

表7 症例対照研究による anti-β2GPI IgG と PIH との関連

帰結	≥1.0 Unit/ml anti-β2GPI IgG 陽性率 (%)			p 値	OR	95% CI
	他 aPL 陽性	他 aPL 陰性	全体			
正常対照	16.7	6.1	7.2			
PIH	25.0	14.3	16.7	0.065	2.6	0.8~8.0
PIH 重症	40.0	25.0	30.8	0.023	5.7	1.4~22.8*
PE	25.0	21.5	22.2	0.065	3.2	0.9~11.9
PE 重症	33.3	25.0	27.3	0.061	4.8	1.1~21.8

\* : 有意差あり

表8 症例対照研究による anti-β2GPI IgM と PIH との関連

帰結	≥1.2 Unit/ml anti-β2GPI IgM 陽性率 (%)			p 値	OR	95% CI
	他 aPL 陽性	他 aPL 陰性	全体			
正常対照	0	2.0	1.8			
PIH	25.0	10.7	13.9	0.001	8.8	1.6~47.5*
PIH 重症	20.0	12.5	15.4	0.054	9.9	1.3~77.4
PE	0	14.3	11.1	0.093	6.8	0.9~51.8
PE 重症	0	12.5	9.1	0.249	5.5	0.5~65.5

\* : 有意差あり

生体重と関連することが初めて明らかとなった(表6)。いずれの aPL も FGR や流産率との関連は認められなかった。aPL 2 種類の組み合わせによる測定(どちらかが陽性)を想定した場合、aPE IgG+aCL IgG (OR 17.5, 95% CI 4.7~66.7)、ないし aPE IgG+LA (22.2, 5.4~909) の組み合わせ測定の実施によって、感度 30.8%、特異度 99.2% で PIH 重症の発症予測ができる計算となった<sup>2)</sup>。

一方、anti-β2GPI のケースコントロール・コホート研究の結果として、≥1.0 Unit/ml の anti-β2GPI IgG は PIH 重症(表7)の、また、≥1.2 Unit/ml の anti-β2GPI IgM は PIH (表8) のリスク因子であることが明らかとなった<sup>3)</sup>。

### III. 考 案

本研究によって、喫煙 (RR 5.5) および飲酒 (RR 4.5) が流産に強く関係する生活習慣環境因子であることが明らかとなった。妊婦に対する禁煙、禁煙の啓発が非常に重要であること

が再確認された。また、初産および BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup> が PIH に関係する生活習慣環境因子であることが確認された。過去の aPL 前方視的研究では、解析において生活習慣環境因子は考慮されてなかった。考慮した本前方視的研究結果から、aPE IgG, aCL IgG および LA は産科異常発症と、特に aPE IgG, aCL IgG, 複数陽性、重複陽性 (LA+aCL) が PIH や PIH 重症と関連することが初めて明らかとなった。複数ないし重複陽性が PIH 重症のリスク因子であることを明らかにしたのは、本研究が世界で初めてである。aPL の単独陽性よりも複数陽性患者では、血栓症リスクがより高いことはこれまでに報告されていた。従って、aPL 複数陽性妊婦ではより厳重な産科管理が必要である。

aPE と流産率、血栓や SLE との関連がこれまでに報告されている。今回の検討により、aPE が PIH, PIH 重症、および早産 <34 GW のリスク因子であることが初めて明らかになった。われわれは、キニノーゲン依存性 aPE を測定したが、本抗体はコファクターであるキニ

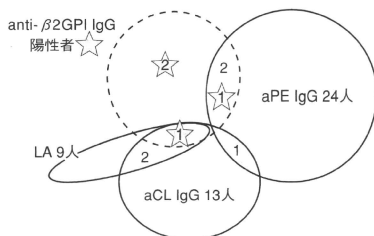


図1 妊婦1,155人のなかでPIH重症を発生した13人における主な抗リン脂質抗体の相互関係

点線内がPIH重症の13人を表す。13人中6人がいずれかのaPL陽性であった。

☆：PIH重症13人中でケースコントロール・コホート研究によりanti-β2GPI IgG陽性となった4人。4人中2人はanti-β2GPI IgG単独陽性、1人がanti-β2GPI IgGとaPE IgG陽性で、残り1人がanti-β2GPI IgG、LAおよびaCL IgGが陽性であった。

ノーゲンに結合すると考えられている。カリクレイン-キニン系は、血圧コントロールと血管新生に関与する。血漿カリクレインにより、高分子キノーゲン(HK)からブラジキニン(BK)が形成される。BKおよびHKは血管新生と関連する。キノーゲン欠損マウスは、高血圧になりやすく、血管新生が抑制されることが報告されている。従って、aPEは胎児胎盤系における血管の新生・発達を阻害することによってPIHを惹起する機構が想定される。他に、aPEによるキノーゲン系の障害がBKなど血管拡張物質産生を阻害してPIHを起こすのかもしれない。最近、LAやaCLではなく、aPEが血栓塞栓症と最も関連が強いaPLであることが多施設研究で明らかになった<sup>4)</sup>。従って、胎盤循環での血栓形成がPIHの病態生理に関連する可能性もある。

1999年の抗リン脂質抗体症候群診断基準(サッポロクライテリア)は、2006年に改訂された<sup>5)</sup>。この改訂診断基準の検査項目に、anti-β2GPIが新たに加わった。これまでの前方視的

検討では、anti-β2GPIがpre-eclampsia/eclampsiaに関係するとする報告と、PIHやpre-eclampsia/HELLP症候群とは関係しないとする報告があった。しかしながら、今回のケースコントロール・コホート研究においては、anti-β2GPIはPIHのリスク因子であると判断される。

患者に血栓、死産、FGR、早産<34GWやPIH重症の既往や現症があった場合、LA、aCLやanti-β2GPIの精査が推奨される。抗リン脂質抗体症候群診断基準に上記aPLが含まれているからである。もし、これらaPLが陰性であった場合には、その原因検索としてaPE測定が勧められる。既往歴や現症があるaPE陽性妊婦に対して、抗血栓・抗凝固療法が有効かどうかは、今後の前方視的検討により検証されなければならない。

妊婦1,155人のなかでPIH重症を発生した13人における主な抗リン脂質抗体の相互関係を図1に示す。

## 文 献

- 1) Yamada H, Atsumi T, Kato EH, et al : Prevalence of diverse antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril*, **80** : 1276-1278, 2003.
- 2) Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, et al : Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol*, **79** : 188-195, 2009.
- 3) Yamada H, Atsumi T, Amengual O, et al : Anti-β2 glycoprotein-I antibody increases the risk of pregnancy-induced hypertension : a case-control study. *J Reprod Immunol*, **84** : 95-99, 2010.
- 4) Sanmarco M, Gayet S, Alessi MC, et al : Antiphosphatidylethanolamine antibodies are associated with an increased odds ratio for thrombosis. *Thromb Haemost*, **97** : 949-954, 2007.
- 5) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al : International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, **4** : 295-306, 2006.

特集

産科医療における遺伝学

---

## 不育と遺伝因子

天野真理子 森實真由美 山田 秀人

---

金原出版株式会社

---

## 不育と遺伝因子

天野真理子\* 森實真由美\* 山田 秀人\*

これまでに、先天性血栓形成素因、(抗)凝固因子、HLA、ビタミン、血管拡張因子、サイトカイン、生体内毒素代謝酵素、ホルモン、成長因子などの遺伝子多型が自然流産、習慣流産リスクならびに子宮内胎児発育に関与していることが明らかになってきた。CYP17 A2 アレルは、反復流産リスクが高い、および出生児体重は重いというヒト生殖現象において両方向効果を持つ。CYP1A2\*1F A アレルホモ接合の女性では、カフェイン摂取量が多いと習慣流産リスクが高いことがわかった。従って、習慣流産は多因子疾患であり、また生活習慣病である可能性がある。

## はじめに

高血圧、糖尿病、動脈硬化、心筋梗塞などは、その発症に環境要因である生活習慣が大きくかわることから生活習慣病と呼ばれる。生活習慣病における遺伝要因は単一遺伝子の変異では説明が不可能で、多数の疾患感受性遺伝子が組み合わさり、かつ環境要因が加わると発症に至る(多因子疾患)と考えられる。習慣流産も多数の疾患感受性遺伝子と環境要因が加わって発症する生活習慣病である可能性が出てきた。

近年、特に2000年以降、数多くの自然流産や習慣流産リスクならびに子宮内胎児発育にかかわる遺伝子多型が明らかになってきた<sup>1)</sup>。遺伝子多型は人種間で大きな差があるため、ある人種で同定された習慣流産リスクにかかわる多型や変異が他の人種にあてはまるとは限らない。ヒト生殖現象に不利(流産など)な遺伝子多型

