

臨床研究へのご参加のお願い

「 $\beta 2$ グリコプロテイン I-主要組織適合遺伝子複合体クラス II 複合体に対する自己抗体を用いた不育症の新規検査法 についての前向き臨床試験」

背景と目的

近年、ミスフォールド抗原蛋白と主要組織適合遺伝子複合体（MHC）クラス II 分子の複合体に対する自己抗体（ネオセルフ抗体）が存在し、それが自己免疫疾患を惹起する新たな病因論が提唱されました^{1,2)}。（詳しくお知りになりたい方は、付記）「ネオセルフの解説」をご覧ください。）

我々は、抗リン脂質抗体（aPL）の主要抗原である $\beta 2$ グリコプロテイン I（ $\beta 2$ GP I）と MHC クラス II の複合体に対するネオセルフ抗体が、抗リン脂質抗体症候群（APS）の病因に関連することを報告しました³⁾。また、 $\beta 2$ GP I と HLA-DR7 の複合体（ $\beta 2$ GP I /HLA-DR7）に対するネオセルフ抗体は、APS 患者の多くで陽性となることを見出しました³⁾。

一方、厚生労働省研究（齋藤班、2010 年）によると不育症患者の過半数以上でその原因やリスク因子が不明であると報告されています。 $\beta 2$ GP I /HLA-DR7 に対するネオセルフ抗体が、これまで原因不明とされていた不育症の新たな病因である可能性があり、今回の臨床研究を計画し実施することにしました。

本臨床研究は、前向きに不育症女性の血清中ネオセルフ抗体値ならびに不育症カップルの HLA クラス II（MHC クラス II と同義）アリルのタイピングを行い、不育症の原因検索におけるネオセルフ抗体測定の有用性を明らかにすることを目的としています。この研究の成果が不育症の新しい病態解明や治療法の開発に繋がる可能性があります。

対象となる患者さん

連続した 2 回以上の流死産の既往歴がある不育症女性と配偶者

研究方法

- ① 不育症女性より採血し、血清中ネオセルフ抗体値をフローサイトメトリーを用いて測定し、さらに末梢血単球細胞から DNA を抽出し、HLA クラス II アリルのタイピングを行います。配偶者には口腔粘膜細胞を採取してもらい、HLA クラス II アリルのタイピングを行います。
- ② 対象患者の妊娠分娩歴、血液検査（aPL, 凝固系, 甲状腺機能, プロテイン S など）、画像検査（超音波検査、子宮卵管造影など）、ネオセルフ抗体測定後の妊娠帰結などに関する臨床情報を収集します。
- ③ 不育症患者におけるネオセルフ抗体陽性率（コントロール女性についても測定を行い、カットオフ値を設定する）や不育症カップルに多い HLA クラス II アリルを調べます。他にも、ネオセルフ

抗体値と個々の患者の臨床像との関係を調べることで、抗体値と重症度との関連性等を検討し、不育症の原因検索におけるネオセルフ抗体測定の有用性を検討します。

研究実施機関とお問い合わせ先

現在、以下の6つの医療機関にて実施しています。

神戸大学医学部附属病院	産科婦人科 TEL:078-382-6935 (外来)
富山大学附属病院	産科婦人科 TEL:076-434-7357 (医局)
東京大学医学部附属病院	女性診療科・産科 TEL:03-3815-5411 (大代表)
岡山大学病院	産科婦人科 TEL 086-235-7938 (外来)
日本医科大学付属病院	女性診療科・産科 TEL:03-3822-2131 (大代表)
弘前大学医学部附属病院	産科婦人科 TEL:0172-39-5283 (外来)

研究代表者：

神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野 教授 山田 秀人
TEL : 078-382-6000 (医局) , e-mail : kobeobgy@med.kobe-u.ac.jp (医局秘書)

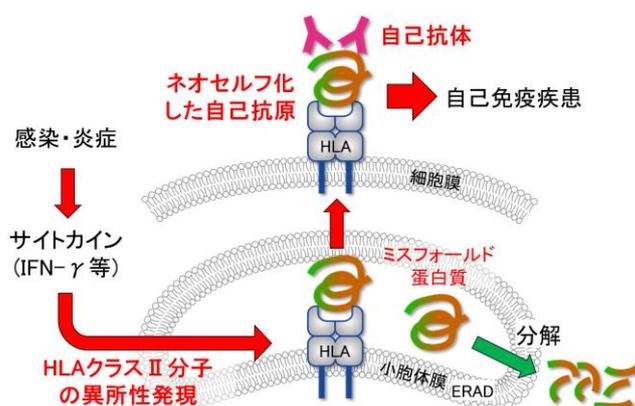
付記) ネオセルフの解説

従来のMHCクラスII分子の働きは、細胞内に取り込まれ、ペプチドまで分解された外来抗原をヘルパーT細胞に提示するというものでした。

最近、この従来の機能とは別のMHCクラスII分子の機能が発見されました。細胞内では構造の異常な蛋白質(“ミスフォールド蛋白質”と言います)が合成されてしまうことがあります。そのような内因性のミスフォールド蛋白質は小胞体内で分解・除去されてしまう運命にありますが、MHCクラスII分子と複合体を形成することで分解を免れ、ペプチドではない大きな分子のまま細胞表面に提示されます(“ネオセルフ化した自己抗原”と言います)¹⁾。そのネオセルフ化した自己抗原を発現した細胞を自己抗体(“ネオセルフ抗体”と言います)が認識、障害することで自己免疫疾患が引き起こされるという新しい病因論が発見されました。

例えば、慢性関節リウマチ(RA)患者の血清中には、変性免疫グロブリンG(IgG)とRAに罹患しやすいアレルのHLAクラスII分子との複合体(変性IgG/HLAクラスII)を認識するネオセルフ抗

HLAクラスII分子による新たな免疫疾患発症機構



Arase H. Adv. Immunol. 2016

体があり、さらに、RA 患者の滑膜細胞に変性 IgG/HLA クラス II 複合体が発現していることが分かりました²⁾。また、抗リン脂質抗体症候群 (APS) 患者は、ペプチドではない β 2 グリコプロテイン I が APS に疾患感受性である HLA-DR7 の複合体 (β 2 GP I /HLA-DR7) を認識するネオセルフ抗体を有しており、APS 患者の流産組織中の脱落膜血管内皮細胞において β 2 GP I /HLA-DR7 複合体が発現していることを示しました³⁾。このようにネオセルフという新しい概念が自己免疫疾患の病態解明や新しい検査法・治療法の開発に繋がるのではないかと注目を集めています。

文献

- 1) Jiang Y, et al. Transport of misfolded endoplasmic reticulum proteins to the cell surface by MHC class II molecules. *Int Immunol*. 2013; **25** (4): 235-246.
- 2) Jin H, et al. Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; **111** (10): 3787-3792.
- 3) Tanimura K, et al. β 2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2015; **125** (18): 2835-44.