加し、3 日間の培養を行った。培養終了 6 時間前に [3H]thymidine 1 μ Ci を添加し、その取り込みを液体シンチレーションカウンターで測定した。結果は PHA および Con A 添加群と非添加群の [3H]thymidine の取り込みの比、すなわち stimulation index (SI) で表示した。

(3) 臍帯血 MNC に対するリンパ節 MNC の反応性

妊娠時の DLN および末梢血の MNC を responder cell, 臍帯血の MNC を stimulator cell とした MLR を検討した。すなわち, responder cell $2 \times 10^5/0.1$ l に Mitomycin C (MMC, 協和醸酵) で処理した臍帯血 MNC $2 \times 10^5/0.1$ ml (MMC 1 mg/ml 溶液中にて臍帯血 MNC を 30 分間 37°C で処理し、3 回洗浄したもの) を添加し、6 日間培養した。培養終了 18 時間前に [3H]thymidine 0.2 μ Ci を添加し、その取り込

みを測定し、両者の臍帯血 MNC に対する反応性を検討した。

(4) DLN-MNC の suppressor 活性

妊娠時および非妊時に採取した DLN-MNC の Con A によって誘導される suppressor 活性を測定した。まず, DLN-MNC $3 \times 10^5/ml$ に Con A 30 μ g/ml を添加し, plastic microplate (Falcon 社) で 48 時間培養した。その後 α -methyl-D-mannoside (Sigma 社) で 3 回洗浄し, MMC で処理した後, 細胞数 $2 \times 10^5/0.1$ ml に調整し, これに健常人の末梢血 MNC $2 \times 10^5/0.1$ ml を responder cell として加えた。さらに, Con A 6 μ g/well を添加し, microplate (Falcon 社) で 72 時間培養した。培養終了 18 時間前に [3H]thymidine 0.2 μ Ci/well を添加し, その取り込みを測定し, 以下の式で suppressor 活性を求めた。

Suppressor 活性 (%) =

$$\left[1 - \frac{\text{MNC response to Con A} - \text{(Con A-induced LN-MNC added)}}{\text{MNC response to Con A} - \text{(non-induced LN-MNC added)}} \right] \times 100 (\%)$$

(5) DLN-MNC の cytolytic activity について

DLN の MNC を effector cell (E), K 562 cell line cells を target cell (T) とし, E:T ratio 1:10, 1:20, および 1:50 で K 562 cells に対する cytolytic activity を求めた。

Cytolytic activity の測定は, Hashimoto ら¹¹⁾, および Nishimura ら¹⁰⁾の方法を modify して用いた。すなわち, target cell を 37°C, 24 時間 [3H]thymidine 5 μ Ci/ml で label した。それに DLN-MNC を加え, 18 時間培養し, 破壊されずに残った細胞内に取り込まれている [3H]thymidine の量を測定した。そして MNC を加えない系との比により MNC による target cells の傷害作用 (cytolytic activity) を求めた。その計算式は下記に示した。

Cytolytic activity (%) =

$$\left[1 - \frac{\text{DPM in culture of MNC with target cells}}{\text{DPM in culture of target cells alone}} \right] \times 100 (\%)$$

III. 成 績

1. 妊娠時の DLN および末梢血の MNC の subsets

DLN-MNC の subsets の測定で、妊娠時と非妊時

表 1 妊娠時および非妊時における子宮近傍リンパ節単核球 (LNC) および末梢血単核球 (PBC) の各種モノクローナル抗体に対する陽性細胞の表現率

		CD 3	CD 4	CD 8	CD 11 b	HLA-DR	CD 57	CD 4/CD 8
LNC n = 8	non-preg	61.7±8.9	50.1±8.0	11.5±3.7	1.6±0.9	14.4±5.6	0.8±0.36	4.7±1.8
	preg	65.1±10.8	46.6±10.0	16.3±6.3	7.6±0.7	28.2±10.4	1.1±0.73	3.2±0.7
PBC n = 10	non-preg	63.7±9.3	40.5±8.2	25.7±6.9	6.9±5.1	16.1±5.8	5.0±1.7	1.74±0.20
	preg	69.6±10.6	42.2±6.7	25.8±6.5	5.6±4.2	13.2±5.8	7.7±2.1	1.77±0.58

