



Title	The enhanced production of placental interleukin-1 during labor and intrauterine infection
Author(s)	谷口, 武
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38716">https://hdl.handle.net/11094/38716</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 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

氏 名	谷 口 武
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 0 8 2 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 5 年 5 月 11 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 enhanced production of placental interleukin-1 during labor and intrauterine infection (陣痛および子宮内感染症の胎盤由来インターロイキン1産生に 及ぼす影響の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 谷 澤 修 (副査) 教 授 濱 岡 利 之 教 授 網 野 信 行

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目 的】

周産期医療技術の進歩にもかかわらず、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。早産と子宮内感染の関連が報告されてきたが、近年切迫早産患者の羊水中に大量のインターロイキン1 (IL-1) が存在し、さらにこの IL-1 が、羊膜細胞および脱落膜細胞などでのプロスタグランディンの産生を促進し、子宮収縮を惹起することが報告され、子宮内感染が IL-1 を介して陣痛の発来につながる可能性が示唆された。しかし、このように子宮内感染時に産生増加した IL-1 の産生部位については十分解明されていない。そこで本研究では胎盤からの IL-1 の産生の可能性を検討するため、胎盤の組織培養を行った。さらに陣痛および子宮内感染合併の有無による胎盤からの IL-1 の産生量の変動について検討した。次に IL-1 の胎盤における産生細胞を同定するため特異抗体を用いた免疫組織染色法を施行した。さらに子宮内感染時の胎盤絨毛細胞からの IL-1 産生能を検討するため、細菌の菌体成分を用いた in vitro 刺激実験を行った。

#### 【方 法】

1. 胎盤の組織培養：経膈分娩および帝王切開にて得られた胎盤の一部を洗浄後約 1 mm 角に細切した。これを 24 穴 culture plate 上にて、10% FCS を含む RPMI1640 中にて 24 時間培養し、その培養上清を回収し上清中の IL-1  $\alpha$  及び IL-1  $\beta$  を測定した。培養上清回収後の組織切片は風乾後重量を測定した。胎盤の一部は、絨毛羊膜炎の有無について病理学的に検討した。
2. IL-1 の測定：IL-1 の測定には特異抗体（抗 IL-1  $\alpha$  抗体 ANOC301, 抗 IL-1  $\beta$  抗体 ANOC205）を用いた EIA 法にて測定した。
3. 胎盤の免疫組織染色：胎盤を PBS にて洗浄後凍結標本を作成した。凍結切片を作成し EIA 法にて用いた特異抗体にて ABC 法にて免疫組織染色を行った。
4. 胎盤絨毛細胞の生成：胎盤を PBS にて洗浄細切の 0.125% trypsin と 0.3% DNase にて酵素処理し、胎盤細胞浮遊液を作成した。この細胞浮遊液を Percoll 不連続比重遠沈法により、その中層から絨毛細胞分画を得た。さらに混

入せるマクロファージや線維芽細胞を除くために、抗 CD14 抗体および抗 HLA Class I 抗体を補体とともに添加し、37°C、30分培養処理した後に実験に供した。

5. Mitogen による絨毛細胞刺激実験：5 X10<sup>5</sup>/ml に調整した絨毛細胞浮遊液を種々の濃度の mitogen とともに培養し、各時間にて回収し、培養液中の IL-1 α、IL-1 β を測定した。mitogen として lipopolysaccharide (LPS)、Staphylococcus aureus Cowan I (SAC)、Concanavalin A (Con A) を使用した。

#### 【結果】

1. 胎盤組織培養：子宮収縮の無い帝王切開例 (n=16) よりえられた胎盤から産生された IL-1 α は 8.5pg/ml/mg tissue、IL-1 β は 26.3pg/ml/mgtissue であったのに対し、子宮収縮の有る経膣分娩例 (n=15) より得られた胎盤から産生された IL-1 α は 19.8pg/ml/mgtissue、IL-1 β は 85.6pg/ml/mgtissue と有意に高い値を示した。さらに胎盤病理学的に絨毛羊膜炎を確認した胎盤 (n=3) からの IL-1 α 産生量は 328.7pg/ml/mgtissue、IL-1 β の産生量は 1489.0pg/ml/mgtissue と著明に高い値を示した。

2. 胎盤の免疫組織学的検索：抗 IL-1 α 抗体では、絨毛細胞のみに陽性の染色像を得た。これに対し、抗 IL-1 β 抗体による染色では絨毛細胞および Hofbauer 細胞に陽性染色像を認めた。

3. Mitogen による絨毛細胞刺激実験：グラム陽性菌の菌体成分である SAC およびグラム陰性菌の菌体成分である LPS による刺激によって、IL-1 の産生量は添加した mitogen の濃度依存性に増加した。これに対し T 細胞に対する mitogen である Con A によって増加を認めなかった。

#### 【総括】

胎盤の組織培養実験により、胎盤が恒常的に IL-1 を産生し、その産生は陣痛および胎盤の炎症によって増強した。またこの IL-1 は主に胎盤の絨毛細胞から産生され、その増加がプロスタグランジンの産生を促進し陣痛を発生させている可能性が示唆された。各種 mitogen を用いた絨毛細胞刺激実験から、LPS や SAC の細菌菌体成分による刺激で絨毛細胞からの IL-1 の有意な産生増加を認めた。以上の結果よりこの実験系が絨毛羊膜炎におけるサイトカイン産生機構の解析に適したモデルであることが示された。

### 論文審査の結果の要旨

胎児の予後を決定する因子の一つとして早産があるが、早産につながる子宮収縮の発生機序として早産患者羊水中に大量に産生されてくるインターロイキン 1 が羊膜細胞などにはたらいて子宮収縮物質であるプロスタグランジンの産生を増加させることがその引き金になっている可能性が考えられる。本研究では、この羊水中に大量に産生されてくるインターロイキン 1 の産生部位を明らかにするために、胎盤の組織培養、免疫組織染色法を用いて、子宮内感染時における胎盤特にその絨毛細胞からインターロイキン 1 が産生されている事を明かした。さらに胎盤より絨毛細胞を単離し種々のマイトジェンを用いて刺激し絨毛細胞が in vitro においてもインターロイキン 1 を産生する能力がある事を証明し、子宮内感染時における胎盤絨毛細胞の機能を解明する有用な実験モデルを確立したものである。従って本研究は学位にふさわしい論文と考える。