

【退任記念講義】

妊娠とがんの免疫学 —習慣流産からの知見—

田 中 忠 夫

東京慈恵会医科大学・産婦人科学講座

IMMUNOLOGY OF PREGNANCY AND CANCER : INFORMATION FROM STUDIES ON IMMUNOLOGICAL PROBLEMS OF RECURRENT SPONTANEOUS ABORTION.

Tadao TANAKA

Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University, School of Medicine.

Pregnancy is a paradoxical phenomenon from the view point of transplantation immunology. Why is the fetus not rejected as an allograft by the maternal immune response ? An exquisite immunological mechanism certainly functions to maintain pregnancy, and differences in immune responses between normal pregnancy and recurrent spontaneous abortion of unknown cause may provide clues to clarify this mechanism.

Changes in the maternal immune response, particularly that involving the human leucocyte antigen (HLA) system, have been studied in normal pregnancy and recurrent first-trimester abortion. Blocking antibodies, such as anti-HLA antibodies and anti-idiotypic antibodies specific to paternal (fetal) antigens, were usually found in normal pregnancy but rarely in recurrent abortion. Immunotherapy by means of inoculation with paternal lymphocytes was introduced for women who had had recurrent abortions. In this treatment the maternal immune response is artificially controlled to stimulate production of these antibodies. Women who had produced antibodies could successfully maintain pregnancy. These results suggest that the maternal immune system recognizes fetal antigens from the early stage of pregnancy and that this response does activate immunosuppressive mechanisms to defend the fetus from maternal immune rejection.

Similar problems arise in cancer, however, cancer cells share identical growth mechanisms, antigenic determinants, and immune-escape properties with fetus (trophoblast). Therefore, investigating and clarifying the immunology of pregnancy may help to solve some problems of cancer immunology.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2012;127:79-89)

Key words: immunology, pregnancy, recurrent abortion, cancer

I. は じ め に

退任記念講義の内容を決めるのは難しく、何を、どのような方に向けてお話しすればよいのか悩みましたが、私が行ってきた研究のうち、産婦人科学の主要な3本柱である、周産期医学、婦人科腫瘍学、そして生殖医学の3分野にまたがる話題として「妊娠とがんの免疫学 —習慣流産からの知見—」というテーマを採り上げ、あわせて私の歩

んできた道も振り返ることとしました。本稿では要約を記しますが、とくに学生諸君がこれから進んで行く道標の一つになれば幸いに思います。

II. 学生時代の思い出

昭和40(1965)年、同級生10名とともにテニス部に入部しました。進学過程と全学でキャプテンを務め、テニス部での生活から私のバックボーン

ンともなる多くのことを教わりました：厳しい練習に耐え、定めた目標に向かう気力と気概。レギュラーと控えの部員が、お互いを思いやり、和を尊ぶ心。そして、誰ひとり脱落せず、適材適所で全員の心が一つになって進んでいくように導くキャプテンシップです。

今ほどカリキュラムが厳しくなかったのでしょうか、勉強は脇において、テニスに明け暮れていた学生時代でしたが、そこでの仲間は同級生とともに今に続く大切な友人となっています。

III. 産婦人科学教室に入って

1. 大学院での研究－絨毛癌の組織発生－

昭和46(1971)年、産婦人科に入った当時は二つの講座がありましたが、私は細川勉教授が主宰する第二講座の大学院に進学しました。両講座とも教室の伝統を継ぐ病理学的解析を基盤とした研究が中心でしたが、第二講座は子宮頸癌、子宮体癌、絨毛癌を、第一講座は卵巣癌、そして胎盤、子宮内膜、周産期を主なテーマとしていました。

私を与えられた研究テーマは「絨毛癌の組織発生」でした。ヒトの絨毛癌は絨毛性疾患の1つであり、妊娠性のものと非妊娠性のもの(胚細胞由来と他癌の分化異常由来)に分類されますが、大多数を占める妊娠性絨毛癌は、受精卵に始まり胎盤を構成するtrophoblast(栄養膜細胞)を発生母地としています。したがって、ヒトでは胎状奇胎をはじめ、あらゆる妊娠のあとに発症する可能性がある悪性腫瘍です。そして、trophoblastにはcytotrophoblast, syncytiotrophoblast, そしてintermediate trophoblastの3種類がありますが、それらのどの細胞が発生母地になっているのかは不明でした。そこで、伊藤治英講師のご指導のもと、ラットに絨毛癌を実験的に誘発し、それを明らかにしようしました。妊娠ラット胎盤に発癌剤を注射し、形態学的にヒト絨毛癌に類似する腫瘍を誘発することができ、それは肺転移も示しました(図1-1)。そして、その誘発腫瘍はhCG様のホルモン活性とステロイド産生能を示し、さらに腫瘍性性格を持っていることから、ラット胎盤small basophilic cell(ヒトcytotrophoblastに相当)に由来する絨毛癌であることが確かめられました。すな

わち、ヒト絨毛癌の発生母地はcytotrophoblastであることが示唆されました(図1-2)。

振り返れば、この時のtrophoblastとの出会いが、その後の妊娠免疫の研究にも繋がってくるようになります。

2. 米国での研究

－下垂体gonadotroph細胞株の樹立－

学位取得の2年後、昭和53(1978)年にテキサス州立大学サンアントニオ校・医学部・解剖学教室に留学しました。Rennels教授、椎野昌隆助教授(のちに和歌山県立医大・解剖学講座教授)のもとで、すでに留学しておられた石川博先生(慈恵医大・昭和43年卒。当時、東北大学・解剖学講座助教授。のちに慈恵医大・解剖学講座教授)のご指導も得て、細胞培養・免疫組織化学・ホルモン分析などの手技を勉強しました。研究対象は下垂体gonadotrophが中心でした。図2と表1には、マウス下垂体性性腺刺激ホルモン(LH, FSH)を豊富に分泌する細胞株を樹立し、その性格を検討した結果を示します。この細胞株は通常の方法では樹立できず、一度、マウスの腎被膜下に移植することにより樹立することができました。

