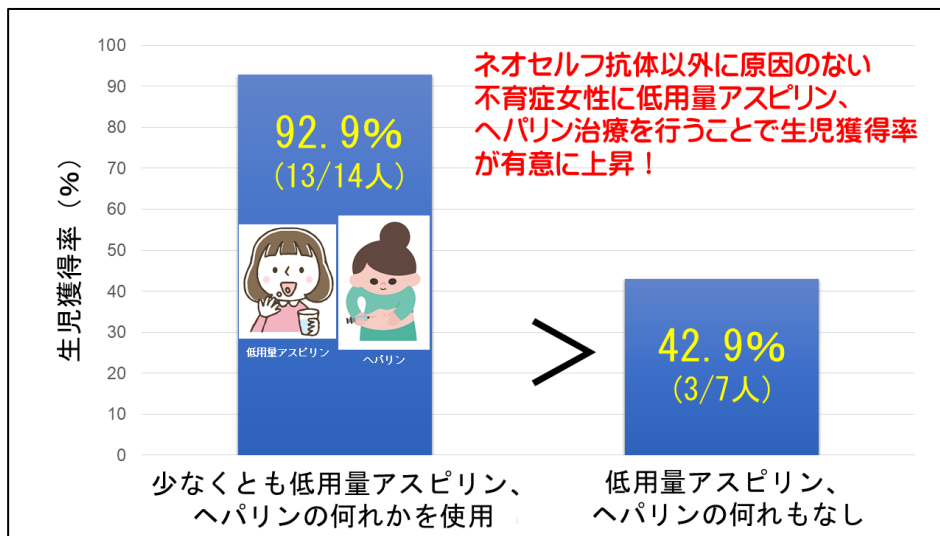


2024年9月19日

報道関係者 各位

ネオセルフ抗体をもつ不育症女性は 低用量アスピリンやヘパリン療法により生産率が上がる

手稻溪仁会病院不育症センターの山田秀人センター長（大阪大学招聘教授）、神戸大学産科婦人科学分野の谷村憲司特命教授、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、2015年に発見した血栓症、流産や産科異常症の原因となる新しい自己抗体（ネオセルフ抗体）が陽性の不育症に対して低用量アスピリンやヘパリンを用いた抗凝固療法を行うと、赤ちゃんを産めた率（生児獲得率）が上昇するだけでなく、妊娠高血圧症候群や早産の発症率も低下することを世界で初めて明らかにしました。これまで、原因が不明であったために治療が無かった不育症患者に希望をもたらす成果です。この研究成果は、9月26日に、スイス科学誌『Frontiers in immunology』に掲載される予定です。



図

■ポイント

- ✓ 私たちが発見したネオセルフ抗体がこれまで原因が不明とされていた不育症に深く関係することがわかってきたが、どのように治療したらよいか？は不明であった。
- ✓ ネオセルフ抗体陽性だけで他に原因のない不育症女性に低用量アスピリン、ヘパリンのどちらか一方を使って治療すると生児獲得率が92.9%に上がり、さらに産科異常症が減った。
- ✓ ネオセルフ抗体を調べることでこれまで原因不明とされていた不育症や不妊症の女性が有効な治療法を選べることができ、少子化問題解決のカギになる可能性がある。

■ 研究の背景

不妊症と違って、妊娠することはできるが流産や死産を繰り返す不育症という病気があります。

不育症の頻度はカップルのおよそ 5%とされ、日本に不育症女性は少なくとも 30～50 万人いると推計されます。不育症は不妊症とともに日本が直面している少子化問題の一因となっており、不育症カップルが負う心の傷は計り知れません。不育症の問題点として、その原因を見つけるための精密検査などを行っても、半分以上の患者で原因が分からず、そのために適切な治療法が選べないことがあげられます。

