



Title	原因不明の不育症における抗C1q自己抗体の病原性に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	大村, 一将
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14513号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/81512
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2599
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Kazumasa_Ohmura_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 大 村 一 将

主査 教授 村 上 正 晃
審査担当者 副査 教授 笠 原 正 典
副査 教授 渡 利 英 道

学 位 論 文 題 名

原因不明の不育症における抗 C1q 自己抗体の病原性に関する研究
(Pathogenic role of anti-C1q autoantibodies
in recurrent pregnancy loss of unknown etiology)

不育症は一般的には 2 回以上の流産既往によって定義されるが、原因に関する精査を行うも約 25%において原因は不明のままである。近年不育症の 1 つである産科的抗リン脂質抗体症候群において補体活性化と胎児予後が関連し、自己抗体による補体活性化が病態機序に関与することが明らかとなった。流産モデルマウスの検討で胎盤における免疫寛容の破綻機序の 1 つに補体活性化が報告され注目されている。本論文は、原因の特定されていない不育症患者において抗 C1q 自己抗体による補体活性化を介した病態機序への関与を検討した研究で、三章で構成される。第一章では、原因不明の不育症および産科的抗リン脂質抗体症候群患者の血漿中に抗 C1q 自己抗体が高率かつ高力価に検出されることが示された。第二章では、妊娠した BALB/c マウスに抗 C1q モノクローナル抗体を投与し、胎仔吸収率の増加、胎仔と胎盤重量の低下および血清と胎盤病理組織の検討において補体活性化が認められることを示した。第三章では、抗 C5a 受容体抗体をあらかじめ投与することによって抗 C1q モノクローナル抗体の投与で妊娠マウスに生じた所見が緩和されることが示された。

審査にあたり、まず副査の笠原教授から BALB/c を用いた実験で妊娠初期あるいは妊娠前における抗 C1q 抗体の病原性を検討する方法について質問があり、申請者は妊娠成立前あるいは直後での抗 C1q 抗体の投与による検討および妊娠期間中の抗体価測定による評価方法が考えられると回答した。また C5a 受容体を治療ターゲットにした理由について質問があり、申請者は C5a が補体経路で主要な活性化因子であること、文献的にも抗リン脂質抗体投与による流産モデルマウスで同様の検討が多く存在すること、また現在他疾患で臨床応用がなされているため実臨床での今後の適応拡大のしやすさ等の点から選択したと回答した。続いて副査の渡利教授からは臨床検体の採取タイミングと抗体価との関係について質問があり、申請者は血漿検体は非妊娠時のものが多く、妊娠時期と抗体価および妊娠前後での抗体価の変化についての評価は困難であり本臨床研究の限界の 1 つであると回答した。また補体活性化を阻害するために他に考えられる薬剤や機序の候補について質問があり、申請者は他の補体経路の阻害による効果と有害事象の可能性、補体制御因子に関する機序やスタチンが有する pleotropic effect の可能性等について回答した。最後に主査

の村上教授からは胎仔側の各器官の病理学的評価の有無、生存胎仔に予想される変化について質問があり、申請者は今回の検討では胎仔の評価は行っておらず、今後さらに胎仔の腎臓、中枢神経等の各器官について評価を加えることにより抗 C1q 抗体の胎仔を含めた病原性を明らかにできる可能性があることを回答した。また抗 C1q 抗体投与マウスで観察された吸収胎仔の局在および胎仔重量の特徴について質問があり、申請者は吸収胎仔が子宮口から遠位側に存在する頻度が高いこと、胎仔重量は生存した胎仔数に逆相関した結果であったことを説明し、そのような局在および胎仔重量になりうる解剖学的な考察を行い回答した。最後に患者血漿に認められた抗 C1q 抗体の有無による補体価の違いの臨床的意義等について質問があり、申請者は補体活性化による消費性の補体価低下の可能性は考えられるものの、既報では異なった結果も報告されていること、また不育症患者群は heterogeneous な集団であることが推測されることから解釈は難しいと回答した。申請者はこれらの質問を含めて、審査を通じて自らの研究結果と文献的知識に基づいて考察を加えながらそれぞれ適切に回答した。

この論文は、抗 C1q 自己抗体が不育症における新たな病因の 1 つとなりうる可能性を見だし、その病原性について *in vivo* でのモデルを確立し検討した点で高く評価され、論文の今後の発展によって原因不明の不育症のうち補体活性化を認める患者に対して補体活性化経路の障害が流産予防治療となりうることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。