医療法人 渓仁会
手稲渓仁会病院

経営管理部　企画情報課
〒006-08011 札幌市手稲区前田 1 条 12 丁目 2-30 渓仁会ビル 3F
TEL:011-681-8111　FAX:011-685-2998
MAIL:tkh-press@keiiinkai.or.jp　WEB:http://www.keiiinkai.com/

Press Release　2023 年 7 月 3 日 月曜日

報道関係者　各位

妊娠高血圧症候群、胎児発育不全など
妊娠中の異常に「ネオセルフ抗体」が関連

手稲渓仁会病院不育症センターの山田秀人センター長、神戸大学医学研究科の谷村憲司准教授、大阪大学微生物病研究所の荒瀬　尚教授らの研究グループは、血栓症や不育症を起こす抗リン脂質抗体症候群の原因となる新しい自己抗体（ネオセルフ抗体）が、妊娠高血圧症候群、胎児発育不全など妊娠中の異常に関与することを世界で初めて証明しました。

今後、原因がよく分かっていない妊娠高血圧症候群、胎児発育不全、不育症、不妊症の発症メカニズムの解明や治療薬の開発に役立つことが期待されます。

この研究成果は、6 月 30 日に、『International Journal of Molecular Sciences』にオンライン掲載されました。

ポイント

- ✓ 私たちは、血栓症や流産の原因となる抗リン脂質抗体症候群という病気を引き起こす新しい自己抗体（ネオセルフ抗体）を発見し、2015 年に論文発表した。
- ✓ 2020 年に不育症女性の約 1/4 でネオセルフ抗体が陽性であり、ネオセルフ抗体が不育症な主な原因であることを報告した。
- ✓ 2023 年に不妊症の 18%、反復着床不全の 28%にネオセルフ抗体が関与することを報告した。
- ✓ 手稲渓仁会病院を含む全国 5 つの病院で不育症、妊娠高血圧症候群、胎児発育不全、早産を経験した女性に対してネオセルフ抗体を測定する共同研究を行った。
- ✓ 不育症、不妊症に引き続き、ネオセルフ抗体が妊娠高血圧症候群と胎児発育不全の原因である可能性がある。
- ✓ 本研究の成果は、妊娠高血圧症候群、胎児発育不全、不育症、不妊症などの発症メカニズム解明や治療法開発につながり、少子化問題解決のカギになることが期待される。

研究の背景

高血圧に脳、肝臓、腎臓など重要な臓器への障害が加わり、妊婦さんや赤ちゃんの命に危険を及ぼす危険性がある**妊娠高血圧症候群**という病気があります。また、胎児が同じ妊娠週数の標準的な胎児の体重と比べてかなり軽く、ひどい場合には赤ちゃんが子宮の中で死んでしまったり、産まれてもすぐ死んでしまったりする危険性がある**胎児発育不全**という妊娠中の特有な病気もあります。日本では少子化問題が深刻になっていますが、せっかく妊娠できても、妊娠高血圧症候群や胎児発育不全などが起こってしまうと、早い妊娠週数で妊婦さんの命を守るために帝王切開が必要となったり、赤ちゃんが死んでしまったり、生存しても重い後遺症を持ったりする危険性があります。しかし、現在のところ、これらの妊娠中の疾患（以後、産科異常症と言います）が起こるメカニズムはほとんど分かっておらず、有効な治療法もありませんでした。

一方、大阪大学と神戸大学の共同研究によって、脳梗塞などの血栓症や流産、妊娠高血圧症候群などの病気を引き起こす**抗リン脂質抗体症候群**という病気の原因となる新しい自己抗体（**ネオセルフ抗体**）を発見し、2015 年に論文を発表しました。その後、5 つの病院の共同研究として、妊娠は出来ても流産を繰り返して元気な赤ちゃんを得ることが出来ない**不育症**に悩む女性 227 人の約 1/4 でネオセルフ抗体が陽性であり、**ネオセルフ抗体が不育症の主な原因である可能性**が明らかになり、2020 年に論文を発表しました。ごく最近では、手稲渓仁会病院、山梨大学、神戸大学の共同研究で**ネオセルフ抗体が不妊症、子宮内膜症性不妊、反復着床不全に関与**することが分かり、先日、論文を発表しました。

このように、ネオセルフ抗体と不妊症、不育症との関係が明らかになる中、妊娠高血圧症候群、胎児発育不全、早産など産科異常症とネオセルフ抗体が関係するかは今まで検討されていませんでした。そこで今回、手稲渓仁会病院を含む 5 つの病院の共同研究によって、**産科異常症とネオセルフ抗体の間にも関連性があるかを世界で初めて調べました。**