一方、私たちの研究グループは脳梗塞などの血栓症、流産や妊娠高血圧症候群などの産科異常症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 年に論文発表しました。その後、神戸大学を中心とする日本国内 5 つの大学病院の共同研究で、不育症女性の 1/4 でネオセルフ抗体が陽性であり、しかも、色々な検査をしても原因が分からない不育症女性の 1/5 でネオセルフ抗体が陽性であることを突き止めました。さらに、手稲溪仁会病院と日本国内 4 つの大学病院からなる研究グループは、ネオセルフ抗体が妊娠高血圧症候群や胎児発育不全などの産科異常症の発生にも関連していることを明らかにしました。

このように、私たちが発見したネオセルフ抗体が不育症の新たな原因であることが明らかになりましたが、どのように治療したらよいか？はわかっていませんでした。

そこで、私たちのグループはネオセルフ抗体による不育症に有効な治療法を見つけ出すための観察研究を行いました。

■ 研究の内容

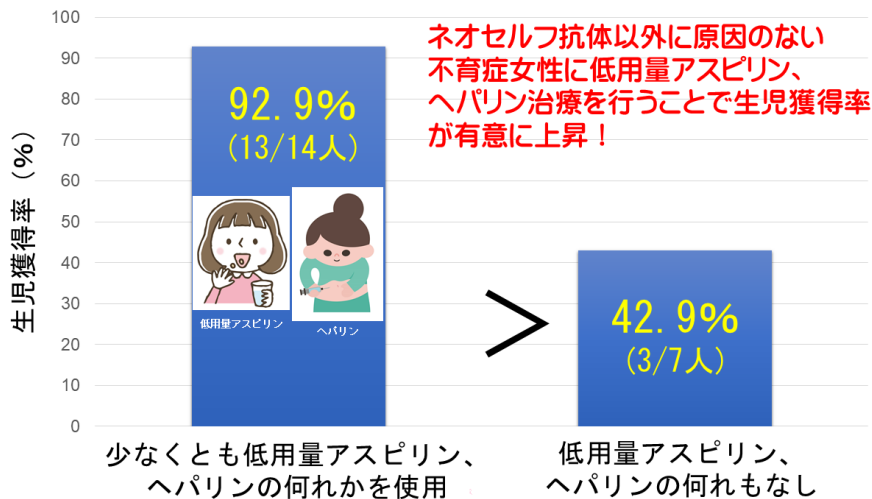
この研究に参加した全国 5 病院の外来を 2019 年 8 月から 2021 年 12 月の間に訪れた不育症女性 462 人に採血を行い、血液中のネオセルフ抗体の量を私たちの特許技術を使って測定したところ、78 人でネオセルフ抗体が陽性でした。この 78 人中 49 人がその後妊娠し、2023 年 12 月までに妊娠の結果が判明し染色体異常を除いた 47 妊娠について、治療法別に赤ちゃんを産むことが出来た率（生児獲得率）を比べました。治療法の選択は主治医の判断にゆだねられ、ある主治医は治療薬を使わず、別の主治医は抗リン脂質抗体症候群に対する治療法を参考にして低用量アスピリンやヘパリンを用いて血液が固まりづらくする治療をしました。

ネオセルフ抗体が陽性の不育症女性を受けた治療法によって、低用量アスピリンもしくはヘパリンのどちらか一方を含む治療を受けたグループ（アスピリン/ヘパリン治療群）とどちらも含まない治療を受けたグループ（非アスピリン/非ヘパリン治療群）の 2 つに分けました。すると、アスピリン/ヘパリン治療群では 39 人中 34 人が赤ちゃんを産むことができた（生児獲得率 87.2%）、一方、非アスピリン/非ヘパリン治療群では 8 人中 4 人しか赤ちゃんを産むことが出来ませんでした（生児獲得率 50%）。さらに、ネオセルフ抗体陽性だけで他に原因が無い不育症女性の妊娠に絞って調べたところ、アスピリン/ヘパリン治療群では生児獲得率 92.9%（14 人中 13 人が出産）、非アスピリン/非ヘパリン治療群では生児獲得率 42.9%（7 人中 3 人が出産）であり、さらに差が際立ちました(図)。統計によってアスピリン/ヘパリン治療群の方が、非アスピリン/非ヘパリン群より生児獲得率が明らかに高いことが分かりました。