当時、同大学には慈恵医大・昭和32年卒の萩野信義先生が内科学教授として赴任されており、慣れない留学生活にいろいろアドバイスをいただき、また、assistant visiting professorとして、同大学附属病院(Veteran's Hospital)で臨床研修する手はずを整えていただきました。後輩に対するこのような親身なご助力に、慈恵医大同窓の絆をあらためて実感しました。

3. 国立大蔵病院での研究

－免疫学的妊娠維持機構－

昭和60(1985)年、国立大蔵病院(現、国立成育医療研究センター)に赴任しました。大蔵病院は、国立小児病院と合併して国立成育医療研究センターとなったことから分かるように、当時から周産期分野の診療・研究で評価を得ている病院でした。それまで腫瘍を中心として勉強してきた私にとって、妊娠と言う新しい分野に向かわねばならない一つの転機でした。しかし、今まで研究してきた絨毛癌はtrophoblastを起源としており、また妊娠もtrophoblastに始まりますから、その細胞に馴染みがあったことは幸いでした。

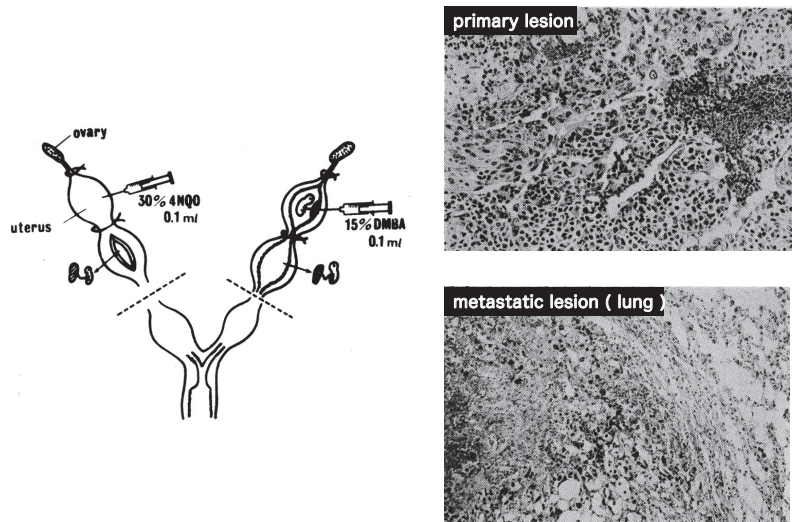
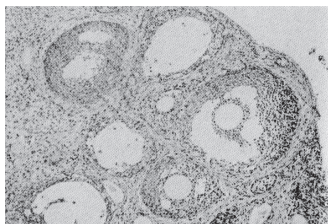
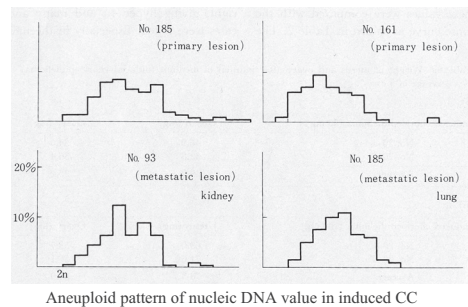


図 1-1. ラットを用いた絨毛癌の誘発実験

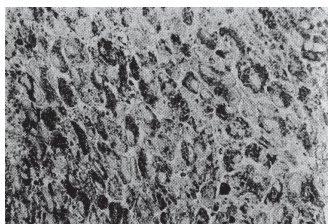
左図：エーテル麻酔下妊娠ラットを開腹し、2箇所妊娠部位を残し、その他は胎仔・胎盤ともに摘出する。残存した胎盤内にDMBAあるいは4NQOを注射し、閉腹する。
 右写真（上）：発癌物質投与の数週間～数ヵ月後、残存胎盤部に発生した腫瘍の組織像（primary lesion）。絨毛癌に類似した形態学的所見を示している。
 右写真（下）：肺に認められた腫瘍の組織像（metastatic lesion）。上写真と同様、絨毛癌に類似した形態学的所見を呈し、肺転移を思わせる。



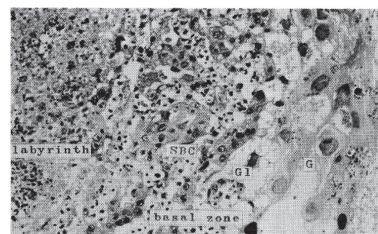
Bioassay of the culture medium of induced CC :
Formation of ovarian follicles in immature rat



Aneuploid pattern of nucleic DNA value in induced CC



IHC : 3β-HSD activity in induced CC



Trophoblastic origin of induced CC :
Compatible with cytotrophoblast in human

図 1-2. ラットを用いた絨毛癌の誘発実験

左写真（上）：誘発腫瘍の培養上清を、未熟ラットに投与した場合の卵巣の組織像。未熟ラットにもかかわらず、卵胞形成を示している。
 左写真（下）：誘発腫瘍におけるステロイド代謝酵素（3β-hydroxysteroid dehydrogenase）の免疫組織化学像。
 右上図：誘発腫瘍の核DNA量。primary lesion（上図）、metastatic lesion（下図：肺、腎臓）ともに aneuploid pattern を示しており、誘発腫瘍の腫瘍性性格が示唆される。
 右写真（下）：ラット正常胎盤の組織像。誘発腫瘍を構成する腫瘍細胞は、中央部に示すSBC（small basophilic cell）に形態学的に類似しており、それはヒトcytotrophoblastに一致している。

すなわち, trophoblastは母体自己の細胞ではなく, 父親由来の遺伝子も含む. いわば同種の細胞です. そこで, そのような, いわば同種移植片が生着している状態である妊娠がなぜ免疫学的に拒絶されないのか, と言うことにあらためて興味を引かれ, 同種免疫の応答機構の研究を始めました.