研究の内容

この研究に参加した全国 5 病院に通院もしくは入院した①不育症女性と②過去もしくは現在の妊娠中に妊娠高血圧症候群や胎児発育不全や早産になった女性と③合併症も過去の妊娠中に産科異常症もなく、今回の妊娠中にも問題なく満期に正常の大きさの赤ちゃんを出産した産後女性（以後、正常分娩女性と言います）のそれぞれに対して、同意をもらって採血し、ネオセルフ抗体を測定しました。そして、①～③のそれぞれのグループにおけるネオセルフ抗体の陽性率を比べ、統計計算をすることで、不育症、妊娠高血圧症候群、胎児発育不全、早産のそれぞれとネオセルフ抗体との関連性を調べました。

なお、ネオセルフ抗体は、抗リン脂質抗体症候群を引き起こす抗体の標的であると考えられているβ2グリコプロテインⅠという蛋白質と抗リン脂質抗体症候群になりやすい型の HLA クラスⅡが合体したもの（複合体といいます）を細胞表面に出した細胞をつくり、患者さんの血液と反応させて、細胞表面の複合体と結合した抗体を検出するという私たちが考え出した特許技術を使って測定しました。

その結果、ネオセルフ抗体は、それぞれ、不育症女性 462 人中 78 人（16.9%）、過去もしくは現在の妊

娠中に妊娠高血圧症候群になった女性 138 人中 24 人（17.4%）、過去もしくは現在の妊娠中に胎児発育不全を持った女性 124 人中 19 人(15.3%)、過去もしくは現在の妊娠中に早産した女性 71 人中 8 人(11.3%)、正常分娩女性 488 人中 27 人（5.5%）で陽性となることが分かりました。女性の年齢、BMI（肥満度を表す指数）、喫煙など妊娠高血圧症候群や胎児発育不全に影響を及ぼしそうな他の要因を考慮して、ネオセルフ抗体とそれぞれの産科異常症との関連の強さを統計計算して調べたところ、**ネオセルフ抗体は不育症、妊娠高血圧症候群、胎児発育不全の発症リスクである**ことが分かりました（表）。

ネオセルフ抗体を研究することで、不育症、妊娠高血圧症候群、胎児発育不全の発症メカニズムが解明でき、これらの病気やその後遺症に苦しむ妊婦さんや子供たちの数を減らすことができ、強いては**少子化問題を解決するカギ**になる可能性があります。

表. ネオセルフ抗体と産科疾患との関連性

	調整オッズ比*
不育症	3.3 倍 ↑
妊娠高血圧症候群	2.7 倍 ↑
胎児発育不全	2.7 倍 ↑

今後の展開

今回の研究によって、私たちが発見した新しい自己抗体（ネオセルフ抗体）が既に報告した不育症や不妊症ばかりでなく、妊娠高血圧症候群や胎児発育不全などの産科異常症にも関連することが分かりました。

今後は、ネオセルフ抗体の産生を抑えたり、その働きを阻害したりするような薬剤を使用して、不育症、不妊症や妊娠高血圧症候群や胎児発育不全の治療法の確立に結び付けたいと考えています。さらに、リウマチなど患者数の多い自己免疫疾患においても、それらを引き起こすネオセルフ抗体が存在する可能性があり、免疫学の分野にも革新的な発展をもたらすかもしれません。

用語解説

・調整オッズ比：オッズ比とは、ある因子と病気との関連性の強さを表す指標のことです。特に、関連性を調べたい因子の他に病気の発生と関係しそうな因子（例えば、年齢、性別、喫煙など）の影響を取り

除いたオッズ比を調整オッズ比と言いいます。

謝辞

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）、日本学術振興会(JSPS)科学研究費助成事業、文部科学省(MEXT) 科学研究費助成事業からご支援をいただきました。

論文情報

・タイトル

Anti-β2-glycoprotein I/HLA-DR Antibody and Adverse Obstetric Outcomes

・著者

Tanimura K, Saito S, Tsuda S, Ono Y, Ota H, Wada S, Deguchi M, Nakatsuka M, Nagamatsu T, Fujii T, Kobashi G, Arase H, Yamada H.

・掲載誌

International Journal of Molecular Sciences 2023, 24, 10958. doi:org/10.3390/ijms241310958

取材に関するお問い合わせ

医療法人渓仁会　手稲渓仁会病院
不育症センター長　兼
オンコロジーセンター ゲノム医療センター長　山田 秀人
電話／011-681-8111（代表）　FAX／011-685-2998（代表）
MAIL／yamada-hideto@keijinkai.or.jp
URL／https://www.keijinkai.com/teine/fc/

不育症センター ホームページ