

胎児において頻脈性不整脈として心房粗動が認められることが知られている。心内奇形を合併している場合には、早期に治療しないと心不全をきたし、胎児水腫あるいは胎児死亡にいたる場合もあり得る。これまでの検討では、明らかに心房粗動をきたすと心拍出量が低下することが知られており、そのために、胎児の心不全をきたすと考えられている。また、臍帯血流の低下に伴って、胎児の脳血流の再分布現象も臨床的には知られており、重要臓器への血流の維持機構も胎児には存在する。

われわれは、胎児心不全の主な病態である頻脈性不整脈、特に心房粗動に着目して、その異常な循環動態下に脳血流がどのように変化し、維持機構が働いているのか、羊胎仔を用いて検討した。

対象 羊胎仔6頭(平均体重 2.5 ± 1.4 kg, 平均在胎日数 124日)

方法 妊娠羊6頭に、マーカイン7mlによる硬膜外麻酔を施行した。上肢の表在静脈から20ゲージの静脈留置針を挿入し、乳酸リンゲル液を60ml/時の速度で点滴静注した。必要に応じて、ケタラール40mgを静注し、鎮静を行った。母体の腹壁を切開し、続いて子宮を切開して、胎仔の右頸部を露出した。カットダウン法により、右総頸動脈を確保し、TRANSONIC社製超音波トランジットタイム血流計T108を装着した。次に、右第4肋間側開胸にて右心房を露出して、針電極を右心耳に縫着した。

ペーシング PHILIP社製TP300ペースメーカーにて、1)ペーシングなし、2)200回/分、3)300回/分、4)350回/分、5)400回/分のペーシングを行った(4mA, 2ms)。

検討項目 右総頸動脈血流を脳血流として、最高血流速度、平均血流量を測定した。

統計 有意差の検定には、一元配置分散分析を行い、各群間の比較にはFisher's PLSDを用いた。

結果

平均脳血流量 (ペーシングレート/脳血流量±標準偏差) ペーシングなし/ 48 ± 18 ml/kg/min, 200回/分/ 53 ± 18 ml/kg/min, 300回/分/ 44 ± 24 ml/kg/min, 350回/分/ 36 ± 15 ml/kg/min,

400回/分/ 38 ± 21 ml/kg/min。平均脳血流量に有意な変化は認められなかった。

最高脳血流速度 (ペーシングレート/脳血流速度±標準偏差) ペーシングなし/ 177 ± 55 ml/min, 200回/分/ 176 ± 136 ml/min, 300回/分/ 148 ± 36 ml/min, 350回/分/ 128 ± 26 ml/min, 400回/分/ 146 ± 44 ml/min。350回でペーシングした場合、ペーシングなし、200回/分と比較して有意に低下が認められた。

考案

胎児において心房粗動は異常な循環動態であり、長期間にわたって心房粗動が持続すると心拍出量の減少から心不全に陥る。我々は、特に妊娠後期に臍帯血流が障害された場合に見られる脳血流の再分布現象に注目して、同様の重要臓器への血流維持機構が心房粗動の場合に認められないかどうかの検討を行った。

腕頭動脈の血流量はペーシングを行っても一定の値を示し、心房粗動下にも脳血流は維持されることが確認された。今までの検討からペーシング数が多くなるにつれ、心拍出量が低下することがわかっている(特に350回/分以上)、明らかに再分布現象が認められた。

再分布現象がどのような機序で起こっているのかを明らかにするため、当初の予定では強力な血管拡張作用を持つ一酸化窒素の関与を検討する予定であったが、今回は再分布現象の確認にとどまった。今後、一酸化窒素合成阻害薬の投与による検討を行いたい。

妊娠中毒症妊婦における末梢血中Tc1細胞比率の検討

産科婦人科学講座 大口 昭英

研究の背景と目的

初産婦に比べて経産婦で妊娠中毒症発症率が有意に減少すること、妊娠前の精子抗原への曝露期間が長いほど妊娠中毒症の発症率が低いことなどから、妊娠中毒症の発症には免疫学的機序が関与していると考えられている。妊娠中毒症妊婦では、CD8⁺リンパ球の活性化が起こって