*₁ p<0.01 *₂ p<0.01

図 1 妊娠時の子宮近傍リンパ節の免疫組織学的検討

(左) CD 3 陽性細胞 (右) HLA-DR 陽性細胞

A : germinal center B : paracortical area

Paracortical area に CD 3 陽性細胞とともに HLA-DR 陽性細胞の共存分布が認められる。

の比較では、CD3, CD4 および CD8 陽性細胞では有意の変動は認められなかったが、HLA-DR 陽性細胞、および CD11b 陽性細胞は有意 ($p<0.01$) の増加が認められた。

一方、末梢血 MNC の subsets では、妊娠時と非妊時の比較検討で、CD11b 陽性細胞が妊娠時に僅かに低下を認め、また CD57 陽性細胞が上昇していたが、統計上では有意差はなかった (表 1)。

2. DLN-MNC の免疫組織学的検討

モノクローナル抗体を用い免疫組織学的に観察したところ、妊娠時の DLN の paracortical area には HLA-DR 陽性細胞と CD 3 陽性細胞とが同一の分布をしていることが認められ、また非妊時と比較して増加していた (図 1)。

図2 非妊時および妊娠時での子宮近傍リンパ節単核球 (LNC) および末梢血単核球 (PBC) の PHA (a) と Con A (b) に対する反応性の比較

3. DLN-MNCの細胞性免疫能

1) 妊娠時のDLN-MNCのmitogenに対する反応性

妊娠時のDLN-MNCの細胞性免疫能を検討するため、PHAおよびCon Aに対するDLN-MNCの反応性を測定した。妊娠時のDLN-MNCのPHAに対する反応性は 125.0 ± 32.0 であったが、非妊時のDLN-MNCでは 51.0 ± 12.2 であった。この結果より、妊娠時のPHAに対する反応性は、DLN-MNCが有意に上昇していた ($p < 0.01$)。しかし、妊娠時の末梢血MNCのPHAに対する反応性は 130.0 ± 76.2 で、DLN-MNCとの間には差は認められなかった。一方、非妊時の末梢血MNCのPHAに対する反応性が 121.2 ± 39.5 であったのに対し、妊娠時の末梢血MNCではわずかな上昇 (1.25倍) しか認められなかった。すなわち、DLN-MNCのPHAに対する反応性は著しく上昇していたが、末梢血MNCではほとんど差が認められなかった (図2a)。またCon Aに対する反応性で、PHAに対する反応性と同様の傾向が認められたが、DLN-MNCのCon Aに対する反応性は、非妊時の 32.2 ± 8.8 から妊娠時には 137.5 ± 37.0 と著しい上昇が認められた (図2b)。

2) 臍帯血MNCに対する妊娠時のDLN-MNCのMLR反応性

図3に示すごとく、臍帯血MNCに対するDLN-

図3 妊娠時の子宮近傍リンパ節単核球 (LNC) および末梢血単核球 (PBC) の臍帯血単核球に対する反応性

MNCのMLR反応性は 4.87 ± 0.92 で、末梢血MNCの 1.54 ± 0.32 に比し高値を示した ($p < 0.01$)。この結果、DLN-MNCは、臍帯血のMNCを認識し反応していると考えられた。

3) 妊娠時および非妊時におけるDLN-MNCのCon Aによって誘導された suppressor 活性

妊娠時と非妊時におけるCon A刺激による suppressor 細胞の誘導は、それぞれ 4.1 ± 0.9 、 4.4 ± 0.6 と差は認められなかった (図4)。

図4 子宮近傍リンパ節単核球 (LNC) の Con A 誘導 suppressor 活性の妊娠時と非妊時の比較

図5 妊娠時と非妊時の子宮近傍リンパ節単核球の cytolytic activity の比較

4) 妊娠時および非妊時における DLN-MNC の cytolytic activity

E:T ratio 1:10 の比では、妊娠時 16.2 に比べて非妊時では 8.9, 1:20 の比では 19.2 および 10.2 であった。このことから妊娠時の DLN-MNC は非妊時に比べ cytolytic activity が有意に上昇していた (図5)。

IV. 考 察

妊娠において胎児が拒絶を免れる免疫学的機序を明確化せんと試みる時、まず母体と接する絨毛組織における major histocompatibility complex (MHC), すなわち human leucocyte antigen (HLA) の表現の有無を明らかにすることからはじめられた。そして Sunderland ら²⁾は、HLA に対するモノクローナル抗体を用い、妊娠 6 週の摘出子宮について検索し、villous trophoblast ではなく、脱着膜への付着部である non-villous trophoblast 上に HLA-A, B, C 抗原の存在することを証明している。また ¹²⁵I 標識モノクローナル抗体を用いた観察でも³⁾同様な結果が得られ、脱着膜に直接接触する non-villous trophoblast のみに HLA-A, B, C 抗原が表現されていると報告している。しかし、母体に接する胎児組織由来である絨毛に、組織適合性抗原の存在が認められても、その抗原性がきわめて弱かったり、また母体の血清中に産生されている抗 HLA 抗体によって HLA 抗原が mask さ

