The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Changes in Cytokine Production during and after Normal Pregnancy
Author(s)	島岡, 有貴
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41777
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

【85】

氏　　名	島　岡　有　貴（しま おか ゆ き）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　15290　号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系専攻
学　位　論　文　名	Changes in Cytokine Production during and after Normal Pragnancy （正常妊娠中および出産後におけるサイトカイン産生の変動）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　網野　信行 （副査） 教　授　平野　俊夫　　教　授　村田　雄二

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

自己免疫疾患は妊娠中は寛解し、出産後は増悪することが多い。これは、妊娠中の母体では胎児というallograftを免疫学的に拒絶しないように免疫活性が抑制されており、出産後はそのはねかえりとして活性が増強されるためと考えられる。このように、妊娠・出産において様々な免疫能の変動が生じていると考えられるが、その正確なメカニズムについては未だ充分には解明されていない。免疫能の調節において、Th 1（細胞性免疫）やTh 2（液性免疫）の変動が中心的な役割を演じるとされているが、妊娠中の免疫能においても1993年にWegmannらによりTh 2優位の調節がなされると提唱された。しかし、その後の報告では必ずしも意見の一致をみていない。また、それらの報告のほとんどが妊娠中のみの研究に限られ、出産後についてはごく少数の短期間の研究があるに過ぎない。そこで、今回我々は正常妊娠から出産後11ケ月までの健常母体のTh 1（細胞性免疫）／Th 2（液性免疫）バランスの変動をしらべるために、末梢血リンパ球のサイトカイン産生能の変動を検討した。

【方法】

対象：健常妊婦83人（初期；妊娠8～13週24人、中期；妊娠14～27週32人、後期；妊娠28～40週27人）と、出産後女性80人（出産後1ケ月26人、2～4ケ月16人、6～7ケ月16人、10～11ケ月22人）と、対照群としてage matchした健常女性31人の末梢静脈血を用いた。

測定：末梢血内のリンパ球刺激として、ヘパリン添加末梢血全血2mlにphorbol 12－myristate 13－acetateとionomycinを加えて37℃、5％CO_2で24時間培養した。培養後上清中に産生されたサイトカイン（IFN－γ、IL－2、IL－4、IL－10）をELISA（サンドイッチ法）にて測定した。

【成績】

1）　Th 1サイトカインの変化

IFN－γ産生能は非妊娠時（median；80.0pg／ml）に比べ妊娠中期（27.5pg／ml）に有意（P＜0.001）に低下していた。出産後2～4ケ月（375.0pg／ml）で有意（P＜0.001）に上昇、また6～7ケ月（330.0pg／ml）、10～11ケ月（245.0pg／ml）でも有意（P＜0.05）に上昇していた。

IL－2産生能は非妊娠時（525.0pg／ml）に比べ妊娠中期（395.0pg／ml）に有意（P＜0.05）に低下していた。出産後2～4ケ月（1027.5pg／ml）、6～7ケ月（1202.5pg／ml）、10～11ケ月（1655.0pg／ml）で有意（P＜0.05）に

上昇していた。

2）　Th 2サイトカインの変化

IL－4産生能は妊娠中期（11.25pg／ml）に非妊娠時（30.0pg／ml）に比べ有意（P＜0.01）に低下していた。出産後では6～11ケ月（58.75pg／ml）で有意（P＜0.05）に上昇していた。IL－10産生能は妊娠時、初期（6.7pg／ml）、中期（6.8pg／ml）、後期（6.6pg／ml）とも非妊娠時（12.0pg／ml）より有意（P＜0.05）に低下していた。出産後では非妊娠時と比較して有意差を認めなかった。

3）　Th 1サイトカイン／Th 2サイトカイン比の変化

IFN－γ／IL－4；非妊娠時（median；4.00）に比べ妊娠中は有意差を認めなかった。出産後2～4ケ月（9.49）で有意（P＜0.01）に高値を示した。

IFN－γ／IL－10；非妊娠時（7.69）に比べ妊娠中は有意差を認めなかった。出産後2～4ケ月（18.52）、6～7ケ月（13.19）で有意（P＜0.05）に高値を示した。

IL－2／IL－4；非妊娠時に比べ妊娠中出産後とも有意差を認めなかった。

IL－2／IL－10；非妊娠時（55.68）に比べ妊娠中は後期（80.00）で有意（P＜0.05）に高値を示した。出産後6～7ケ月（75.48）で有意（P＜0.05）に高値を示した。

【総括】

妊娠中はTh 1サイトカイン、Th 2サイトカインの産生能が共に抑制され、両者のバランスには大きな変化がないことが明らかになった。このことは多くの自己免疫疾患が妊娠中軽快することに関係していると考えられる。

出産後はTh 1サイトカイン、Th 2サイトカインの産生能が共に亢進しているが、Th 1サイトカインが2～4ケ月という出産後比較的早い時期より上昇しているのに対し、Th 2サイトカインは6～11ケ月と少し遅れて上昇することが明らかになった。このことは自己免疫疾患が出産後増悪し、その時期が橋本病（主にTh 1が関与）では1～4ケ月で、バセドウ病（主にTh 2が関与）が4～12ケ月であることとよく一致している。

論文審査の結果の要旨

本研究は、正常妊娠中および出産後の母体末梢血を用いて、Th 1サイトカイン・Th 2サイトカインの産生能の変動を、検討したものである。妊娠中はTh 1サイトカイン・Th 2サイトカイン共に抑制され両者のバランスに大きな変化を認めず、多くの自己免疫疾患が妊娠中軽快することに関連していると考えられる。出産後はTh 1サイトカイン・Th 2サイトカイン共に亢進しており、このことは自己免疫疾患が出産後に増悪・発症することに関与していると考えられる。またTh 1サイトカインが出産後2～4ケ月という比較的早期に上昇しているのに対し、Th 2サイトカインは6～11ケ月と少し遅れて上昇する事が明らかとなった。これらの事はTh 1が主に関与しているとされる橋本病と、Th 2サイトカインが主に関与しているとされるバセドウ病の出産後憎悪の時期とほぼ一致している。

正常出産後、長期にわたるサイトカイン産生能の変動は今回初めて明らかにされた成績であり、出産後多発する自己免疫疾患の機序解明に大きく寄与するものと考えられる。したがって、本論文は学位の授与に値するものと認める。