が集団内で維持されている理由の一つとして、その不利な遺伝子多型は、おそらく一方でヒト生殖現象に有利(子宮内胎児発育促進など)な働きを持つことが考えられる。

本稿では、最近までに明らかになった自然流産、習慣流産リスクならびに子宮内胎児発育にかかわる遺伝子多型をまとめた。また、ヒト生殖現象に対するbidirectional effect(両方向効果:有利と不利)、習慣流産における遺伝要因と遺伝要因との交絡などについても記述する。

## 1. 子宮内胎児発育遅延と遺伝子多型(表1)

## 1. 先天性血栓形成素因

先天性血栓形成素因に関連して、イスラエル人<sup>2)3)</sup>やイタリア人<sup>4)</sup>で第V凝固因子ライデン変異、プロトロンビンG20210A、methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677Tが、子宮内胎児発育遅延(IUGR)と関連することが報告されており、オーストラリア人<sup>5)</sup>でMTHFR A1298CがIUGRのリスク低下に関連することが報告された。ライデン変異やプロト

\*Mariko AMANO, Mayumi MORIZANE, Hideto YAMADA

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

〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-2

表 1 胎児発育遅延と関連する遺伝子

遺伝子	多型・変異	リスク荷重	発表者・年
先天性血栓形成素因			
第V凝固因子	母：ライデン変異	≤3rd %tile OR 13.2 <10th %tile OR 6.9	Kupferminc ら, 02 Martinelli ら, 01
プロトロンピン	母：G20210A	≤3rd %tile OR 9.2 <5th %tile OR 4.6 <10th %tile OR 5.9	Kupferminc ら, 02 Kupferminc ら, 99 Martinelli ら, 01
MTHFR	母：C677T 変異 A1298C homozygosity	<5th %tile OR 4.2 <5th %tile OR 0.11	Kupferminc ら, 99 Said ら, 10
サイトカイン等			
TNF-α	兄：-308G homozygosity	<10th %tile OR 2.3	Casano-Sancho ら, 06
Fas	母：-460G homozygosity	<10th %tile	Robinson ら, 09
生体内毒素代謝			
CYP1A1	母：Msp I 多型	出生体重比* <85% OR 4.2 (喫煙の時)	Wang ら, 02
代謝・成長因子			
IGF-I	親子：191 allele-transmission disequilibrium 成人：wild-type allele の欠失	<-1.88 SD 215 g の減少	Arrends ら, 02 Vaessen ら, 02
LPR8	母：rs2297660 allele A	<10th %tile OR 0.67	Wang ら, 06
MTHFD	母：1958AA genotype	<10th %tile LR 5.8	Furness ら, 08
MMP	兄：MMP2-1306T allele	<10th %tile OR 2.8	Gremlich ら, 07
ホルモン			
アンジオテンシノーゲン	母兄：Thr235 allele	<5th %tile	Zhang ら, 03
アンジオテンシンII受容体1	母兄：allele-transmission disequilibrium	<5th %tile OR 0.18~0.34	Tower ら, 06
CYP17	母：allele A1 homozygosity	<10th %tile OR 3.4	Yamada ら, 03
COMT	母：allele L homozygosity	<10th %tile OR 2.9 <2500 g OR 3.4	Sata ら, 06

MTHFR：methylenetetrahydrofolate reductase, TNF-α：tumor necrosis factor-α, IGF-I：insulin-like growth factor-I, LPR8：low-density lipoprotein receptor-related protein 8 (ApoE receptor 2), COMT：Catechol-O-methyltransferase, OR：odds ratio, LR：likelihood ratio

\*：出生体重比＝出生体重/当該妊娠週数における平均出生体重

(文献1を改変)

ロンピン多型は白人の数%に認められるが、日本人には認められない。胎盤における血管障害や血栓塞栓が病因として関与していると考えられている。MTHFR C677T は妊娠高血圧腎症<sup>6)7)</sup>と、プロトロンピン G20210A は動脈血栓塞栓<sup>8)9)</sup>や常位胎盤早期剝離<sup>2)</sup>と関連することが知られている。ライデン変異は、ほかに妊娠高血圧腎症重症、常位胎盤早期剝離および死産の

リスク因子でもある<sup>2)</sup>。このようにヒト生殖現象・過程において不利な遺伝子型にもかかわらず、ライデン変異が淘汰されずに一定の比率で集団のなかで維持されている理由として以下のことが推察されている。ライデン変異母体は分娩時出血リスクが少ないために母児生存に有利<sup>10)</sup>で、この変異を持つ受精卵はより着床しやすい<sup>11)</sup>と報告されている。すなわち、この変異

はヒト生殖現象において bidirectional effect を持つために、集団内に維持されてきたと考えられている。

## 2. サイトカインなど

最近、スペイン人の出生児において tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  のプロモーター領域にある -308 G/A 多型と IUGR との関連が報告された<sup>12)</sup>。-308 G ホモ接合では転写活性が低く、TNF- $\alpha$  の成長促進効果が減弱するためと推察している。また、アメリカ人の白人で Fas-670GG genotype が IUGR と関連することが報告された<sup>13)</sup>。母体 T 細胞のアポトーシスが低下することで細胞性免疫の増強を介して、胎児トロホプラストの子宮筋層への侵入を妨げるためと考えられている。

## 3. 生体内毒素代謝酵素

生体内毒素・薬物代謝経路は、第 I 相 (活性化・酸化) 酵素である cytochrome P450 (CYP) と第 II 相 (解毒・抱合) 酵素である glutathione S-transferase (GST) からなり, aryl hydrocarbon (Ah) receptor よりコントロールされる。米国マサチューセッツ州の研究で、タバコ化学物質の代謝にかかわる Ah hydroxylase をコードする CYP1A1 遺伝子の m2 アレル (MspI 多型) を持つ母親が、妊娠中に喫煙した場合に IUGR リスクが増大することが報告された。m2 アレルを持つ母親が喫煙しなかった場合には、そのリスク増大は認められなかったことから、生活環境要因と遺伝子多型との交絡によって IUGR が発症することを初めて示した<sup>14)</sup>。われわれの日本人の研究では、CYP1A1 遺伝子多型と IUGR との関連は認めなかったが、GSTM1 null 遺伝子型では妊娠期間が短いことを報告した<sup>15)</sup>。

## 4. 代謝・成長因子

IUGR の胎児・新生児では、血中 insulin-like growth factor-1 (IGF-1) が低値であることが知られている。オランダ人の IUGR 児では、IGF-1 PCR1 マーカーアレル 191 が高頻度に父母から伝わり, allele-transmission disequilibrium (アレル伝達不均衡) を示した。この研究で、アレ

ル 191 を持つ児は、血中 IGF-1 が低値で身長が低く頭囲長が短かった<sup>16)</sup>。また、IGF-1 遺伝子プロモーター領域の wild-type 192 bp アレルを欠失したオランダ人では、出生体重が 215 g 少なかった<sup>17)</sup>。この wild-type 192 bp アレルの欠失した成人では、血中 IGF-1 が低値で身長が低く、インシュリン分泌能が減弱し 2 型糖尿病や心筋梗塞のリスクが高かった<sup>18)</sup>。これら IGF-1 遺伝子多型によって、出生体重が軽い人は糖尿病や心血管病リスクが高いとする Barker 仮説<sup>19)</sup>を部分的に説明できるかもしれない。

胎盤や胎児の発育において、葉酸とメチオニンを介する代謝経路が重要な役割を果たしている。その代謝経路に関与する Methylene tetrahydrofolate dihydrogenase (MTHFD1) 遺伝子多型は児の神経管欠損や胎盤早期剝離、IUGR に関連するという報告があり、オーストラリア人において MTHFD1 1958AA genotype は GG および GA genotype と比較して有意に IUGR が多かった<sup>20)</sup>。

Apolipoprotein E (ApoE) receptor 2 をコードする low-density lipoprotein receptor-related protein 8 (LPR8) の single-nucleotide polymorphism (SNP) である rs2297660 多型が、米国ボストンの黒人において IUGR と関連することが最近報告された<sup>21)</sup>。ApoE は脂質代謝にかかわる重要な蛋白で、脳や胎盤で LPR8 発現が高いとされるが、この多型と IUGR との病理学的関連はまだ不明である。

