

Title	未熟新生児臍帯血中の補体成分の変動：胎盤炎症、肺成熟、サイトカインとの関連
Author(s)	宮野, 章
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38737
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名	宮 野 章 ^{あまら}
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 0 9 2 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 5 年 9 月 17 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	未熟新生児臍帯血中の補体成分の変動 —胎盤炎症、肺成熟、サイトカインとの関連—
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岸 本 忠 三 (副査) 教 授 平 野 博 史 教 授 網 野 俊 行

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

補体系は新生児,特に早産児において未発達であり,早産児が感染を受けやすい事の要因の一つと考えられている。補体第3成分(C3)の分解フラグメント, C3dは生体内での補体活性化に際して血中に増加する。C3dの抗原性を持つ分子は不均一性を示し,電気泳動により最も陽極側のフラグメント, C3d3が生体内での補体活性化の最もよい指標である。この研究は第1に,未熟新生児臍帯血中の補体価(CH50),補体各成分, C3dおよびC3dサブフラグメントを測定し,在胎週数に伴う生理的変動を明らかにする。第2に新生児の他成分の検査値,臨床所見,胎盤の病理組織像等との関連性を調べ,補体系発達に影響を与える因子を明らかにする。第3に補体成分値の新生児疾患診断への応用について研究する。新生児の疾患としては未熟児で頻度が高く,重症になりやすい呼吸窮迫症候群(RDS),ウイルソン・ミキティ症候群(WMS)に注目した。両者はいずれも肺疾患であり,肺サーファクタントの値が前者では異常低値,後者では異常高値を示す。肺サーファクタントと補体成分値との関連についても検討した。

[方 法]

C3dおよびC3dフラグメント

C3dはBrandslundらの方法によって測定した。補体系は体内の炎症などにさいして,活性化され,一連の反応を起こし,補体分解物が血中に増量する。C3dは比較的安定で血中に検出され易い。C3dは抗C3d血清によって定量できるが,抗C3dは血中のintact C3とも反応するので,抗C3dと抗C3c(ダコ社)を組み合わせるロケット免疫電気泳動法により,C3cの抗原性を持たず,C3dの抗原性を持つフラグメントを測定した。C3d測定の同時再現性はCV2.9%(N=10,11.6±0.3mU/l)であった。正常成人平均値は29.5±10.5(n=13),妊婦は39.2±11.1(n=270)であった。1mU/lはベアリング標準血漿で0.024mg/dlに相当した。C3dの抗原性もちC3cの抗原性をもたないフラグメントの構造は均一ではない。二次電気泳動により,一次元でフラグメントを分離し,2次元目でC3cの抗原性をもたずC3dの抗原性のみをもつフラグメントの沈降線を得た。最も陽極側のフラグメント(C3d3と名づけた)は他分子と結合しており,慢性炎症で血中に増量することが,成人の種々の疾患のこれまでの分析により認め

られている。新生児臍帯血中のこれらのフラグメントを調べる事により、胎内での炎症の経過を推定することができる。

CH50はワンポイント法(協和薬品工業)により、アルブミン、IgG、IgA、IgM、CRP、haptoglobin、orosomuroid、Clq、C3、C4、Factor B、C2、C5、C9は免疫拡散法またはネフェロメトリー法により、肺サーファクタント(L/S比)は薄層クロマトグラフィー法により、T4、T3、FT4、TSH、C3a-des Arg はベーリンガーマンハイム社の測定キットによった。

[成績]

- 1 未熟新生児臍帯血中の、補体価、補体成分を分析し、補体成分の在胎週数に伴う変動を調べた。Clqは週数に比例して漸増するが、測定した他の成分と週数との相関は強くなかった。特にC3、C4、C3dは全く相関が認められなかった。補体測定値と他の検査値、臨床所見、病理所見との関連について、全ゆる角度から検討したところ、胎盤絨毛羊膜炎の有無が補体成分の値に強く関連していることが見いだされた。羊膜炎のないものでは、C3、C4は在胎週数が進むに連れて漸増しており、羊膜炎のあるものは週数に比して高値を示した。羊膜炎の有無によって分けると、羊膜炎の認められた例では、CH50、Factor B、C3d、C3d3も有意に高値を示し、アルブミンが低値を示すことが見いだされた。羊膜炎のない例の週数による変化が生理的変動であろうと推定した。
- 2 新生児の肺の成熟度は羊水中の肺サーファクタントによって調べることができる。サーファクタントを指標とすると、臍帯血中のCH50、C3、C4、C3d、Factor Bの高い症例は肺成熟度が良く、逆にこれらの値が低い例では肺が未熟であるという結果を得た。Clq、C2、C5、C9についても分析したがこれらは週数に比例して増加するが肺成熟度とは有意な相関が無かった。
- 3 未熟新生児特有の、原因不明の肺疾患に、ウイルソン・ミキティ症候群があるが、この疾患では特に、CH50、C3、C4、C3d、Factor Bが上昇していた。またRDSではこれらの値は低値を示した。

[総括]

早産では胎盤の羊膜に炎症の見られることが多いが、病理学的に炎症の認められるものは臍帯血中のCH50、C3、C4、C3d、C3d3 Factor Bが高く、またCRP等の急性相反応物質も高値を示し、サーファクタントの値は肺成熟を示す事を認めた。なんらかの共通の因子、例えばサイトカインがこれらの変化を仲介している可能性がある。主論文発表の後に共同研究者らによって臍帯血中のサイトカイン、IL-6、IL-8が測定され、羊膜に炎症のある例で高値を示す事が明らかにされている。ウイルスや細菌が原因となって羊膜に炎症が起り、補体系を活性化し、サイトカイン産生を高め、補体系蛋白を含む急性相反応物質の合成を高めると考えられる。

論文審査の結果の要旨

申請者は、未熟新生児臍帯血中の、補体価、補体成分を分析し、在胎週数に伴う変動を調べ、胎盤絨毛羊膜炎の有無が補体成分の値に強く関連していることを見いだしている。羊膜炎のないものでは、在胎週数が進むに連れて漸増しており、羊膜炎の認められた例では週数に比して、CH50、C3、C4、Factor B、C3d、C3d3が有意に高値を示し、また、逆にアルブミンが低値を示すことを見いだしている。羊膜炎のない例の週数による変化が生理的変動であろうと推定している。

肺サーファクタントを指標とすると、臍帯血中のCH50、C3、C4、Factor B、C3d、C3d3の高い症例は肺成熟度が良く、逆にこれらの値が低い例では肺が未熟であるという結果を得ている。また、未熟新生児特有の、Wilson-Mikity症候群では、CH50、C3、C4、Factor B、C3d、C3d3が上昇しており、呼吸窮迫症候群ではこれらの値は低値を示すことを見いだしている。ウイルスや細菌が原因となって羊膜に炎症が起り、サイトカイン産生を高め、補体系蛋白を含む急性相反応物質の合成を高めると推論している。

申請者は、多項目について、極小未熟児を含む得難い多数検体を測定しており、極めて重要な知見を提供している。

胎盤炎症と補体成分、アルブミンとの関連を初めて明らかにし、炎症例を除くことにより未熟児の正常値と考えられる値が得られることを示した。また、補体成分の測定が新生児の疾患の診断上有用であることも示している。本研究は、新生児医療に寄与するところ大であると考えられる。

以上のことより、本論文は、博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。