堤紀夫先生 (産科部長, 慈恵医大・昭和34年卒), 伊藤治英先生 (婦人科部長, 慈恵医大・昭和32年卒), そして北里大学・移植免疫学の柏木登教授にご指導いただきました. 思えば, いわば期せずして始めたこの研究を続けてきたことが, そして大学と離れた関連病院の中で, 他大学から派遣されている先生と一緒に過ごした経験なども, 今に続く私の大切なバックボーンの一つになっています. 今回のテーマである研究内容については, 大学に戻ってきてからのものと併せて, 次項に記

します.

IV. 妊娠とがんの免疫学

1. 妊娠は最も成功した自然の移植モデルである

生きるものすべて, ことにヒトをはじめとする哺乳類, 胎生動物の存続には妊娠という生殖現象が欠かせないのですが, 妊娠は免疫学的な立場からみると実に逆説的な現象です. すなわち, 移植免疫学的にみると, 両親からの遺伝子を半分ずつ受け継ぎ, 母体内で発育する胎児は拒絶されない同種移植片と見なされます. 「妊娠はもっとも成功した自然の移植モデル」と言われる所以です.

一卵性双生児の兄弟を除き, 通常血縁者や非血縁者からの腎臓・皮膚などの移植組織片は, 免疫抑制剤を使用しない限り, 宿主の免疫応答によ

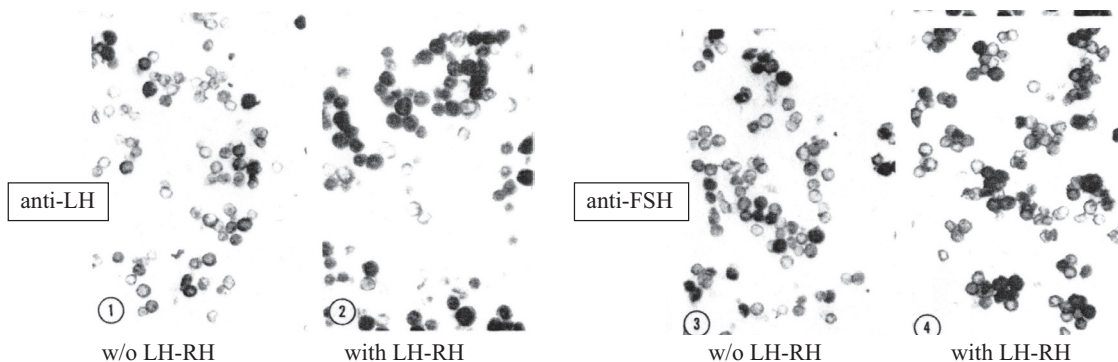


図2. 腎被膜下移植により樹立したマウス下垂体性腺刺激ホルモン分泌細胞株の性格
樹立した細胞株の抗LH抗体 (左), 抗FSH抗体 (右) による免疫組織化学像.

培養液にLH-RHを添加すると (with LH-RH), 添加前 (w/o LH-RH) よりも両抗体に染色される細胞が増え, この細胞がLHあるいはFSHを旺盛に分泌していることを示している.

表1. 腎被膜下移植により樹立したマウス下垂体性腺刺激ホルモン分泌細胞株の性格

Treatments		Released Hormones (ng/ml)			
		(N)*	FSH	(N)	LH
I.	Control	5	29.3 ± 0.72** a, b	4	3.0 ± 0.5g, h
II.	10 ⁻⁹ M LHRH	5	28.8 ± 0.18 ^{c, d}	4	6.5 ± 4.1 ^{i, j}
III.	10 ⁻⁸ M LHRH	5	33.5 ± 3.1 ^{e, f}	5	8.1 ± 3.2 ^{k, l}
IV.	10 ⁻⁷ M LHRH	5	76.1 ± 8.9 ^{a, c, e}	4	28.8 ± 4.3 ^{g, i, k}
V.	10 ⁻⁶ M LHRH	5	98.2 ± 10.6 ^{b, d, f}	5	26.9 ± 1.6 ^{h, j, l}

樹立した細胞株の培養液中に, 種々の濃度 (10⁻⁹M ~ 10⁻⁶M) のLH-RHを添加すると, その濃度依存性に培養液中のLHあるいはFSH分泌量が増加することを示している.

りおおむね1週後には脱落してしまいます。同種移植片の拒絶反応です。ところが、宿主の免疫応答の結果がおよばないようにみえる唯一の移植片があります。それが胎児の組織です。胎児組織は胎盤のところで母体組織と密接にそして広範に接触し、実際上一体となっています。普通ならばひどい反応が起こりそうな状態なのに、母体内の胎児は約9ヵ月間も無事に生き続けて行く。ヒトをはじめとするすべての哺乳動物の生殖はそれを頼みにしているのですが、このパラドックスはしばしば見過ごされてきました。と言うのは、もともと哺乳動物の生殖を移植過程だと認識することがなかったからなのです。

2. 胎児はなぜ免疫学的に拒絶されないのか

－ Medawar の仮説 －

通常の外科的移植片の場合には拒絶されてしかるべき同種移植片としての胎児が、一定期間上首尾に維持されるように自然の工夫した免疫学的仕組みはどのようなものなのだろうか。そこには拒絶反応を克服できるもう一つ高次の仕組みが進化上胎生動物の免疫系に発達し、それが有効に機能しているに違いないことを物語っています。