Matrix metalloproteinase (MMP) は胎盤形成などにおける細胞外マトリックスの分解・再構築に関与しており、児の MMP2 C-1306T 多型がスイス人において IUGR と関連することが示唆された。MMP2-1306 T アレルを持つ胎児では MMP2 蛋白合成が低下し、細胞外マトリックス分解能の低下および胎児細胞の脱落膜への侵入低下を介して IUGR をきたすと考えられている<sup>22)</sup>。

## 5. ホルモン

アンジオテンシノーゲンは、血管作動ホルモンであるアンジオテンシン II の前駆体である。

米国ユタ州の IUGR 児とその母親においてアンジオテンシノーゲン Thr235 アレルが高頻度で<sup>23)</sup>、このアレルを持つ母親は血中アンジオテンシノーゲンが高値である<sup>24)</sup>と報告されている。Thr235 アレルは、白人<sup>25)</sup>や日本人<sup>26)</sup>の妊娠高血圧腎症、らせん動脈異常や胎盤血流量低下<sup>27)</sup>に関連するとされる。アンジオテンシン II 受容体 1 の 3 種類の遺伝子多型 (g.4955T/A, g.5052T/G, g.5612A/G) で、母児間のアレル伝達不均衡が最近見つかった<sup>28)</sup>。

古くから、妊婦血中エストロゲン低値と IUGR との関連が報告されている<sup>30)</sup>。われわれは日本人のコホート研究で、cytochrome P450c17 $\alpha$ enzyme をコードする CYP17 遺伝子プロモーター領域の A1 アレルホモ接合では、IUGR リスクが高いことを報告した<sup>15)</sup>。cytochrome P450c17 $\alpha$ enzyme は、steroid 17 $\alpha$ -hydroxylase と 17,20-lyase 活性を持ち、性ステロイドホルモン産生に関与する。対立アレル A2 はプロモーター活性が高いと推察され、実際に A2 アレルキャリアーでは、血中アンドロゲン、エストロン、エストラジオール値が高いことが報告されている<sup>31)</sup>、<sup>32)</sup>。増加したエストロゲンにより細胞増殖、胎盤発育が促進されるために、児発育が促進される機構が想定される。実際にわれわれの 134 分娩データ<sup>15)</sup>でも、A2 ホモ接合 (607 $\pm$ 143 g, mean $\pm$ SD), A1A2 ヘテロ接合 (575 $\pm$ 113 g, mean $\pm$ SD) 妊婦の胎盤重量は、A1 ホモ接合 (508 $\pm$ 94 g) 妊婦に比べて有意 ( $p < 0.01$ ) に多かった。児体重/胎盤重量比は、各々のゲノタイプで 5.0 $\pm$ 1.1, 5.0 $\pm$ 0.9, 5.2 $\pm$ 1.1 で差がなかったことから、やはり A2 アレルは胎盤発育促進効果により児体重が多くなると推察される。ほかに A2 アレルは、初経年齢が早い<sup>33)</sup>、乳癌リスクが高い<sup>34)</sup>、<sup>35)</sup>、PCO リスクが高い<sup>36)</sup> ことなどが報告されている。

われわれは、日本人 412 分娩のコホート研究によって、エストロゲン変換酵素である catechol-O-methyltransferase (COMT) の機能的多型である Val158Met で、低活性アレル L (Met) ホモ接合が IUGR リスクと関連するこ

とを見つけた<sup>37)</sup>。最も IUGR リスクが高かったのは、COMT-L ホモ接合かつ CYP17A2 ホモ接合の妊婦でオッズ比は 5.4 (95% CI, 1.2~25) であった。

## II. 孤発性自然流産と遺伝子多型 (表 2)

### 1. 先天性血栓形成素因

先天性血栓形成素因と流産との関連解析では、これまでに多くの相反する結果が出されている。1975~2002 年に出版された 31 英文研究に対するメタ解析の結果によると、第 V 凝固因子ライデン変異、プロトロンビン G20210A は、妊娠後期の孤発性流産と関連するが、MTHFR C677T、プロテイン C 欠損症やアンチトロンビン欠損症は、反復および孤発性の流産とは関連しないと報告された<sup>38)</sup>。このメタ解析研究では、プロテイン S 欠損症と妊娠後期の孤発性流産との関連 (オッズ比 7.4) を見つけているが、プロテイン S 欠損症の診断が遺伝子解析によるものではないために表 2 からは省いている。

### 2. 抗凝固因子

トロンボモジュリン (TM) と内皮プロテイン C 受容体 (EPCR) は糖蛋白受容体であり、血管内皮細胞表面や胎盤でその発現が高く、プロテイン C の抗凝固作用機構に介在する。トロンビン-TM 複合体は、EPCR のプロテイン C 活性化を促進する。5 種類の TM 遺伝子変異のどれか、ないし 2 種類の EPCR 遺伝子変異のどれかを持つイタリア人女性では、21 週以降の流産リスクが高いことが報告された<sup>39)</sup>。これらの TM 遺伝子変異はプロモーター活性低下や機能障害を持つ TM 分子産生を、EPCR 遺伝子変異ではプロテイン C 活性低下を惹起することによって胎盤内血栓が生じる病態を著者らは想定している。EPCR 欠損マウスでは胎盤血栓が生じ、胎仔は致死性である<sup>40)</sup>。スペイン人においては MTHFR 677CC genotype 群が CC/CT genotype 群に比較して有意に流産率は少なかった<sup>41)</sup>。

表2 自然流産と関連する遺伝子多型

遺伝子	多型・変異	リスク荷重	発表者・年
先天性血栓形成素因			
第V凝固因子	母：ライデン変異	後期流産 OR 3.3	Rey ら, 03*
プロトンピン	母：G20210A	後期流産 OR 2.3	Rey ら, 03*
MTHFR	胎児：677C homozygosity	OR 0.044 (11±7 週の原因不明流産)	Callejon ら, 07
抗凝固因子			
トロンボモジュリン+ 内皮プロテインC受容体	母：各変異	後期流産 OR 4.0	Franchi ら, 01
HLA			
HLA-G	夫婦：-725G allele	OR 2.8	Ober ら, 03
ビタミン			
トランスコバラミン	胎児：homozygous 259Pro	OR 0.21	Zetterberg ら, 02
MTHFD1	母：1958A homozygosity	OR 1.6 (13~26 週の原因不明流産)	Parle-McDermott ら, 05

HLA：human lymphocyte antigen, MTHFD1：5,10-methylenetetrahydrofolate dehydrogenase, 5,10-methylenetetrahydrofolate cyclohydrolase, 10-formyltetrahydrofolate synthetase, OR：odds ratio

\*：a meta-analysis

(文献1を改変)

### 3. HLA

Human lymphocyte antigen (HLA)-G は、抗原提示、HLA-E 発現や NK 細胞活性の調節に関与するばかりではなく、母体 T 細胞分裂の抑制、トロホズラストでの IL-10 産生促進、胎盤血管新生の調節など妊娠維持や母児間免疫寛容に重要な役割を果たしていると考えられている。HLA-G-725 G アレルを持つ米国ハッテライト地方のカップルでは、孤発性自然流産リスクが高いことが報告された<sup>42)</sup>。流産を経験したこれら女性は、次の妊娠ではいずれも健児を得ており、誰も習慣流産にはなっていなかった。著者らは、-725 G アレルでは HLA-G 発現が減少することによって、母児間免疫寛容が障害される機構を病因として推測している。

### 4. ビタミン

ビタミン B<sub>12</sub> (コバラミン) は葉酸依存性ホモシステイン代謝における重要なコファクターであり、その欠乏は高ホモシステイン血症をきたすために児神経管欠損症や習慣流産のリスク因子となる。トランスコバラミン (TC) は、ビタ

ミン B<sub>12</sub> の末梢組織への移送に関与する。TC 259Arg ホモ接合では、ヘテロ接合に比べて血中 TC 濃度の低下が報告されている<sup>43)44)</sup>。ギリシャで妊娠 8~22 週の間自然流産に至った胎児と成人の TC Pro259Arg 多型の比較解析によって、259 Pro ホモ接合頻度が胎児で少なかった<sup>45)</sup>。著者らは、259 Pro アレルはビタミン B<sub>12</sub> の胎児取り込みに有利性があるのではないかと推察している。しかし、この研究では胎児染色体異常の有無は調べられていない。

葉酸代謝に関連する 3 酵素、5,10-methylenetetrahydrofolate dehydrogenase, 5,10-methylenetetrahydrofolate cyclohydrolase, 10-formyltetrahydrofolate synthetase (MTHFD1) の R653Q 遺伝子多型において、1958 A ホモ接合が妊娠 16~26 週間の胎児死亡と関連することがアイルランド人で報告されている<sup>46)</sup>。MTHFD1 1958 A アレルは、ほかに常位胎盤早期剝離<sup>47)</sup>や神経管欠損症<sup>48)</sup>との関連が報告されており、低葉酸値と高ホモシステイン血症が病因として考えられている。



