



Title	Changes of natural killer cell activity in normal pregnant and postpartum women : Increases in the first trimester and post-partum period and decrease in late pregnancy
Author(s)	日高, 洋
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.11501/3085179">https://doi.org/10.11501/3085179</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・（本籍）	ひ　　だか　　よう 日　　高　　洋
学　位　の　種　類	医　学　博　士
学　位　記　番　号	第　　9 6 9 2　　号
学位授与の日付	平 成 3 年 3 月 26 日
学位授与の要件	医学研究科　内科系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	Changes of natural killer cell activity in normal pregnant and postpartum women : Increases in the first trimester and postpartum period and decrease in late pregnancy（妊婦および出産後女性におけるナチュラルキラー細胞活性の変動に関する研究）
論文審査委員	(主査) 教　授　宮井　　潔
	(副査) 教　授　谷澤　　修　　教　授　濱岡　利之

## 論　文　内　容　の　要　旨

### （目　　的）

妊娠母体には種々の免疫学的変化が認められるが、その意義については不明な点が多い。我々は自己免疫性甲状腺疾患である橋本病が出産後に増悪し破壊性甲状腺中毒症および甲状腺機能低下症を多発すること、さらにバセドウ病が出産後に発症または増悪することを明らかにしてきた。妊娠中に抑制された免疫反応が出産後にリバウンド現象を起こし自己免疫疾患の発症、増悪に関係しているものと推測しているが、しかしその詳細な発症機作は不明である。そこで本研究では細胞障害活性、抗体産生調節作用などを有し、自己免疫疾患と密接な関係があるナチュラルキラー（NK）細胞の活性および細胞数の妊娠中および出産後の生理的変動について検討した。

### （方　　法）

健常妊婦111例（1st trimester 34例、2nd trimester 41例、3rd trimester 36例）、健常出産後女性126例（出産後1ヶ月 36例、出産後4ヶ月 40例、出産後7ヶ月 30例、出産後10ヶ月 20例）、コントロールとしての健常非妊娠女性58例を対象とした。リンパ球中のNK細胞の割合はCD57およびCD16モノクローナル抗体をNK細胞のマーカーとして用い、フローサイトメーターにて測定した。NK細胞の絶対数は末梢血リンパ球数にCD57およびCD16陽性細胞の割合をかけることにより求めた。NK活性はEffector細胞（NK細胞＋T細胞）とTarget細胞（<sup>51</sup>Crで標識したK562細胞）とを4時間培養後、上清中の放射活性を測定し、まず最初に塩酸による最大解離に対する割合（% cytotoxicity）として求めた。E：T比 50：1、25：1、12.5：1の結果からeffector titration curveを片対数グラフを用いて作製し、1 well 中（ $5 \times 10^3$  個）のtarget細胞を30%傷害するのに必要なeffector細胞数を求め、逆数

にするため $10^6$ をこの値で割り、Relative Lytic Unit (RLU)を算出した。さらに単位体積当たりの活性 Absolute Lytic Unit (ALU)を末梢血中のNK細胞+T細胞の絶対数とRLUをかけることにより求めた。

#### (成 績)

- 1) リンパ球の変動：白血球中のリンパ球の割合(%)は妊娠中(1st;  $23.0 \pm 7.4$ , 2nd;  $21.5 \pm 6.0$ , 3rd;  $22.6 \pm 5.5$ )は非妊娠女性対照( $36.5 \pm 6.4$ )に比し有意な低値を示した。リンパ球絶対数( $10^9/L$ )も妊娠中(1st;  $1.88 \pm 0.41$ , 2nd;  $1.76 \pm 0.37$ , 3rd;  $1.86 \pm 0.48$ )は非妊娠女性( $2.13 \pm 0.42$ )に比し有意な低値を示した。しかし出産後4ヶ月( $2.39 \pm 0.59$ )と10ヶ月( $2.44 \pm 0.51$ )で有意な高値を示した。
- 2) NK細胞の変動：リンパ球中に占めるCD57陽性細胞の割合(%)は2nd trimester ( $15.3 \pm 3.1$ )で非妊娠女性( $16.6 \pm 3.3$ )に比べ有意な低値を示したが、CD16陽性細胞の割合については有意な変動を認めなかった。一方絶対数ではリンパ球数の変動に伴い、CD57陽性細胞数( $10^8/L$ )は非妊娠女性( $3.6 \pm 1.0$ )に比べ妊娠中(1st;  $3.0 \pm 1.0$ , 2nd;  $2.7 \pm 0.7$ , 3rd;  $3.0 \pm 1.1$ )有意な低値を示したが、出産後10ヶ月( $4.2 \pm 1.1$ )では逆に有意な高値を示した。CD16陽性細胞数( $10^8/L$ )は非妊娠女性( $2.7 \pm 0.9$ )に比べ2nd trimester ( $2.2 \pm 0.7$ )と3rd trimester ( $2.3 \pm 0.9$ )に有意な低値を示し出産後4ヶ月( $3.2 \pm 1.2$ )で逆に有意な高値を示した。
- 3) NK細胞活性の変動：Relative Lytic Unit (RLU)は1st trimester ( $27.4 \pm 14.4$ )と出産後1ヶ月( $25.2 \pm 15.5$ )に非妊娠女性( $19.6 \pm 11.8$ )に比べ有意な高値を示した。Absolute Lytic Unit (ALU)は3rd trimester ( $26.1 \pm 16.0$ )に非妊娠女性( $36.5 \pm 23.0$ )に比べ有意な低値を示した。特に1st trimesterの中でも妊娠7~8週にはRLU( $30.6 \pm 16.3$ )が著明な高値を示し、ALU( $53.3 \pm 30.6$ )も有意な高値を示した。
- 4) NK活性高値についての検討：個々のNK細胞当りの活性を調べるため、RLUをCD57陽性細胞(%)およびCD16陽性細胞(%)で割ったところ、共に1st trimester と出産後1ヶ月に非妊娠女性に比べ有意な高値を示した。
- 5) NK活性が高値を示す時期と自己免疫性甲状腺疾患の発症または増悪の時期がほぼ一致していた。

#### (総 括)

- 1) リンパ球数が妊娠中減少し、出産後増加するのに伴い、NK細胞数も妊娠中減少し、出産後増加した。
- 2) NK活性が1st trimester と出産後1ヶ月に高値を示し、個々のNK細胞当りの活性の増加がおもな原因と考えられた。
- 3) NK活性が3rd trimester に低値を示し、NK細胞数の減少がおもな原因と考えられた。
- 4) 妊娠時のNK活性の生理的変動が、自己免疫性甲状腺疾患の病態変化に深く関連していることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、妊娠初期および出産後1ヶ月に末梢血のナチュラルキラー（NK）細胞活性が高値であることを初めて証明したものである。さらにNK活性が高値を示す時期と自己免疫性甲状腺疾患の発症または増悪の時期がほぼ一致していることより、妊娠時のNK活性の生理的変動が、自己免疫性甲状腺疾患の病態変化に関連している可能性を示唆した。以上より、本論文は学位論文として十分価値のあるものと認める。