れている場合には、母体は胎児抗原を認識できないことになる。そこで、森ら⁴⁾は妊婦末梢血を用い、radio-active protein A bioassay を用い、抗リンパ球抗体の出現について検討したところ、初妊婦の妊娠初期に抗体が認められたことから、母体の免疫系が胎児抗原を認識していることを示した。しかし、その陽性率は低く、さらに母体による胎児抗原の認識を明らかにするとともに、母体の免疫系の応答の実態を検討する必要がある。そこで、本研究では、母体と胎児の接点での免疫学的応答を反映すると考えられる DLN を用いて検討した。対照としては、子宮筋腫合併妊娠で単純性子宮全摘術を施行時に採取した閉鎖節を用いた。また帝切時にリンパ節を採取し、これを臍帯血 MNC と MLR の responder として用いた。また、DLN の反応性は妊娠月数で異なることが推察されるが、症例数の関係から、妊娠群としてまとめた。なおヒト DLN の妊娠時での免疫状態についての研究は Nelson ら⁵⁾の組織学的所見についての報告のみで、それによると small lymphocytes の減少ならびに germinal center の減少などが認められ、全体として DLN は萎縮していると報告している。動物実験では Clark ら⁶⁾, Gottesman ら⁷⁾, および Carter ら⁸⁾がいずれも DLN は腫大していると報告している。

われわれは、モノクローナル抗体を用いて妊娠時の DLN の MNC について膜表面のマーカーを検討した。FACS analyzer を用いた測定では HLA-DR 陽

性細胞の増加が特徴的であった。そこで、この細胞が T cell, B cell および Mφ のどの細胞に認められるのか免疫組織学的に検討を加えた。その結果、B cell 領域とともに T cell 領域である paracortical area にも HLA-DR 陽性細胞が認められた。このことより、DLN の細胞性免疫能が亢進していると考えられた。また単球および Mφ を認識する CD11b 陽性細胞も MNC の全体に占める比率が有意に上昇していた。これらの細胞の増加の意義は今回は検討できていないが、antigen presenting cell であり、また細胞性免疫を修飾する作用があることから、妊娠維持の免疫に関与していることも推察される。

次に、モノクローナル抗体を用いた研究より観察された T cell の活性化をさらに明確化するため、機能面からさらに検討を加えた。DLN-MNC の mitogen に対する反応性について検討した結果では PHA および Con A 反応性で DLN と末梢血 MNC の間には差異が認められなかった。しかし、コントロールでは両者に差異が認められ、また、DLN 間の比較では有意に妊娠時に高値を示したことから、妊娠時には DLN-MNC が活性化されていることが明らかとなった。そこで、臍帯血 MNC を stimulator とし、DLN-MNC および末梢血 MNC を responder とした MLR を行った。Mitogen に対する反応性の測定では、末梢血と DLN の MNC では同程度の反応を示したのに反し、この反応系では、末梢血に比べて DLN で高い反応性を示した。このことは、局所的環境の中において、母体の免疫系は、胎児抗原を認識しているものと判断された。そこで、母体の免疫系が胎児の許容に作用しているのか、それとも傷害的に作用しているのかを検討するため、DLN-MNC の suppressor 活性、また cytolytic activity について測定した。その結果、DLN-MNC の Con A 刺激による suppressor 活性の誘導は、非妊時と比較して差は認められなかった。このことより、妊娠時の DLN では、Con A により suppressor 活性が誘導されていないものと考えられた。

Cytolytic activity の測定では、DLN-MNC は非妊婦に比較して上昇していた。なお、われわれの用いた

cytolytic activity の検討法は target cells に前もって [³H]thymidine を取り込ませた後、effector cells を加え培養し、その反応により破壊されずに残った細胞に取り込まれた [³H]thymidine の量を測定し、effector cell を加えない系での値との比より求める方法である。本法は Hashimoto ら¹⁾の方法を modify したものである。最近 Nishimura ら¹⁰⁾は本法を LAK 活性の測定に用いており、target cells を K 562 cells としたわれわれの検討では NK 活性類似の作用を検討していると考ええる。