### III. 習慣流産と遺伝子多型 (表3)

#### 1. 先天性血栓形成素因

先に記述した31英文研究に対するメタ解析の結果によると、第V凝固因子ライデン変異は早期流産ないし後期流産を繰り返す反復流産と関連し、プロトロンビンG20210Aは早期流産の反復流産と関連することが報告されている<sup>30</sup>。このメタ解析研究では、ほかにプロテインS欠損症と反復流産、活性プロテインC抵抗性と早期反復流産との関連が示されているが、遺伝子解析による診断ではないために表3からは省いた。MTHFR C677Tとの関連は確認されなかった。

プロテインZ 79 A アレルが脳内静脈血栓や深部静脈血栓の発症率の低下に関連しているという報告があり、オーストラリア人において初期の習慣流産率の低下に関連することが報告されている<sup>49</sup>。

#### 2. 凝固線溶因子

着床、絨毛侵入や血管形成において、plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) が重要な役割を果たしていると考えられている。第XIII凝固因子は、フィブリンとクロスリンクする。PAI-1 4G ないし F XIII 34Leu のホモ接合のオーストリアおよびアメリカ人女性では、反復流産リスクが高いことが報告されている<sup>50,51</sup>。著者らは、これらの多型では、線溶系の活性低下およびフィブリン網の線溶抵抗性が上昇することにより線溶系が障害されて、不十分な絨毛侵入と過剰なフィブリン沈着を起こすと推察している。

#### 3. HLA

ドイツ人の習慣流産女性において、HLA-G\*01013 ないし \*0105N アレル頻度が高いことが報告された<sup>52</sup>。これらアレルと血中 soluble HLA-G 濃度低下との関連が先に報告されていた<sup>53,54</sup>。また、アメリカ人とカナダ人の習慣流産カップルのうち、どちらかが HLA-G\*0104 ないし \*0105N アレルを持つ場合に、流産再発率が高いことが報告された<sup>55</sup>。

最近、北部インド人の習慣流産女性において、HLA-E\*0101 アレル頻度が高いことが報告された<sup>56</sup>。HLA-G 同様に HLA-E はトロホブラストで発現がみられ、NK 細胞の受容体 CD94/NKG2C (活性型) や CD94/NKG2A, E (抑制型) とリガンドとして反応し、NK 細胞活性を調節している。著者らは、\*0101 アレルでは NK 細胞抑制が障害されると推察している。また、中国人のカップルにおいて、どちらも抑制型の NK 細胞受容体とリガンドとして反応する HLA-C アレルを持たず、女性に活性型の NK 細胞受容体遺伝子 (KIR 2DS1) を持つ場合、習慣流産率が高いことが認められた<sup>57</sup>。

#### 4. 血管拡張因子

Nitric oxide (NO) は、nitric oxide synthase (NOS) による L-アルギニンから L-シトルリン変換の際に放出され、血管平滑筋を拡張させる。NO は内皮細胞障害、高血圧、冠動脈収縮、心筋梗塞や妊娠高血圧腎症の発症に関与する。eNOS 欠損マウスでは胎仔発育が障害されることが知られている。イントロン4にある 27 bp リピート多型において、アレル A は血中 NO レベル低下と関連することが日本人で報告された<sup>58</sup>。次いで、eNOS (NOS3) アレル A/B ヘテロ接合が、オーストリア人女性で習慣流産リスクであることが報告された<sup>59</sup>。著者らは、血中 NO レベルの低下によって胎盤循環が障害される病態を想定している。ほかに、NOS3 298Asp アレルが妊娠中の高血圧のリスクであることが日本人で見つかった<sup>60</sup>が、このアレルと習慣流産との関連は白人では認められなかった<sup>61</sup>。

#### 5. サイトカイン

これまでに数多くのサイトカインや炎症関連因子の遺伝子多型と習慣流産との関連解析がなされている。米国マサチューセッツ州の習慣流産女性では、IL1B プロモーター領域の IL1B-511C および IL1B-31T アレル頻度が高く、特に IL1B-511C アレルを持つ女性のリンパ球は、絨毛抗原に対して Th1 タイプの免疫反応が強いことが報告された<sup>62</sup>。しかし、白人女性におけ

表3 習慣流産と関連する遺伝子多型

遺伝子	多型・変異	習慣流産定義	リスク荷重	発表者・年
先天性血栓形成素因				
第V凝固因子	ライデン変異	≥2回	OR 2.0 (後期流産7.8)	Rey ら, 03*
プロトロンビン	G20210A	≥2回	OR 2.6	Rey ら, 03*
凝固線溶因子				
PAI-1 +FXIII	PAI-1 4G/5G +FXIII Val34Leu	≥2回で原因不明	OR 2.4	Dossenbach-Glaninger ら, 03 Coulam ら, 08
Protein Z	PZ intron F 79 A allele	≥2回で原因不明	OR 0.4	Dossenbach-Glaninger ら, 08
HLA				
HLA-G	*01013/*0105N	≥3回で子宮奇形, 転座やAPSを除く	—	Pfeiffer ら, 01
	*0104/*0105N	≥3回で原因不明	OR 3.6	Aldrich ら, 01
HLA-E	*0101	≥3回	—	Tripathi ら, 06
HLA-C	*0108	≥3回で原因不明	—	Wang ら, 07
血管拡張因子				
NOS3	allele A/B heterozygosity	≥3回で原因不明	OR 1.6	Tempfer ら, 01
サイトカイン等				
IL-1β	IL1-511C, IL1B-31T	≥3回で原因不明	—	Wang ら, 02
IL-1RN	IL-1RN*3	≥3回で原因不明	OR 5.6	Karhukorpi ら, 02
	IL-1RN*2	≥3回で原因不明	OR 7.4	Unfried ら, 02
IL-6	-634G	≥2回で子宮奇形, 転座を除く	OR 0.46	Saijo ら, 04
	-174C	≥2回で原因不明	OR 2.0	von Linsingen ら, 05
CTLA-4	allele G homozygosity	≥3回で原因不明	OR 1.5	Wang ら, 05
CD46	allele H*2 homozygosity	≥3回で原因不明	OR 3.2	Wang ら, 06
TNF-α	-238 A allele	≥3回で原因不明	—	Zammiti ら, 08
STAT3	rs1053004 C allele	≥3回で原因不明	OR 1.6	Finan ら, 10
	rs1053004 C homozygosity	≥3回で原因不明	OR 3.42	Finan ら, 10
生体内毒素代謝				
GSTM1	null	≥2回で子宮奇形, 転座を除く	OR 2.2	Sata ら, 03
CYP1A1	*2A allele	≥3回で原因不明	OR 2.5	Suryanarayana ら, 04
	Wild type	≥3回で原因不明	OR 0.61	Parveen ら, 10
CYP1A2	homozygous*1F	≥2回で子宮奇形, 転座を除く	OR 5.2(カフェ イン摂取量 300mg/日以 上の時)	Sata ら, 05
CYP2D6	null	≥3回で原因不明	OR 0.81	Parveen ら, 10
GSTT	null	≥3回で原因不明	OR 1.99	Parveen ら, 10
ホルモン/成長因子				
CYP17	allele A2 homozygosity	≥2回で子宮奇形, 転座を除く	OR 2.3	Sata ら, 03
CYP19A1	allele T homozygosity	≥2回で原因不明	—	Cupisti ら, 09
p53	Pro72 allele	≥3回で原因不明	OR 1.5	Pietrowski ら, 05

表3 (つづき)

遺伝子	多型・変異	習慣流産定義	リスク荷重	発表者・年
MDM2	309 G homozygosity	10 週未満	OR 2.164/2.767 (母血液/絨毛)	Fang ら, 09
PAPP-A	allele C homozygosity	≥2 回で子宮奇形, 転座を除く	OR 2.8 (9 週以降の流産)	Suzuki ら, 06
VEGF	-1154 A homozygosity	≥2 回で原因不明	OR 2.7	Coulam ら, 08, Lee ら, 10
Androgen receptor	1733A allele	≥3 回で原因不明	OR 2.12	Karvela ら, 08
Apoprotein E	E4 allele	≥2 回で原因不明	—	Goodman ら, 09
その他				
HO-1	short GT repeat allele	≥3 回で原因不明	OR 0.54	Denschlag ら, 04