いる。また、我々は前研究において、妊娠中毒症妊婦では末梢血 Th1細胞比率が非妊婦及び正常妊婦に比較して増加していること、さらに、末梢血 Tc1細胞比率は、Th1細胞比率と有意な正の相関関係が見られること、さらに、有意差は認められないものの、妊娠中毒症妊婦の Tc1細胞比率は、正常妊婦よりも約10%高いことを報告した (47.9% vs. 37.3%)。そこで、本研究では、症例数を増加することで妊娠中毒症妊婦において Tc1細胞比率の増加がみられるかどうかを検討した。

対象及び方法

研究デザイン：case control study

対象：妊娠中毒症妊婦16例、正常コントロール妊婦21例、非妊婦18例。事前に informed consent を行い、研究の同意を得た。

方法：末梢血10mlをヘパリン採血した。直ちに血漿を分離し、 -80°C で保存。沈殿した細胞層にPBSを加えて、10mlとし、標準的な ficoll-Hypaque 法でリンパ球を分離した。リンパ球をPBSにて2回洗浄後、リンパ球数を $5 \times 10^3/\mu\text{L}$ に調整した。リンパ球浮遊液を $50\mu\text{L}$ ずつ計3本試験管に分注し、Brefeldin A, Ionomycin, 及び phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) を添加した。 CO_2 5%/air 95%, 37°C で4時間 incubate した。PC-5標識抗 CD8モノクローナル抗体を添加後、細胞膜に小孔をあけるために paraformaldehyde+saponin 処理を行った。続いて、1本に FITC 標識アイソタイプ IgG₁モノクローナル抗体、PE 標識アイソタイプ IgG₁モノクローナル抗体を添加し非特異的な結合を同定するためのコントロールとした。残り2本に FITC 標識抗 interferon- γ (IFN- γ) IgG₁モノクローナル抗体、PE 標識抗 interleukin (IL)-4 IgG₁モノクローナル抗体を添加し、細胞内サイトカインを標識した。洗浄後に three color flow cytometry 法を用いて、活性化 CD8⁺細胞における Tc1細胞 (細胞内 IFN- γ 陽性かつ IL-4陰性細胞と定義) 比率及び Tc2細胞 (細胞内 IFN- γ 陰性かつ IL-4陽性細胞と定義) 比率を調べた。

統計学的検討は Mann-Whitney 検定を用いて行い、 $p < 0.05$ の場合に有意差ありと判定した。

結果

非妊婦、正常妊婦、及び妊娠中毒症妊婦における末梢血中 Tc1細胞比率 (中央値) は、各々 44.9%, 41.8%, 及び 45.6% であり、妊娠中毒症妊婦における Tc1細胞比率の上昇は認められなかった。Tc2細胞比率は、各々 0.43%, 0.80%, 及び 0.60% であり、正常妊婦の Tc2細胞比率は非妊婦に比較して有意に増加していた ($p = 0.038$)。Tc1/Tc2細胞比は各群間で有意差を認めなかった。

結論

妊娠中毒症妊婦における末梢血中 Tc1細胞比率は、非妊婦及び正常妊婦と比較して有意に増加しているとはいえない。

創薬を目指した、分子構造に基づく分子間相互作用・分子機能の研究

ヒト免疫グロブリン IgG の Fc レセプター (Fc γ RIIIa) の単一核酸多型 (SNP, single nucleotide polymorphism) がどのように抗 CD20 モノクローナル抗体との相互作用に影響するかの考案

薬理学講座臨床薬理学部門 大島 康雄

背景：

2002年 Cartron らによりヒト免疫グロブリン IgG の Fc レセプター (Fc γ RIIIa) の単一核酸多型 (SNP, single nucleotide polymorphism) が抗 CD20モノクローナル抗体製剤の臨床効果に影響を及ぼすことが報告された⁽¹⁾。この報告は、分子標的薬剤の効果がヒトの遺伝多型により何らかの影響を受けることを示唆している。その機序を明らかにすることは今後の医薬品開発において重要である。我々は B 細胞ろほう非ホジキン悪性リンパ腫における抗 CD20モノクローナル抗体製剤の主作用は ADCC (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) 活性すなわち抗体依存性細胞性細胞障害活性であり、その活性にはマクロファージやナチュラルキラー細胞と言った効果細胞上での免疫グロブリン IgG の Fc レセプター (Fc γ RIIIa, FCGR3A) と抗 CD20モノクローナル抗体製剤との相互作用が重要であると