OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	The effect of chorioamnionitis on interleukin-8 (IL-8) levels in cord sera and IL-8 production by hurnan placenta
Author(s)	下屋, 浩一郎
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38506
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【 43 】

氏名	下屋 浩一郎（しもや こういちろう）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 10901 号
学位授与年月日	平成5年7月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	The effect of chorioamnionitis on interleukin-8 (IL-8) levels in cord sera and IL-8 production by human placenta **(絨毛羊膜炎の臍帯血中インターロイキン8濃度およびヒト胎盤からのインターロイキン8産生に及ぼす影響に関する解析)**
論文審査委員	(主査) 教授 谷澤 修 (副査) 教授 平野 俊夫　教授 網野 信行

論文内容の要旨

【目 的】

最近の周産期医療の進歩にも関わらず，早産は依然として新生児の予後を決定する重要な因子の一つである。早産の大部分は絨毛羊膜炎が原因とされるが，絨毛羊膜炎を適切に診断するマーカーは存在しない。我々は，主として単球，マクロファージから産生され，好中球の活性化および遊走化作用をもつインターロイキン8（IL-8）に注目し，周産期感染におけるIL-8の意義について検討を行った。すなわち絨毛羊膜炎合併時の早産児臍帯血中IL-8濃度を測定し，IL-8の絨毛羊膜炎診断に対するマーカーの可能性について検討し，さらに絨毛羊膜炎合併の有無による胎盤からのIL-8産生について検討を加えた。

【方 法】

① 早産児臍帯血中IL-8濃度の測定：妊娠22週から36週までの早産児72例について分娩時臍帯血を採取し，臍帯血中IL-8および他のマーカーとしてCRP，ハプトグロビン，白血球数，IgMを測定した。併せて胎盤の組織学的検討を加え，組織学的絨毛羊膜炎の重症度と臍帯血中IL-8濃度との相関を検討し，胎児の肺成熟促進の目的で母体に投与されるステロイドホルモンの臍帯血中IL-8濃度に与える影響を検討した。さらに絨毛羊膜炎診断に対する感受性および特異性について他の既存のマーカーとの比較を行った。

② 胎盤の組織培養上清中IL-8濃度の測定：胎盤のIL-8産生について検討する目的で妊娠初期，中期および後期の胎盤を患者の同意を得た上で実験に供した。妊娠各時期の胎盤を細切し，胎盤組織培養を行った。培養には10%ウシ胎児血清添加RPMI1640を用いた。同時に対照として単純子宮全摘の際に採取した子宮筋層および卵巣についても組織培養を行った。組織培養後，上清中のIL-8濃度をELISAを用いて測定した。

③ Northern blot analysis：妊娠各時期の胎盤組織を4 M guanidine isothiocyanateで溶解し，CsCl比重遠心を用いて全RNAを抽出した。全RNAをアガロースゲル上で電気泳動した後，ニトロセルロース膜にブロッティングし，IL-8 cDNAを用いてNorthern hybridizationを行った。

④ 胎盤の免疫組織染色：IL-8の胎盤における産生細胞を同定する目的で免疫組織染色を行った。妊娠初期および

後期の胎盤をPBSにて洗浄後凍結切片を作成し，家兎抗IL-8抗体を用いてavidin-biotin peroxidase法にて免疫組織染色を行った。

【成　績】

① 早産児臍帯血中IL-8濃度：絨毛羊膜炎を合併した早産児(n=38)の臍帯血中IL-8濃度は平均1358.6pg/mlで，絨毛羊膜炎を伴わない早産児（n=34）の平均200.6pg/mlに比べて有意な上昇が認められた。陣痛の有無による差は認められなかった。絨毛羊膜炎を合併した早産児のうち，母体にステロイドホルモンが投与された群（n=10）の臍帯血中IL-8濃度は平均642.4pg/mlで非投与群（n=28）の平均1605.6pg/mlに比べて有意に抑制されていた。ステロイド非投与群54例について絨毛羊膜炎の重症度と臍帯血中IL-8濃度の間に相関が認められた。絨毛羊膜炎診断に対する感受性および特異性において臍帯血中IL-8濃度は，他の既存のマーカーに比べて優れたマーカーとなり得ることが明らかとなった。

② 胎盤組織培養上清中IL-8濃度：器官培養した胎盤組織上清中IL-8濃度は経時的に増加し，24時間にてプラトーとなった。初期胎盤（n=5）より産生されたIL-8は平均2.2ng/ml/10mgtissueで対照群に比べて有意に増加し，中期胎盤（n=5）より産生されたIL-8は8.3ng/ml/10mgtissue,絨毛羊膜炎を伴わない後期胎盤（n=29）より産生されたIL-8は9.2ng/ml/10mgtissueで中期胎盤および後期胎盤ともに初期胎盤に比べてその産生が増大していた。後期胎盤のIL-8産生は絨毛羊膜炎合併群（n=9）で平均25.2ng/ml/10mgtissueで非合併群（n=29）の平均9.2ng/ml/10mgtissueに比べて有意に増大していた。また陣痛の有意による差が認められなかった。

③ Northern blot analysis: 妊娠初期，中期，後期の各胎盤に恒常的にmRNAの発現を認めた。絨毛羊膜炎合併によるmRNA発現の差は認められなかった。

④ 胎盤の免疫組織学的検索：家兎抗IL-8抗体では妊娠初期胎盤において絨毛細胞およびHofbauer cellに陽性染色像が認められ，妊娠後期胎盤においては絨毛細胞のみに陽性所見が認められた。

【総　括】

① 絨毛羊膜炎合併時に新生児臍帯血中IL-8濃度が増加し，炎症の重症度に応じてその濃度が増加し，臨床的に絨毛羊膜炎診断のマーカーとなることを明らかにした。

② 胎盤の組織培養実験およびNorthern blot analysisから胎盤が恒常的にIL-8を産生し，その産生は胎盤の炎症によって増強した。またこのIL-8は主に胎盤の絨毛細胞から産生され，その増加が胎盤局所への好中球の浸潤を促し，母児間の感染防御機構に働いている可能性を証明した。

論文審査の結果の要旨

最近の周産期医療の進歩にも関わらず，早産は依然として新生児の予後を決定する重要な因子の一つである。早産の大部分は絨毛羊膜炎が原因とされるが，絨毛羊膜炎を適切に診断するマーカーはなく，絨毛羊膜炎の病態についても未だ十分に解明されていない。本研究において絨毛羊膜炎合併時に早産児臍帯血中interleukin-8（IL-8）濃度が増加し，炎症の重症度に応じてその濃度が増加し，臨床的に絨毛羊膜炎診断のマーカーとなることを明らかにした。さらに胎盤が恒常的にIL-8を産生しその産生は妊娠初期から中期後期にかけて増大することを証明した。また胎盤のIL-8 mRNAが恒常的に発現していることを証明し，免疫組織学的に胎盤のIL-8産生細胞は主に胎盤の絨毛細胞であることを示し，IL-8の胎盤および胎児における臨床的基礎的意義について明らかにした。よって本研究は学位に値する。