PAI : plasminogen activator inhibitor, HLA : human lymphocyte antigen, NOS : nitric oxide synthase, IL : interleukin, CTLA-4 : cytotoxic T lymphocyte antigen-4, TNF- $\alpha$  : tumor necrosis factor- $\alpha$ , STAT3 : signal transducers and activators of transcription3, GST : glutathione S-transferase, MDM : murine double minute, PAPP-A : pregnancy-associated plasma protein-A, VEGF : vascular endothelial growth factor, HO-1 : haem oxygenase-1, APS : antiphospholipid syndrome, OR : odds ratio

\* : a meta-analysis

(文献1を改変)

る他の研究では、この-511C アレルとの関連は確認されなかった<sup>61)</sup>。IL1B エクソン5にある+3594 ないし+3953 塩基多型との関連もイギリス<sup>63)</sup>および白人<sup>64)</sup>で否定されている。IL-1RN の稀なアレルである IL-1RN\*3 はフィンランド女性<sup>65)</sup>で、IL-1RN\*2 はオーストリア女性<sup>66)</sup>で関連が報告されている。

習慣流産女性において、子宮内膜での IL-6 mRNA 発現低下<sup>67)</sup>や、妊娠初期の血中 IL-6 低値と流産との関連<sup>68)</sup>が報告されている。われわれは日本人において、IL-6-634 G アレルを持つ女性では習慣流産リスクが低いことを報告した(2 回以上流産のオッズ比 0.46 ; 3 回以上流産のオッズ比 0.22)<sup>69)</sup>が、-634C/G 多型と IL-6 発現との関係は不明である。白人において、IL-6-174C アレルホモ接合では、-174 G アレルホモ接合に比べて血中 IL-6 レベルが低いことが知られている<sup>70)</sup>。中部ヨーロッパ白人においてこの多型と習慣流産との関連は認められなかった<sup>71)</sup>が、南部ブラジル人では-174C アレルと反復流産との関連が報告された<sup>72)</sup>。日本人<sup>69)</sup>、韓国人<sup>73)</sup>および中国人<sup>74)</sup>にはこの遺伝子多型はなく、IL-6-174 G アレルホモ接合しかない。

最近、cytotoxic T lymphocyte antigen (CTLA)-4 の 49 G アレルホモ接合が、習慣流産リスクであることが中国人で報告された<sup>75)</sup>。CTLA-4 は、抗原特異的アポトーシスや自己反応性 T 細胞の抑制に関与し活性 T 細胞を抑制する。G アレルホモ接合では、mRNA 発現が低下し、T 細胞増殖コントロールが不良になるとされる。米国白人において、CD46 H\*2 アレルホモ接合では習慣流産リスクが高く、Th1 タイプ免疫反応がある女性では関連がより強いことが報告された<sup>76)</sup>。CD46 は補体系のコファクターで単球からの IL-12 産生を調節し、補体依存性細胞障害の抑制や受精現象と関連する。

チュニジア人では TNF- $\alpha$  の -238 A アレルが習慣流産のリスクであることが報告された。TNF- $\alpha$  による NK 細胞の活性が関与していると考えられる<sup>77)</sup>。

Signal transducer and activator of transcription-3 (STAT-3) は IL-6, leukemia inhibitory factor (LIF), IL-11 などの IL-6 ファミリーサイトカインによって活性化される多機能転写因子であり<sup>78)</sup>、マウスおよびラットの着床現象に重要な役割を果たしていると考えられ

ている<sup>79)</sup>。STAT-3 活性を抑制したマウスではプロゲステロン非依存性に脱落膜化の抑制が起こり、これによる着床不全が生じる可能性が報告された<sup>80)</sup>。STAT-3 遺伝子の多型である rs1053004C アレルや CC genotype が習慣流産例に有意に多く、習慣流産との関連性を示唆すると考えられる<sup>81)</sup>。

## 6. 生体内毒素代謝酵素

第Ⅱ相酵素である GST は七つの遺伝子ファミリーからなり、外因性の毒素・化学物質や酸化ストレスから細胞を守る働きがある。この遺伝子を欠損する“null”タイプでは、悪性腫瘍を含めた種々の疾患リスクが高いとされる。われわれは日本人において、GSTM1 null では習慣流産リスクが高いことを報告した（2 回以上流産のオッズ比 2.2 : 3 回以上流産のオッズ比 2.9）<sup>82)</sup>。同様の関連は米国ノースカロライナ州の女性で見つかったが、ニューヨーク州では確認されなかった<sup>83)</sup>。西部ニューヨーク州<sup>84)</sup>やオランダ<sup>85)</sup>でも GSTM1 null と習慣流産との関連は認められなかった。しかし、後者のオランダの研究では、GSTP1 遺伝子多型との関連が見つかっている<sup>85)</sup>。GSTM1 null と子宮内膜症との関連が、白人において報告されている<sup>86)~88)</sup>。

第Ⅰ相酵素である CYP1A1 の\*2A アレルと習慣流産との関連が、南部インド人において報告された<sup>89)</sup>。\*2A アレルでは CYP1A1 酵素活性が高いため、胎児に酸化ストレス障害をきたす病態を著者らは推察している。

Parveen らは北部インド人において第Ⅰ相酵素である CYP1A1 と CYP2D6 の遺伝子多型および第Ⅱ相酵素である GSTP1, GSTM1, GSTT1 遺伝子多型と習慣流産との関連について報告している。習慣流産例において CYP1A1, CYP2D6 遺伝子の wild type genotype が有意に少なく、GSTT1 null genotype は有意に多く認められた。このような第Ⅰ相/第Ⅱ相のバランスが習慣流産の原因の一つとして考えられる<sup>90)</sup>。

CYP1A2 酵素活性が高い女性では、カフェイン摂取量の増加により正常染色体核型胎児の流

産リスクが高くなることが報告されている<sup>91)</sup>。Sata らは、反復流産とカフェイン摂取量およびカフェイン代謝酵素 CYP1A2 遺伝子多型との関連を日本人で調べた（表 4）。毎日のカフェイン摂取量が 0~99 mg/日の群に比較して、100~299 mg/日ではオッズ比 1.3（95% CI 0.7~2.5）、300 mg/日以上では 1.8（0.7~4.6）と反復流産リスクが若干上昇するが有意ではなかった。CYP1A2\*1F（C731A）多型については、C ホモ接合に比較して、CA ヘテロ接合でオッズ比 1.8（95% CI 0.6~5.3）、A ホモ接合では 0.9（0.3~2.7）とリスクに差を認めなかった。しかしながら、この酵素の高活性型である A ホモ接合の女性では、表 4 に示すようにカフェイン摂取量依存性に反復流産リスクが上昇することが判明した。このように、反復流産は遺伝学的要因と生活環境・習慣との交絡によって発症する生活習慣病である可能性が初めて明らかにされた<sup>92)</sup>。

## 7. ホルモン/成長因子

日本人において、性ステロイドホルモン産生酵素 CYP17 の A2 アレル頻度依存性に反復流産リスクが高くなることが報告された<sup>93)</sup>。一方、CYP17 の対立アレル A1 と IUGR との関連も報告されている<sup>15)</sup>。従って、第Ⅴ凝固因子ライデン変異と同じように、CYP17 A2 アレルにはヒト生殖現象において両方向効果（流産しやすい vs 見は大きい）があるために維持されてきたと考えられる。フリーアンドロゲンインデックスの上昇や黄体期中期のプロゲステロン値の低下などの内分泌異常が約 1/4 の習慣流産女性で見つかっている<sup>94)</sup>。PCO リスクが高いこと<sup>95)</sup>からも推察できるように、CYP17 A2 アレルを持つ生殖年齢層の女性では、ホルモンバランス異常をきたしやすいと考えられる。またドイツ人では CYP19 A1 遺伝子の TT genotype を持つ場合、反復流産のリスクが高くなることが報告されている<sup>96)</sup>。

アンドロゲンおよびアンドロゲン受容体が生体細胞の分裂に関与することがラットにおいて示されており<sup>97)</sup>、最近の研究では女性の正常な

表4 習慣流産と対照の CYP1A2\*1F (C731A) 多型と1日当たりの平均カフェイン摂取量の関連

CYP1A2 *1F 多型	カフェイン 摂取量 (mg/日)	習慣流産 (%)	対照 (%)	オッズ比 (95% CI)
CC/CA/AA	0~99	36	44	1.0
	100~299	47	44	1.3 (0.7~2.5)
	≥300	17	12	1.8 (0.7~4.6)
CC/CA (低活性型)	0~99	42	41	1.0
	100~299	45	44	1.0 (0.4~2.5)
	≥300	13	15	1.0 (0.3~3.7)
AA (高活性型)	0~99	25	47	1.0
	100~299	50	44	1.9 (0.6~6.7)
	≥300	25	8	5.2 (1.1~26)

p for trend, 0.03

(文献 92 を改変)