1953年、英国の免疫学者Medawar 卿は妊娠維

持機構について初めての免疫学的な考察を行ない、3つの可能性を提唱しました：すなわち、1) 母体と胎児は胎盤によって解剖学的に隔てられ、母体の免疫応答が胎児におよばない、2) 胎児組織の抗原性が未熟なために、効果的な母体の免疫応答が起こらない、3) 妊娠の生理学的変化によって母体の免疫系が抑制され、胎児抗原に対する免疫応答性が低くなっている、と言うものでした。今では、これらの仮説はそのままでは受け入れられていませんが、現在に至る妊娠免疫研究の方向性を示す先見的な提言でした。

実際のところ、母体の免疫系は妊娠の極初期から胎児抗原の刺激に应答し、特異的な抗体を産生しており、また、子宮組織液を輸入する局所ならびに傍大動脈リンパ節は腫大し、それらリンパ節から胎児移植抗原と特異的に反応するリンパ球が検出されています（図3）。

3. 免疫学的妊娠維持機構の一断面

－ 習慣流産からの知見 －

流産を3回以上繰り返す病態である習慣流産の原因は非常に多岐に亘っています。しかし、約60%の症例では原因を特定できず、いわゆる「原因不明」とされ、その中には同種免疫の異常が関

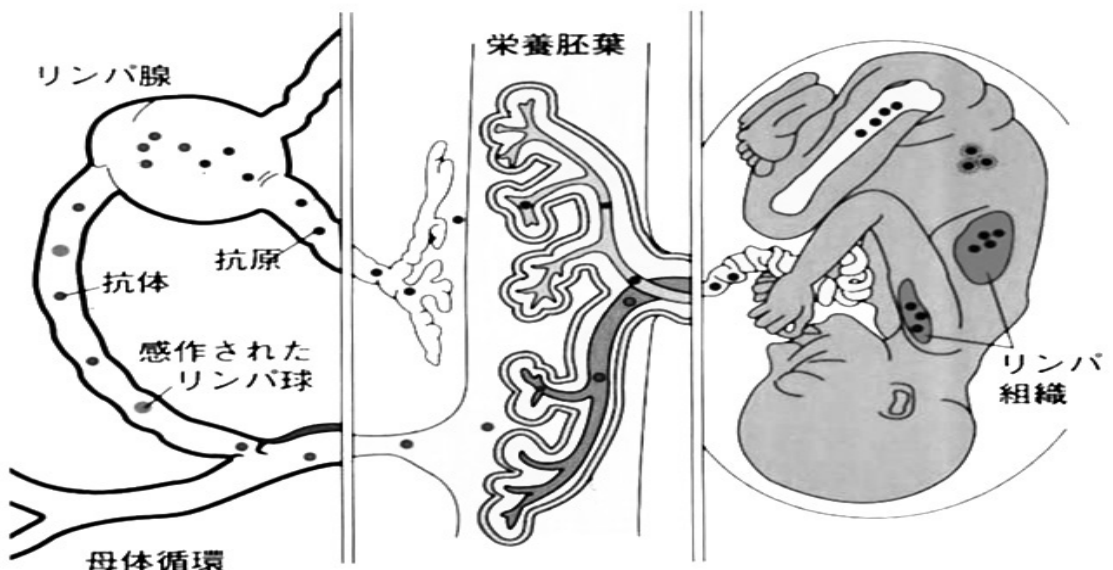


図3. 胎児抗原に反応する母体の免疫系

血液型不適合妊娠で胎児が感作されることから分かるように、胎盤は母児を隔てる完全な隔壁ではない。すなわち、胎児抗原は母体に流入し、その刺激に対して母体免疫系は应答しており、胎児抗原に特異的に反応する抗体やリンパ球が検出されている。そして、それら抗体や感作リンパ球は胎盤を通過し、胎児に移行する。

与している可能性が指摘されてきましたが、それを証明する確たるエビデンスはありませんでした。

そこで、私達は原因不明の習慣流産は母児間の免疫応答が破綻している病態であるとの仮説をたて、そして人為的に免疫応答を操作することになる夫リンパ球療法 (lymphocyte immunization therapy : LIT), すなわち同種抗原を投与することにより母体の免疫応答がどのように変化するのか、そして変化があるとすれば、その変化は妊娠の帰結にどのように影響してくるのかについて、おもに父親 (胎児) 抗原に対する同種抗体や抗イデオタイプ抗体、そしてIDOというトリプトファン代謝酵素が関与する免疫抑制機構の面から、妊娠維持の機構を研究してきました。

1) 胎児抗原に対する母体の高い免疫応答性は妊娠維持に有利であり、夫リンパ球療法はそれを誘導する

表2に示す症例を対象にして、妊娠の第1三半期における母児間のHLA抗原性の違いによって

母体血清中に産生される抗HLA抗体の頻度を検討した結果、流産例では、正常妊娠と比べて有意に低い頻度でしか産生されなかった抗HLA抗体が、LITにより正常妊娠よりもさらに高い頻度で産生され、とくに妊娠維持例では80%以上に認められました。これらのことは、妊娠初期において、夫すなわち胎児抗原を非自己と認識し、それに対する抗体を産生する母体の免疫応答性が高いと妊娠の維持に有利であることを示唆しています (表3)。そして、LITで誘導された抗HLA抗体は、homozygous panel cellを用いて検討した結果、class I, IIともに、夫HLA抗原に特異的な抗体であることが示されました (表4)。