以上、母体の DLN では MNC が胎児抗原に反応し、また cytolytic activity が亢進しているのが観察された。後者の反応は target が K 562 cells を用いていることから、直接胎児に対する拒絶作用を示しているとはいえないが、腎移植などの拒絶反応時、その effector cell として NK cells が重要な働きをすることが報告^{11,12)}されており、母体にとって semiallograft である胎児に対する拒絶反応を示していることが推察される。また末梢血での検討であるが、拒絶現象とも推察される早産¹³⁾、また低体重児の出産時¹⁴⁾、NK 活性の亢進がみられることから、この考えを支持するものと考ええる。それゆえ、妊娠の維持には、拒絶的に働く作用を抑制する機序が存在するものと考えられる。この抑制機序には、われわれがすでに報告⁹⁾した妊卵着床部位である脱着膜組織で産生される免疫抑制因子が重要な役割を担っているものと考えられる。しかし、この研究領域での成績は、現在まで必ずしも一致していない。すなわち、Gottesman ら⁷⁾は MLR の低下は認められるが MLR-generated cell mediated lympholysis (CML) は変化がないことを報告し、また Clark ら⁶⁾は、cytotoxic T lymphocyte (CTL) の発現をおさえる suppressor cell の増加を認め、これが妊娠維持に重要な役割を果たしているとして報告している。Clark らの報告と今回のわれわれの報告との相違は検討対象がヒトと実験動物と異なること、suppressor 活性の検討法として、われわれは Con A 誘導系を用いたのに反し、Clark らは CTL の抑制系でみていることなどによるものと考えられた。

文 献

- 1) Hashimoto, Y., Sudou, H.: Evaluation cell damage in immune reactions by release of radioactivity from ³H-Uridine. Gann., 62: 139, 1971.
- 2) Sunderland, C.A., Naiem, M., Mason, D.Y.: The expression of major histo-compatibility

- antigens by human chorionic villi. *J. Reprod. Immunol.*, 3 : 323, 1981.
- 3) Chatterjee-Hasrouni, S., Montgomery, B., Lala, P. : Allo-antigenicity of trophoblast cells. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 3 : 127, 1983.
- 4) 森 崇英・鎌田正晴・木下恒夫・山野修司・原稔・長谷部宏 : Reproductive Immunology. 臨床免疫, 16 : 89, 1984.
- 5) Nelson, J.H. Jr., Hall, J.E. : Studies on the thymolymphatic system in humans. *Am. J. Obse. Gynec.*, 93 : 1133, 1965.
- 6) Clark, D.A., McDermott, M.R. : Active suppression of host-vs-graft reaction in pregnant mice. III. Developmental kinetics, properties, and mechanism of induction of suppressor cells during first pregnancy. *J. Immunol.*, 127 : 1267, 1981.
- 7) Gottesman, S.R.S., Stutman, O. : Cellular immunity during pregnancy. I. Proliferative and cytotoxic reactivity of paraaortic lymph nodes. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1 : 10, 1980.
- 8) Carter, J., Newport, A., Keeler, K.D., Dresser, D.W. : Facs analysis of changes in T and B lymphocyte populations in the blood spleen and lymph nodes of pregnant mice. *Immunology*, 48 : 791, 1983.
- 9) 梅咲直彦・川端政実・須川 信 : 脱落膜細胞含有分画培養上清の細胞性免疫抑制活性についての検討. 日産婦誌, 40 : 841, 1988.
- 10) Nishimura, T., Uchiyama, Y., Yagi, H., Hashimoto, Y. : Use of millipore diffusion chambers to assay in vivo IL-2 activity. *J. Immunol. Methods*, 78 : 239, 1985.
- 11) Ghayur, T., Seemayer, T.A., Lapp, W.S. : Kinetics of natural killer cell cytotoxicity during the graft-versus-host reaction. *Transplantation*, 44 : 254, 1987.
- 12) Ghayur, T., Seemayer, T.A., Lapp, W.S. : Prevention of murine graft-versus-host disease by inducing and eliminating ASGM1⁺ cells of donor origin. *Transplantation*, 45 : 586, 1988.
- 13) Szekeres-Bartho, J., Hadnagy, J., Csernus, V., Balazs, L., Magyarlaki, T., Pacsa, A.S. : Increased NK activity in responsible for higher cytotoxicity to HEF cells by lymphocytes of women with threatend pre-term delivery. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 7 : 22, 1985.
- 14) Okamura, K., Furukawa, K., Nakakuki, M., Yamada, K., Suzuki, M. : Natural killer cell activity during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 149 : 396, 1984.
-