生殖においてアンドロゲン受容体が重要な役割を果たすことが明らかにされている<sup>(98)(99)</sup>。ギリシャ人においてアンドロゲン受容体遺伝子 G1733A の A アレルが習慣流産と強い関連があることが示された<sup>100)</sup>。

オーストリアの習慣流産女性において、癌抑制遺伝子 p53 Pro72 アレル頻度が高いことが報告されている<sup>101)</sup>。著者らは、胎盤絨毛・血管の細胞増殖やアポトーシスの制御に異常をきたすことを推察している。p53 の発現を制御する遺伝子の一つに murine double minute 2 (MDM2) 遺伝子がある<sup>102)</sup>。MDM2 309GG genotype において MDM2 蛋白合成が増加する結果、p53 を介するアポトーシスが抑制されることが判明している<sup>103)(104)</sup>。胎盤トロホプラストの増殖には細胞分裂とアポトーシスのバランスが重要であり、中国人において MDM2 309GG genotype が流産のリスクと関連することが報告されている<sup>105)</sup>。

Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)/IGF-binding protein-4 (IGFBP4) プロテアーゼはメタロプロテアーゼの一種で、血中 PAPP-A レベルの低下は IUGR、流産や染色体異常などと関連することが報告されている。われわれは最近、PAPP-A 3671C アレルホ

モ接合と反復流産(妊娠9週以降の流産)との関連を見つけた<sup>106)</sup>。

Vascular endothelial growth factor (VEGF) は着床および妊娠維持に重要な役割を果たしているが、VEGF-1154AA genotype では習慣流産例が有意に多かったという報告がある。VEGF-1154AA genotype では VEGF 産生が低下し、血管新生やトロホプラストの侵入に異常をきたすためであると推察される<sup>107)(108)</sup>。

Apo E は脂質代謝にかかわる蛋白であり、Apo E 遺伝子の E4 allele を持つ場合、コレステロール値の上昇を生じ動脈硬化、血栓発症のリスクが上昇するという報告がある。Apo E4 allele は胎盤血管内の血栓増加や胎盤血流の低下を介して習慣流産のリスクを増加させると考えられる<sup>109)</sup>。

## 8. その他

オーストリアの白人女性において、ヘムオキシゲナーゼ (HO)-1 遺伝子のマイクロサテライト多型 (short GT repeat) と習慣流産との関連が報告されている<sup>110)</sup>。HO-1 は、ストレス反応蛋白で抗酸化防御機構や血管拡張に関係する。この short GT repeat は、心血管病に対して抵抗性があるとされる。

## おわりに

近年、数多くの習慣流産リスクにかかわる遺伝学的多型が明らかになった。しかし、遺伝学的因子がわかっただけでは、新しい予防・治療方法の開発にすぐにはつながらない。また、そのリスク荷重はせいぜいオッズ比2~3程度である。習慣流産は多因子疾患であり、また生活習慣病である可能性が示された。

## 文 献

- 1) Yamada H, Sata F, Saijo Y, et al : Genetic factors in fetal growth restriction and miscarriage. *Semin Thromb Hemost*, **31** : 334-345, 2005.
- 2) Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, et al : Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med*, **340** : 9-13, 1999.
- 3) Kupferminc MJ, Many A, Bar-Am A, et al : Ascher-Landsberg J. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. *BJOG*, **109** : 1373-1376, 2002.
- 4) Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D, et al : Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Haematologica*, **86** : 428-431, 2001.
- 5) Said JM, Higgins JR, Moses EK, et al : Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol*, **115** : 5-13, 2010.
- 6) Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al : Factor V Leiden, C>T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia. *Thromb Haemost*, **77** : 1052-1054, 1997.
- 7) Sohda S, Arinami T, Hamada H, et al : Methylene-tetrahydrofolate reductase polymorphism and pre-eclampsia. *J Med Genet*, **34** : 525-526, 1997.
- 8) Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al : A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*, **88** : 3698-3703, 1996.
- 9) Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, et al : A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood*, **90** : 1747-1750, 1997.
- 10) Lindqvist PG, Svensson PJ, Dahlback B, et al : Factor V Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss—a possible evolutionary selection mechanism. *Thromb Haemost*, **79** : 69-73, 1998.
- 11) Gopel W, Ludwig M, Junge AK, et al : Selection pressure for the factor-V-Leiden mutation and embryo implantation. *Lancet*, **358** : 1238-1239, 2001.
- 12) Casano-Sancho P, Lopez-Bermejo A, Fernandez-Real JM, et al : The tumour necrosis factor (TNF)-alpha-308GA promoter polymorphism is related to prenatal growth and postnatal insulin resistance. *Clin Endocrinol*, **64** : 129-135, 2006.
- 13) Robinson R, Hsu CD, Chesebro AL, et al : A single-nucleotide polymorphism (670) of the maternal Fas gene is associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*, **201** : 620.e1-4, 2009.
- 14) Wang X, Zuckerman B, Pearson C, et al : Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA*, **287** : 195-202, 2002.
- 15) Yamada H, Sata F, Kato EH, et al : polymorphism in the CYP17 gene and intrauterine fetal growth restriction. *Mol Hum Reprod*, **10** : 49-53, 2004.
- 16) Arends N, Johnston L, Hokken-Koelega A, et al : Polymorphism in the IGF-1 gene : clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab*, **87** : 2720-2724, 2002.
- 17) Vaessen N, Janssen JA, Heutink P, et al : Association between genetic variation in the gene for insulin-like growth factor-I and low birthweight. *Lancet*, **359** : 1036-1037, 2002.
- 18) Vaessen N, Heutink P, Janssen JA, et al : A polymorphism in the gene for IGF-1 : functional properties and risk for type 2 diabetes and myocardial infarction. *Diabetes*, **50** : 637-642, 2001.
- 19) Barker DJP : Fetal programming and public health. (ed : O'Brien PMS, et al). *Fetal programming : Influences on development and disease in later life*. pp3-11, UK, RCOG Press, London, 1999.
- 20) Furness DL, Fenech MF, Khong YT, et al : One-carbon metabolism enzyme polymorphisms and uteroplacental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*, **199** : 276.e1-8, 2008.
- 21) Wang L, Wang X, Laird N, et al : Polymorphism in maternal LRP8 gene is associated with fetal growth. *Am J Hum Genet*, **78** : 770-777, 2006.
- 22) Gremlich S, Nguyen D, Reymondin D, et al : Fetal MMP2/MMP9 polymorphisms and intrauterine