2) 高い免疫応答性により誘導される遮断抗体は妊娠維持に作用する

そこでつぎに、その産生された抗HLA抗体がどのように妊娠維持に働いているのかを検討するため、図4に示す方法で、夫HLA抗原に対するT細胞レセプターの抗イデオタイプ (Id) 抗体を検出し、さらにその抗Id抗体が夫HLA抗原に特

表2. 対象症例

subjects	previous abortion	no. of case
primary recurrent aborter	2 times	295
	3 times or more	148
normal gravida (w/o abortion)	0	229
idiopathic aborter	1 time	60

自然流産を2回あるいは3回以上繰り返し、それ以外の妊娠既往が無い群 (原発性流産) と、流産既往の無い正常妊婦群、そして流産既往が1回だけある群を対象とし、後者の2群を対照群とした。

表3. 妊娠初期における母体血清中の抗HLA抗体の産生頻度

normal gravida	22.3 % ^a
idiopathic aborter	3.3 % ^b
recurrent aborter with immunotherapy	
success	84.6 % ^c
failure	41.7 % ^d

P < .05 : among a, b, c, and d.

表4. 産生された抗HLA抗体の特異性

	HLA profile			specificity of antibodies	
	A	B	DR	class I	class II
patient	11/32	W61/w62	W11/w14	A2, 24	DR2,9, DRw53
husband	2/24	W52/w54	2/9		

異的なものであることも証明できました (表5)。そして、この免疫抑制性の遮断抗体である抗Id抗体は、妊娠維持症例では約90%に検出され、流産例ではまったく検出できませんでした。

3) 習慣流産症例に対する夫リンパ球療法の治療成績

2回以上流産が続いた283例にLITを施行し、232例 (82.0%) の妊娠を維持することができました。通常、流産を2回繰り返した場合の次回妊娠が維持される率は60~70%とされ、3回以上では50%をしたまわるとされており、LITにより高い割合で妊娠を維持することができたと言えます。

以上、妊娠維持に係わる免疫抑制性 (immuno-suppression) の機構を中心とした研究結果を図5に示しますが、もちろん、この機構だけで妊娠が維持されているわけではなく、これは一つの断面

に過ぎません。これ以外にも、免疫刺激 (immuno-trophism) の機構があり、これら両者の巧妙なバランスの上で免疫寛容 (immune-tolerance)、免疫逃避 (immune-escape) が成立し、妊娠は維持されるものと考えられます。

4. 妊娠維持に係わるもう一つの免疫抑制性機構

— IDO —

indolamine 2, 3-dioxygenase (IDO) と言うトリプトファン代謝酵素があります。ウイルスや細菌感染の進展、あるいは腫瘍増殖などに対する免疫応答の調節因子として作用していることが知られており、その機序はトリプトファンを代謝・消費し、T細胞の増殖を抑制することにあるとされています。近年、妊娠免疫においてもIDOが重要な役割を果たしていることが注目されています。

1) 同種交配系ではIDO活性が低いと流産する
同系マウス間の妊娠では、母獣マウスにIDO-

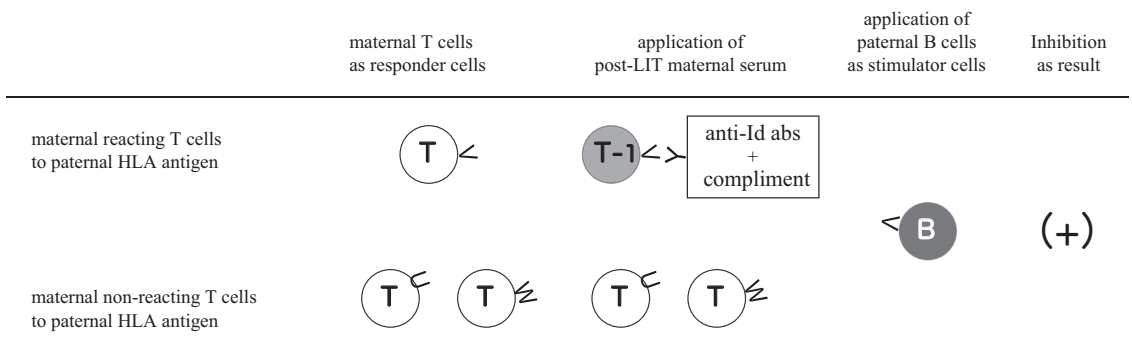


図4. LIT 症例における夫 HLA-T 細胞レセプターに対する抗イデオタイプ抗体の検出法

母体 (LIT 症例) 血清中に、夫 HLA-T 細胞レセプターに特異的な抗イデオタイプ抗体 (Id) が誘導されているならば、T-1 細胞は補体を加えることにより傷害され、母体 T 細胞の増殖は抑制される。この検出系により、母体血清中の抗 Id 抗体の有無が判定できる。

表5. 産生された抗イデオタイプ抗体の特異性

stimulator phenotype	responder phenotype	proliferation (cpm +/- SD)	
		patient serum	control serum
HLA-DR/D	HLA-DR/D		
2,9/w12,13 (husband)	W11,14/w5,9 (patient)	11,726 +/- 3,488 ^a	20,198 +/- 3,111 ^a
2,2/w12,12		6,011 +/- 3,055 ^b	25,327 +/- 5,434 ^b
9,9/w23,23		10,555 +/- 2,706 ^c	19,052 +/- 1,272 ^c
4,4/KT2,KT2		17,808 +/- 2,774 ^d	19,534 +/- 4,295 ^d
W13.w13/w19,w19		22,529 +/- 4,427 ^e	18,745 +/- 4,566 ^e

P < .05 : between a-a, b-b, and c-c.
ns: between d-d and e-e.

