

補体系異常に着目した抗リン脂質抗体症候群流産モデルマウス

奥 健志

北海道大学大学院医学研究院 免疫代謝内科学教室 北海道大学病院内科 II

【研究の背景】

習慣性流産 (recurrent pregnancy loss: RPL) の原因疾患の 1 つである抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome: APS) では補体活性化が病態の一因とされる。補体蛋白 C1q に対する自己抗体である抗 C1q 抗体は原発性 APS 患者において補体活性化と関連することが指摘されているが、RPL における検討は未だない。

【目 的】

習慣性流産における抗 C1q 抗体と病態との関連を検討する。

【方 法】

横断的臨床研究として、原因不明の RPL 患者、産科的 APS 患者、妊娠合併症既往のない膠原病患者および健常者を対象とし、血清抗 C1q 抗体価を ELISA 法で測定し比較した。動物モデルにおいて、妊娠 BALB/c マウスへ抗マウス C1q 抗体、コントロール IgG、または PBS を妊娠 8 および 12 日目に経静脈的に投与し、妊娠 16 日目における胎仔吸収率、胎仔重量、胎盤重量、血清 C3a 値、胎盤における補体沈着について各群間で比較した。また同様の検討を、抗 C5a 受容体抗体を前投与して行った。

【結 果】

抗 C1q 抗体は、RPL 患者の 35% (47/134 例)、産科的 APS 患者の 30% (8/27 例)、膠原病患者の 21% (3/14 例)、健常者の 12% (2/13 例) で陽性であり、健常者と比較し RPL 群で有意に高率 ($p < 0.05$) かつ高力価であった (中央値 [四分位範囲]: 12 [8-21] vs. 0 [0-4.3], $p < 0.0001$)。マウスモデルにおいて、抗マウス C1q 抗体投与群ではコントロール群と比較して、胎仔吸収率高値 ($p < 0.01$)、胎児および胎盤重量低値 ($p < 0.05$)、血清 C3a 高値 ($p < 0.01$) を認め、胎盤組織において広範な補体沈着を認めた。抗マウス C1q 抗体投与群におけるこれらの変化は、抗 C5a 受容体抗体の前投与によりコントロール群と同程度に変化した。

【考 察】

抗 C1q 抗体は原因不明 RPL 患者において一定割合で出現していた。これまでこれら患者にグルココルチコイド治療が妊娠予後を改善する一群があることが臨床的に確認されており、マウスモデルの結果から明らかになった抗 C1q 抗体の胎盤機能不全効果や抗 C1q 抗体産生がグルココルチコイド治療で抑制されるという過去の報告から RPL 患者の一部にグルココルチコイド治療が効果的な一群があり、その分類マーカーとして抗 C1q 抗体測定が効果的な可能性がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

前項で示した様に、RPL において抗 C1q 抗体をターゲットとした治療 (グルココルチコイド治療や抗補体療法などのより特

異的なターゲット治療)や抗 C1q 抗体が分類マーカーとして効果的な可能性がある。

現在、大規模患者の前向き検討で検証を行っており、これまで特異的な治療や効果的な治療が乏しかった難治性 RPL に対して妊娠予後を著明に改善する治療法の開発に繋がる可能性が高い。少子化が進む本邦において、この研究結果は大きな貢献ができると考えている。

【参考・引用文献】

奥健志: 抗リン脂質抗体症候群における抗 C1q 抗体と血栓症,リウマチ科, 58(2), 213-218, 2017

Oku K, Nakamura H, Kono M, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Amengual O, Atsumi T: Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*, 15(10), 1001-1004, 2016

Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Watanabe T, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T: Autoantibodies against a component of complement one contribute to complement activation and recurrent thrombosis/pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome (APS). *Rheumatology (Oxford)*, 55(8), 1403-1411, 2016