- growth restriction risk. *J Reprod Immunol*, **74** : 143-151, 2007.
- 23) Zhang XQ, Varner M, Dizon-Townson D, et al : A molecular variant of angiotensinogen is associated with idiopathic intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*, **101** : 237-242, 2003.
- 24) Rotimi C, Cooper R, Ogunbiyi O, et al : Hypertension, serum angiotensinogen, and molecular variants of the angiotensinogen gene among Nigerians. *Circulation*, **95** : 2348-2350, 1997.
- 25) Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, et al : A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet*, **4** : 59-61, 1993.
- 26) Kobashi G, Hata A, Shido K, et al : Association of a variant of the angiotensinogen gene with pure type of hypertension in pregnancy in the Japanese : implication of a racial difference and significance of an age factor. *Am J Med Genet*, **86** : 232-236, 1999.
- 27) Morgan T, Craven C, Nelson L, et al : Angiotensinogen T235 expression is elevated in decidual spiral arteries. *J Clin Invest*, **100** : 1406-1415, 1997.
- 28) Morgan T, Craven C, Lalouel JM, et al : Angiotensinogen Thr235 variant is associated with abnormal physiologic change of the uterine spiral arteries in first-trimester decidua. *Am J Obstet Gynecol*, **180** : 95-102, 1999.
- 29) Tower C, Chappell S, Acharya M, et al : Altered transmission of maternal angiotensin II receptor haplotypes in fetal growth restriction. *Hum Mutat*, **27** : 138-144, 2006.
- 30) Salas SP, Rosso P, Espinoza R, et al : Maternal plasma volume expansion and hormonal changes in women with idiopathic fetal growth retardation. *Obstet Gynecol*, **81** : 1029-1033, 1993.
- 31) Feigelson HS, Shames LS, Pike MC, et al : Cytochrome P450c17 $\alpha$  gene (*CYP17*) polymorphism is associated with serum oestrogen and progesterone concentration. *Cancer Res*, **58** : 585-587, 1998.
- 32) Haiman CA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al : The relationship between a polymorphism in *CYP17* with plasma hormone levels and breast cancer. *Cancer Res*, **59** : 1015-1020, 1999.
- 33) Gorai I, Tanaka K, Inada M, et al : Estrogen-metabolizing gene polymorphisms, but not estrogen receptor-alpha gene polymorphisms, are associated with the onset of menarche in healthy postmenopausal Japanese women. *J Clin Endocrinol Metab*, **88** : 799-803, 2003.
- 34) Bergman-Jungstrom M, Gentile M, Lundin AC, et al : Association between *CYP17* gene polymorphism and risk of breast cancer in young women. *Int J Cancer*, **84** : 350-353, 1999.
- 35) Spurdle AB, Hopper JL, Dite GS, et al : *CYP17* promoter polymorphism and breast cancer in Australian women under age forty years. *J Natl Cancer Inst*, **92** : 1674-1681, 2000.
- 36) Carey AH, Waterworth D, Patel K, et al : Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene *CYP17*. *Hum Mol Genet*, **3** : 1873-1876, 1994.
- 37) Sata F, Yamada H, Suzuki K, et al : Maternal functional catechol-O-methyltransferase polymorphism and fetal growth restriction. *Pharmacogenetics*, 2006 (in press).
- 38) Rey E, Kahn SR, David M, et al : Thrombophilic disorders and fetal loss : a meta-analysis. *Lancet*, **361** : 901-908, 2003.
- 39) Franchi F, Biguzzi E, Cetin I, et al : Mutations in the thrombomodulin and endothelial protein C receptor genes in women with late fetal loss. *Br J Haematol*, **114** : 641-646, 2001.
- 40) Gu JM, Crawley JT, Ferrell G, et al : Disruption of the endothelial cell protein C receptor gene in mice causes placental thrombosis and early embryonic lethality. *J Biol Chem*, **277** : 43335-43343, 2002.
- 41) Callejon G, Mayor-Olea A, Jimenez AJ, et al : Genotypes of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene as a cause of human spontaneous embryo loss. *Hum Reprod*, **22** : 3249-3254, 2007.
- 42) Ober C, Aldrich CL, Chervoneva I, et al : Variation in the HLA-G promoter region influences miscarriage rates. *Am J Hum Genet*, **72** : 1425-1435, 2003.
- 43) Afman LA, Van Der Put NM, Thomas CM, et al : Reduced vitamin B12 binding by transcobalamin II increases the risk of neural tube defects. *Q J Med*, **94** : 159-166, 2001.
- 44) Namour F, Guy M, Aimone-Gastin I, et al : Isoelectrofocusing phenotype and relative concentration of transcobalamin II isoproteins related to the codon 259 Arg/Pro polymorphism. *Biochem Biophys Res Commun*, **251** : 769-774, 1998.
- 45) Zetterberg H, Regland B, Palmer M, et al : The transcobalamin codon 259 polymorphism influences the risk of human spontaneous abortion. *Hum Reprod*, **17** : 3033-3036, 2002.
- 46) Parle-McDermott A, Pangilinan F, Mills JL, et al : A polymorphism in the MTHFD1 gene increases a mother's risk of having an unexplained second

- trimester pregnancy loss. *Mol Hum Reprod*, **11** : 477-480, 2005.
- 47) Parle-McDermott A, Mills JL, Kirke PN, et al : MTHFD1 R653Q polymorphism is a maternal genetic risk factor for severe abruptio placentae. *Am J Med Genet A*, **132** : 365-368, 2005.
  - 48) Brody LC, Conley M, Cox C, et al : A polymorphism, R653Q, in the trifunctional enzyme methylenetetrahydrofolate dehydrogenase/methylenetetrahydrofolate cyclohydrolase/formyltetrahydrofolate synthetase is a maternal genetic risk factor for neural tube defects : report of the Birth Defects Research Group. *Am J Hum Genet*, **71** : 1207-1215, 2002.
  - 49) Dossenbach-Glaninger A, van Trotsenburg M, Helmer H, et al : Association of the protein Z intron F G97A gene polymorphism with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*, **90** : 1155-1160, 2008.
  - 50) Dossenbach-Glaninger A, van Trotsenburg M, Dossenbach M, et al : Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism : impaired fibrinolysis and early pregnancy loss. *Clin Chem*, **49** : 1081-1086, 2003.
  - 51) Coulam CB, Wallis D, Weinstein J, et al : Comparison of thrombophilic gene mutations among patients experiencing recurrent miscarriage and deep vein thrombosis. *Am J Reprod Immunol*, **60** : 426-431, 2008.
  - 52) Pfeiffer KA, Fimmers R, Engels G, et al : The HLA-G genotype is potentially associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Mol Hum Reprod*, **7** : 373-378, 2001.
  - 53) Rebmann V, Passler M, Erhard J, et al : Monitoring of soluble HLA class I size variants after liver transplantation. *Hum Immunol*, **60** : 424-429, 1999.
  - 54) Rebmann V, van der Ven K, Passler M, et al : Association of soluble HLA-G plasma levels with HLA-G alleles. *Tissue Antigens*, **57** : 15-21, 2001.
  - 55) Aldrich CL, Stephenson MD, Karrison T, et al : HLA-G genotypes and pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod*, **7** : 1167-1172, 2001.
  - 56) Tripathi P, Naik S, Agrawal S : HLA-E and immunobiology of pregnancy. *Tissue Antigens*, **67** : 207-213, 2006.
  - 57) Wang S, Zhao YR, Jiao YL, et al : Increased activating killer immunoglobulin receptor genes and decreased specific HLA-C alleles in couples with recurrent spontaneous abortion. *Biochem Biophys Res Commun*, **360** : 696-701, 2007.
  - 58) Tsukada T, Yokoyama K, Arai T, et al : Evidence of association of the eNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans. *Biochem Biophys Res Commun*, **245** : 190-193, 1998.
  - 59) Tempfer C, Unfried G, Zeillinger R, et al : Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, **16** : 1644-1647, 2001.
  - 60) Kobashi G, Yamada H, Ohta K, et al : Endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) variant and hypertension in pregnancy. *Am J Med Genet*, **103** : 241-244, 2001.
  - 61) Hefler LA, Tempfer CB, Bashford MT, et al : Polymorphisms of the angiotensinogen gene, the endothelial nitric oxide synthase gene, and the interleukin-1beta gene promoter in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod*, **8** : 95-100, 2002.
  - 62) Wang ZC, Yunis EJ, De los Santos MJ, et al : T helper 1-type immunity to trophoblast antigens in women with a history of recurrent pregnancy loss is associated with polymorphism of the IL1B promoter region. *Genes Immun*, **3** : 38-42, 2002.
  - 63) Reid JG, Simpson NA, Walker RG, et al : The carriage of pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*, **45** : 35-40, 2001.
  - 64) Hefler LA, Tempfer CB, Unfried G, et al : A polymorphism of the interleukin-1beta gene and idiopathic recurrent miscarriage. *Fertil Steril*, **76** : 377-379, 2001.
  - 65) Karhukorpi J, Laitinen T, Kivela H, et al : IL-1 receptor antagonist gene polymorphism in recurrent spontaneous abortion. *J Reprod Immunol*, **58** : 61-67, 2003.
  - 66) Unfried G, Tempfer C, Schneeberger C, et al : Interleukin 1 receptor antagonist polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Fertil Steril*, **75** : 683-687, 2001.
  - 67) Wolff MV, Thaler CJ, Strowitzki T, et al : Regulated expression of cytokines in human endometrium throughout the menstrual cycle : dysregulation in habitual abortion. *Mol Hum Reprod*, **6** : 627-634, 2000.
  - 68) Makhseed M, Raghupathy R, Azizieh F, et al : Circulating cytokines and CD30 in normal human pregnancy and recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod*, **15** : 2011-2017, 2000.
  - 69) Saijo Y, Sata F, Yamada H, et al : Single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the interleukin-6 gene and the risk of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*, **81** : 374-