夫 HLA 抗原と同じパネル細胞を用いたものでは、コントロールと比べて増殖は有意に抑制され、異なる抗原のものではその増殖は抑制されない。
すなわち、抗 Id 抗体によるこの抑制は、夫 HLA 抗原タイプに特異的なものであることを示している。

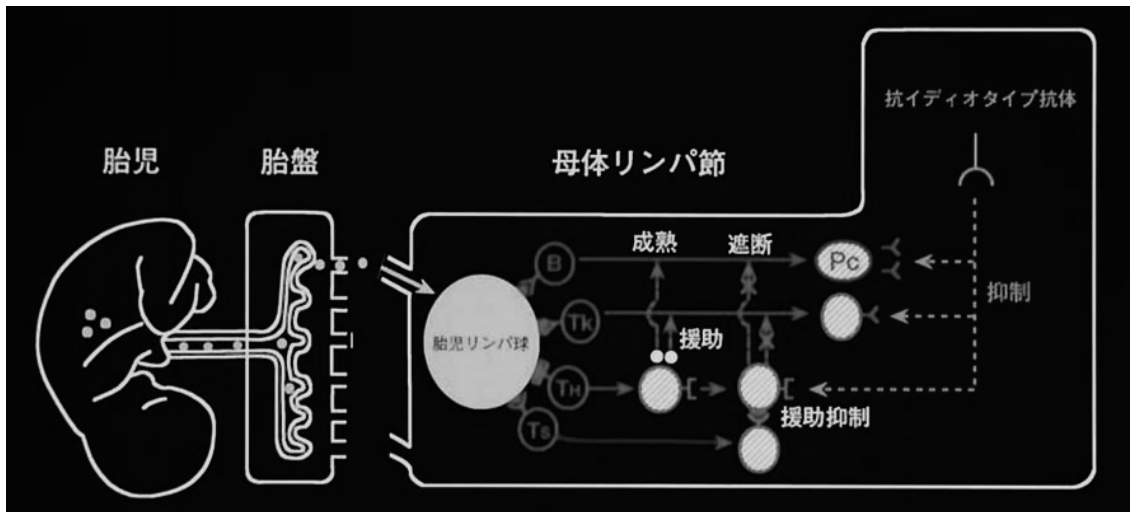


図5. 免疫学的妊娠維持機構の一断面

母体は胎児抗原を認識し、それに対して積極的に細胞性・体液性に免疫応答している。

しかし、それらを制御する遮断抗体、抗イデオタイプ抗体が産生され、胎児に向かう細胞傷害性 T 細胞や抗体の作用を抑制している。

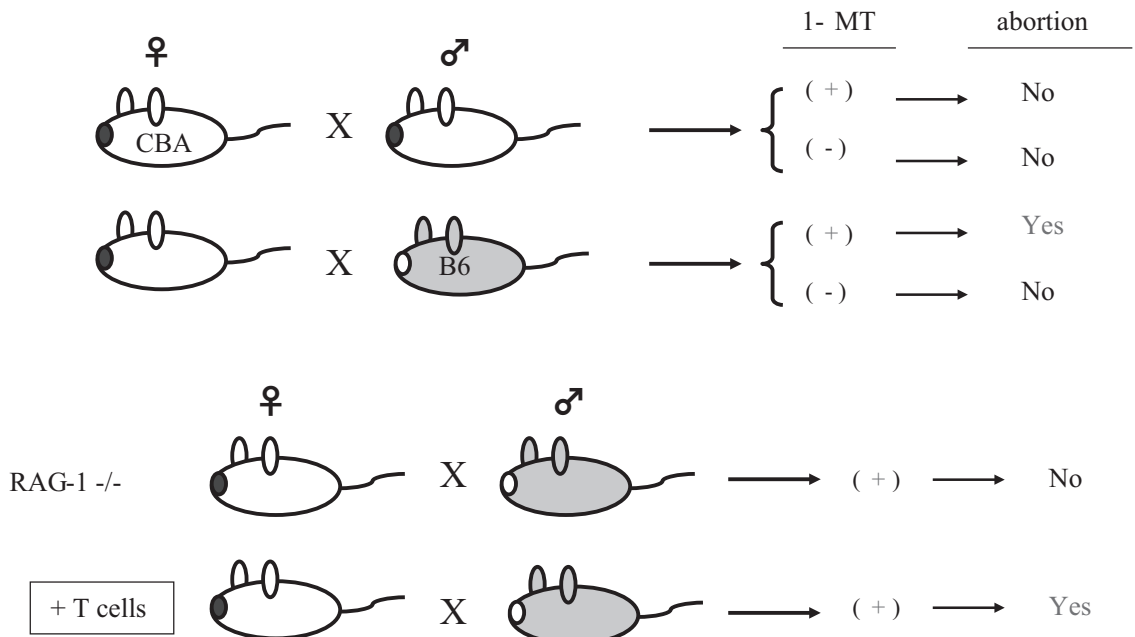


図6. IDO 活性と妊娠の帰結

上段：妊娠マウスに IDO inhibitor (1-MT) を投与すると、同系交配 (CBA x CBA) では流産しないが、同種交配 (CBA x B6) では流産する。

下段：同種交配でも、T リンパ球を欠如する RAG-1 マイナスマウスでは 1-MT を投与しても流産しないが、そのマウスに T 細胞を発現させたものでは流産する。