興味深いことに、非アスピリン/非ヘパリン治療群で赤ちゃんを産むことができた 4 人中 2 人（50%）で妊娠高血圧

症候群や早産など産科異常症が発生していましたが、アスピリン/ヘパリン治療群では赤ちゃんを産むことができた34人中2人(5.9%)にしか産科異常症は発生していませんでした。

このように、ネオセルフ抗体が陽性の不育症に対して、低用量アスピリンもしくはヘパリンの何れかを含む治療を行うことで生児獲得率が高まり、しかも、妊娠高血圧症候群などの産科異常症の発生率を下げられることがわかりました。



図

■今後の展開

ネオセルフ抗体が原因の不育症に対する治療法が見つかったことにより、これまで原因が分からず治療を受けることができなかった不育症カップルに元気な赤ちゃんが産まれるチャンスが増します。また、私たちのこれまでの研究により、ネオセルフ抗体が不妊症、妊娠高血圧症候群および胎児発育不全にも関与していることがわかっています。不育症だけでなく不妊症や産科異常症既往の女性において、妊娠する前にネオセルフ抗体を検査し治療法を決めるプレコンセプションケアによって、安心安全な妊娠と出産、健康な出生児につながるできるようになります。

■用語解説（省略可）

- ①ネオセルフ抗体：大阪大学微生物病研究所の荒瀬 尚教授らが発見した新しいタイプの自己抗体。リウマチ、抗リン脂質抗体症候群などの自己免疫疾患で病気の原因となる抗体の標的となる自分自身の蛋白質など（自己抗原）と通常は外部から侵入した異物を免疫に働く細胞に提示する働きをする主要組織適合性遺伝子複合体クラスIIという蛋白質が合体してできる複合体（ネオセルフ抗原）に結合して病気を引き起こす抗体。
- ②抗リン脂質抗体症候群：β2 グリコプロテイン I という蛋白質を自己抗原とする抗体（抗リン脂質抗体）が脳梗塞などの血栓症、流産や妊娠高血圧症候群などの妊娠中の異常を引き起こす疾患。私たちは、β2 グリコプロテイン I と主要組織適合性遺伝子複合体クラスIIの複合体に対するネオセルフ抗体が血栓症や妊娠中の異常に関係することを見つけ出した。
- ③低用量アスピリン：1日に81mg～100mgという少ない量のアスピリンを内服することで血液を固まりにくくする。不妊症や不育症、抗リン脂質抗体症候群の治療に用いられる。

④ヘパリン：1回5000単位を1日2回、自分で皮下注射することで血液を固まりにくくする。血を固まりにくくする以外にも流産を防ぐメカニズムがあると考えられている。不妊症や不育症、抗リン脂質抗体症候群の治療に用いられる。

■謝辞（省略可）

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

“Low-dose aspirin and heparin treatment improves pregnancy outcome in recurrent pregnancy loss women with anti-β2-glycoprotein I/HLA-DR autoantibodies: A prospective, multicenter, observational study”

DOI : 10.3389/fimmu.2024.1445852

・著者

Kenji Tanimura, Shigeru Saito, Sayaka Tsuda, Yosuke Ono, Masashi Deguchi, Takeshi Nagamatsu, Tomoyuki Fujii, Mikiya Nakatsuka, Gen Kobashi, Hisashi Arase, and Hideto Yamada

・掲載誌

Frontiers in immunology

【研究内容についての問い合わせ先】

山田 秀人

TEL 011-681-8111（代表）

FAX 011-685-2998（代表）

E-mail : yamada-hideto@kejinkai.or.jp

取材に関するお問い合わせ

医療法人溪仁会 手稲溪仁会病院

経営管理部 企画情報課

電話／011-681-8111（代表） FAX／011-685-2998（代表）

MAIL／tkh-press@kejinkai.or.jp