これらのことは、IDO が同種抗原反応性の T リンパ球の増殖を抑制することにより妊娠維持に作用していることを示している。

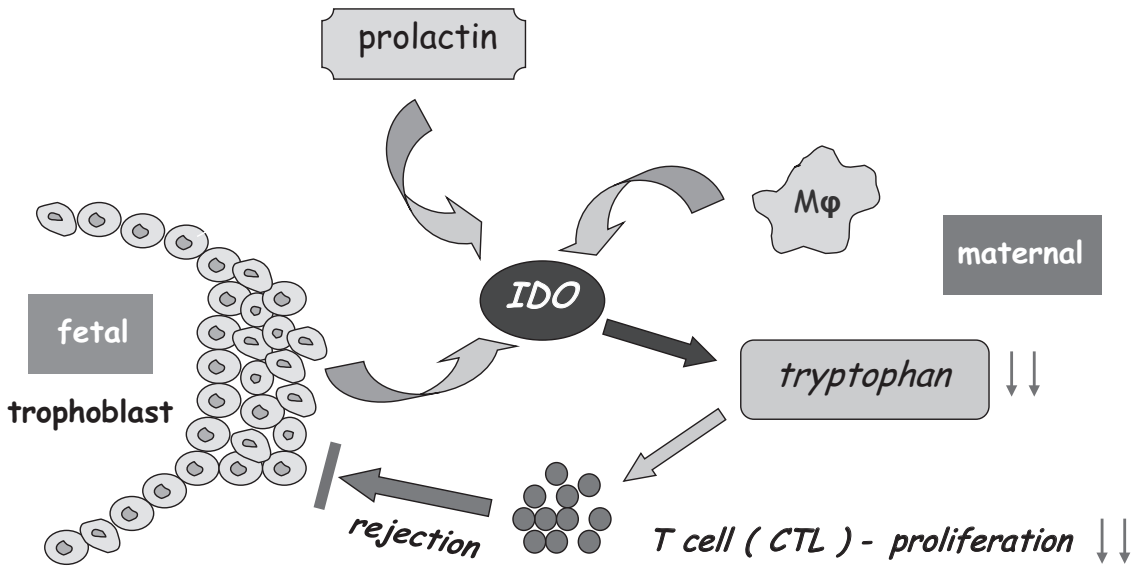


図7. IDO 活性と妊娠維持の機構
脱落膜マクロファージに加えて、トロホプラストやプロラクチンも IDO 活性を介して T リンパ球を抑制し、妊娠維持に作用する。



図8. 上皮性卵巣癌組織の IDO 免疫染色
Inset に示す抗サイトケラチン-22 抗体に染まる上皮性卵巣癌細胞に一致して、IDO が局在している。

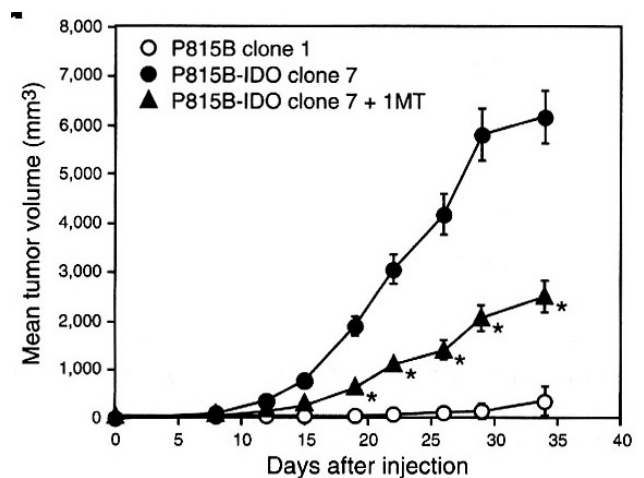


図9. マウス移植腫瘍の増殖度と IDO 活性
対照 (○) と比べて、IDO 発現クローン (●) の増殖は顕著である。しかし、1-MT の投与により、その増殖は抑制される (▲)。このことは、IDO 活性の多寡により、腫瘍増殖が左右されることを示している。

inhibitorである1-methyl-tryptophan (1-MT) を投与しても流産は起こらないのですが、同種マウスの妊娠では、それを投与すると流産してしまいます。このことは、同種交配系ではIDO活性が低いと流産することを示しています。そして、同種マウスの妊娠でも、Tリンパ球を欠如するRAG-1 マイナス母獣マウスでは1-MTを投与しても、すなわちIDO活性を抑制しても流産しませんが、それにT細胞を発現させたものでは、流産してしまいます。このことは、IDOが同種抗原反応性のTリンパ球の増殖を抑制することにより妊娠維持に作用していることを示しています(図6)。

2) 妊娠によりIDO活性は増強する

IDOは子宮の脱落膜マクロファージから産生されるばかりでなく、胎盤を構成するtrophoblastからも産生され、また妊娠時に分泌量が増えるプロラクチンによりその産生が増強されます。それらによって増強したIDO活性はTリンパ球による胎児への攻撃を抑制し、妊娠維持に寄与しています(図7)。

5. がんとIDO

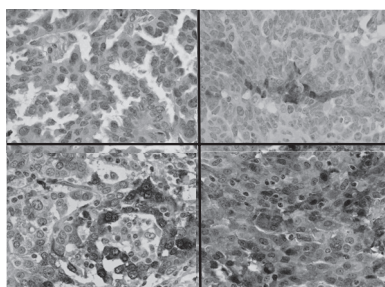
Trophoblastとは異なりがん細胞は自己の細胞で

すが、がん特異抗原を発現しています。したがって、同種抗原性のあるtrophoblastに対するのと同じように、自己の細胞とは言え、そのがん特異抗原に対しても宿主の免疫応答が起こるはずです。

1) 多くのヒト腫瘍細胞はIDOを発現する

図8に示すのは、上皮性卵巢癌の抗IDO抗体を用いた免疫染色ですが、がん細胞に局在してIDOが染色されています。このように、胃癌、乳癌、前立腺癌をはじめ、多くのヒト腫瘍はIDOを発現しています。そして、がん細胞に発現しているIDO活性は腫瘍の増殖にかかわっています。すなわち、マウスに移植したマウス腫瘍の増殖度を研究した報告では、この腫瘍細胞にIDOを発現させた場合、増殖は著しく促進されます。しかし、その増殖はIDO-inhibitorである1-MTを投与することにより50%以上抑制されます(図9)。このことから、流産の時に同種抗原反応性のT細胞に対して示されたように、IDO発現により腫瘍特異抗原に反応する細胞傷害性T細胞の作用が抑制され、免疫学的拒絶反応に抵抗性になることが示唆されます。

2) IDOの発現増強は漿液性卵巢癌の予後不良



negative	focal
sporadic	diffuse

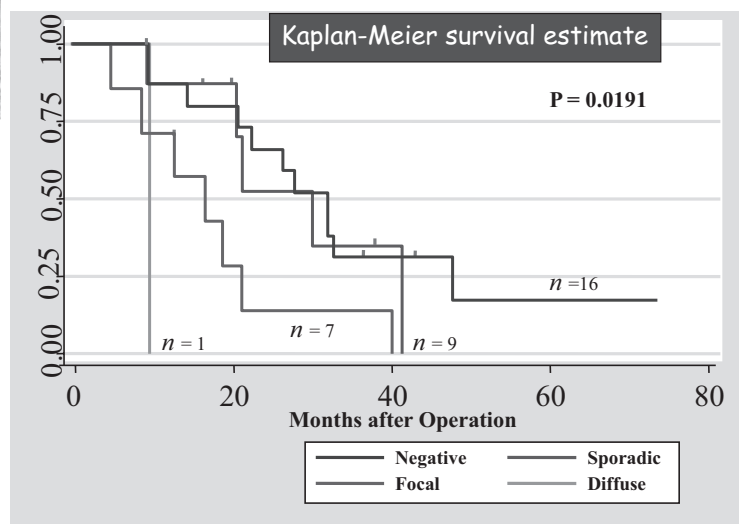


図10. 漿液性卵巢癌のIDO染色性と予後との関係

因子である

手術摘出した漿液性卵巣癌標本を抗IDO抗体による免疫組織化学的に検索しました。そのIDO染色性の強さ・拡がりの程度を、陰性から強陽性まで4段階 (negative/focal/sporadic/diffuse) に分け、その各々の染色性を示した症例の生存率を比較すると、その陽性程度が高いほうが有意に予後不良であることが示されました (図10)。

6. 胎児とがんは同じ性質の発育機構、抗原決定基、免疫逃避機構を備えている

もし、一つの細胞、すなわち受精卵に始まる胎児が高度に進化した機能を持つ腫瘍だと仮定するならば、その発育の過程での遺伝子変異や免疫学的変調が流産、あるいはがんの発生にかかわってくることは十分に考えられます (図11)。したがって、妊娠免疫を解明することは、移植免疫はもとより、腫瘍免疫や感染免疫の解明にも繋がります。

産婦人科は妊娠とがん (婦人科悪性腫瘍) というまったく異なる現象・病態の両者を扱う、ある

意味では独特な分野です。その特異性は、受精卵に起源を発するtrophoblastに代表されます。自己の細胞ではないtrophoblastは、その腫瘍性性格や特異な免疫学的性格を併せ持っている細胞です。いまだその全容が解明されていない妊娠とがんについて、trophoblastの研究が端緒を開くかもしれません。

V. お わ り に

産婦人科学講座に入ってから41年、講座を担当してから16年余の星霜が過ぎました。いま振り返ると、まさに光陰矢の如く、感慨も一入です。長い間に亘ってご支援いただいた皆様、そして、ともに学び、過ごした産婦人科学挙教室の同窓・教室員に衷心より感謝いたします。

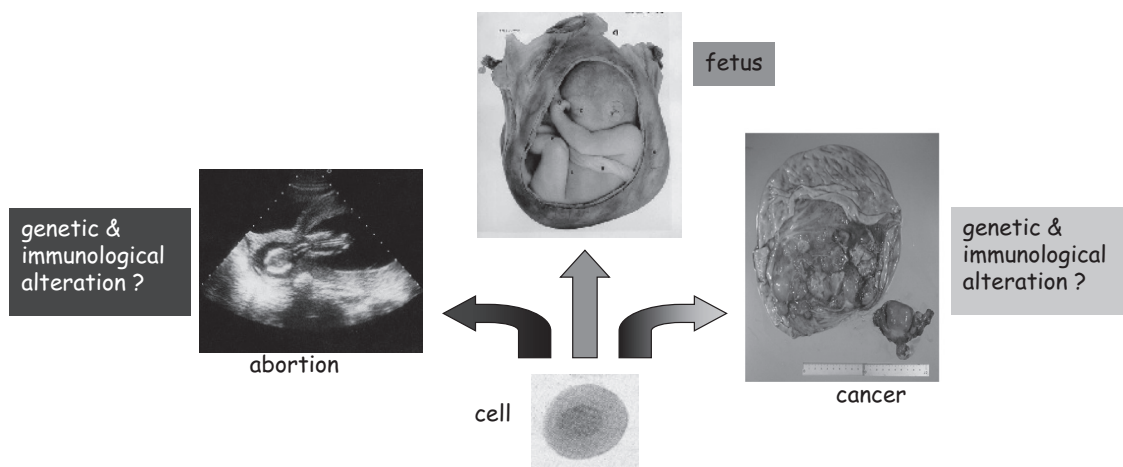


図11. Is the fetus a complete tumor with highly advanced functions ?