- 378, 2004.
- 70) Fishman D, Faulds G, Jeffery R, et al : The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest*, **102** : 1369-1376, 1998.
- 71) Unfried G, Bocskor S, Endler G, et al : A polymorphism of the interleukin-6 gene promoter and idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, **18** : 267-270, 2003.
- 72) von Linsingen R, Bompeix EP, Bicalho Mda G : A case-control study in IL6 and TGFB1 gene polymorphisms and recurrent spontaneous abortion in southern Brazilian patients. *Am J Reprod Immunol*, **53** : 94-99, 2005.
- 73) Lim CS, Zheng S, Kim YS, et al : The -174 G to C polymorphism of interleukin-6 gene is very rare in Koreans. *Cytokine*, **19** : 52-54, 2002.
- 74) Zhai R, Liu G, Yang C, et al : The G to C polymorphism at -174 of the interleukin-6 gene is rare in a Southern Chinese population. *Pharmacogenetics*, **11** : 699-701, 2001.
- 75) Wang X, Lin Q, Ma Z, et al : Association of the A/G polymorphism at position 49 in exon 1 of CTLA-4 with the susceptibility to unexplained recurrent spontaneous abortion in the Chinese population. *Am J Reprod Immunol*, **53** : 100-105, 2005.
- 76) Wang ZC, Hill JA, Yunis EJ, et al : Maternal CD46H\*2 and IL1B-511\*1 homozygosity in T helper 1-type immunity to trophoblast antigens in recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod*, **21** : 818-822, 2006.
- 77) Zammiti W, Mtraoui N, Khairi H, et al : Associations between tumor necrosis factor-alpha and lymphotozin-alpha polymorphisms and idiopathic recurrent miscarriage. *Reproduction*, **135** : 397-403, 2008.
- 78) Reich NC, Liu L : Tracking STAT nuclear traffic. *Nat Rev Immunol*, **6** : 602-612, 2006.
- 79) Cheng JG, Chen JR, Hernandez L, et al : Dual control of LIF expression and LIF receptor function regulate Stat3 activation at the onset of uterine receptivity and embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci USA*, **98** : 8680-8685, 2001.
- 80) Nakamura H, Kimura T, Koyama S, et al : Mouse model of human infertility : transient and local inhibition of endometrial STAT-3 activation results in implantation failure. *FEBS Lett*, **580** : 2717-2722, 2006.
- 81) Finan RR, Mustafa FE, Al-Zaman I, et al : STAT3 polymorphisms linked with idiopathic recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol*, **63** : 22-27, 2010.
- 82) Sata F, Yamada H, Kondo T, et al : Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod*, **9** : 165-169, 2003.
- 83) Hirvonen A, Taylor JA, Wilcox A, et al : Xenobiotic metabolism genes and the risk of recurrent spontaneous abortion. *Epidemiology*, **7** : 206-208, 1996.
- 84) Mendola P, Moysich KB, Freudenheim JL, et al : Risk of recurrent spontaneous abortion, cigarette smoking, and genetic polymorphisms in NAT2 and GSTM1. *Epidemiology*, **9** : 666-668, 1998.
- 85) Zusterzeel PL, Nelen WL, Roelofs HM, et al : Polymorphisms in biotransformation enzymes and the risk for recurrent early pregnancy loss. *Mol Hum Reprod*, **6** : 474-478, 2000.
- 86) Baranova VS, Ivaschenko T, Bakay B, et al : Proportion of the GSTM1 0/0 genotype in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and some multifactorial diseases. *Hum Genet*, **97** : 516-520, 1996.
- 87) Baranova H, Bothorishvilli R, Canis M, et al : Glutathione S-transferase M1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis in a French population. *Mol Hum Reprod*, **3** : 775-780, 1997.
- 88) Baranova H, Canis M, Ivaschenko T, et al : Possible involvement of arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis. *Mol Hum Reprod*, **5** : 636-641, 1999.
- 89) Suryanarayana V, Deenadayal M, Singh L : Association of CYP1A1 gene polymorphism with recurrent pregnancy loss in the South Indian population. *Hum Reprod*, **19** : 2648-2652, 2004.
- 90) Parveen F, Faridi RM, Das V, et al : Genetic association of phase I and phase II detoxification genes with recurrent miscarriages among North Indian women. *Mol Hum Reprod*, **16** : 207-214, 2010.
- 91) Signorello LB, Nordmark A, Granath F, et al : Caffeine metabolism and the risk of spontaneous abortion of normal karyotype fetuses. *Obstet Gynecol*, **98** : 1059-1066, 2001.
- 92) Sata F, Yamada H, Suzuki K, et al : Caffeine intake, CYP1A2 polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod*, **11** : 357-360, 2005.
- 93) Sata F, Yamada H, Yamada A, et al : A polymor-

- phism in the *CYP17* gene relates to the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod*, **9** : 725-728, 2003.
- 94) Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, et al : Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG*, **107** : 1471-1479, 2000.
- 95) Carey AH, Waterworth D, Patel K, et al : Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene *CYP17*. *Hum Mol Genet*, **3** : 1873-1876, 1994.
- 96) Cupisti S, Fasching PA, Ekici AB, et al : Polymorphisms in estrogen metabolism and estrogen pathway genes and the risk of miscarriage. *Arch Gynecol Obstet*, **280** : 395-400, 2009.
- 97) Weihua Z, Ekman J, Almkvist A, et al : Involvement of androgen receptor in 17beta-estradiol-induced cell proliferation in rat uterus. *Biol Reprod*, **67** : 616-623, 2002.
- 98) Shiina H, Matsumoto T, Sato T, et al : Premature ovarian failure in androgen receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, **103** : 224-229, 2006.
- 99) Walters KA, Allan CM, Jimenez M, et al : Female mice haploinsufficient for an inactivated androgen receptor (AR) exhibit age-dependent defects that resemble the AR null phenotype of dysfunctional late follicle development, ovulation, and fertility. *Endocrinology*, **148** : 3674-3684, 2007.
- 100) Karvela M, Stefanakis N, Papadopoulou S, et al : Evidence for association of the G1733A polymorphism of the androgen receptor gene with recurrent spontaneous abortions. *Fertil Steril*, **90** : e9-12, 2010.
- 101) Pietrowski D, Bettendorf H, Riener EK, et al : Recurrent pregnancy failure is associated with a polymorphism in the p53 tumour suppressor gene. *Hum Reprod*, **20** : 848-851, 2005.
- 102) Jones SN, Hancock AR, Vogel H, et al : Overexpression of *Mdm2* in mice reveals a p53-independent role for *Mdm2* in tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, **95** : 15608-15612, 1998.
- 103) Bond GL, Hu W, Bond EE, et al : A single nucleotide polymorphism in the *MDM2* promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumor formation in humans. *Cell*, **119** : 591-602, 2004.
- 104) Hong Y, Miao X, Zang X, et al : The role of p53 and *MDM2* polymorphisms in the risk of esophageal cell carcinoma. *Cancer Res*, **65** : 9582-9587, 2005.
- 105) Fang Y, Kong B, Yang Q, et al : *MDM2* 309 polymorphism is associated with missed abortion. *Hum Reprod*, **24** : 1346-1349, 2009.
- 106) Suzuki K, Sata F, Yamada H, et al : Pregnancy-associated plasma protein-A polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*, **70** : 99-108, 2006.
- 107) Coulam CB, Jeyendran RS : Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*, **59** : 301-305, 2008.
- 108) Lee HH, Hong SH, Shin SJ, et al : Association study of vascular endothelial growth factor polymorphisms with the risk of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril*, **93** : 1244-1247, 2010.
- 109) Goodman C, Goodman CS, Hur J, et al : The association of Apoptin E polymorphisms with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*, **61** : 34-38, 2009.
- 110) Denschlag D, Marculescu R, Unfried G, et al : The size of a microsatellite polymorphism of the haem oxygenase 1 gene is associated with idiopathic recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod*, **10** : 211-214, 2004.

## 抗フォスファチジルエタノールアミン(PE)抗体、 抗第Ⅻ因子抗体

—カリクレイン-キニン系の破綻と流産

Anti-phosphatidylethanolamine antibodies and anti-factor XII antibodies

—Disruption of kallikrein-kinin system and pregnancy loss



杉 俊隆

Toshitaka Sugi

杉ウイメンズクリニック不育症研究所

◎近年、キニンノーゲン依存性抗フォスファチジルエタノールアミン(PE)抗体や、第Ⅻ因子活性低下と不育症(妊娠初期流産、子宮内胎児死亡、妊娠高血圧症候群など)との関係が報告されており、著者らはカリクレイン-キニンノーゲン-キニン線溶系の破綻が流産を引き起こすという新しい不育症の病態を提唱している。キニンノーゲンと第Ⅻ因子はカリクレイン-キニン系の主要蛋白であり、どちらも血小板上のGP1b-IX-Vという同じレセプターと競合し、血小板凝集を抑制するなど似た役割をもっている。第Ⅻ因子活性低下と抗PE抗体を合わせもつ不育症患者も多く、どちらも同様の機序で流産を引き起こしている可能性がある。本稿ではカリクレイン-キニン系、接触因子と生殖の関係について最近の知見を紹介する。



Key Word : 不育症, 流産, キニンノーゲン, 抗リン脂質抗体

近年、抗リン脂質抗体と不育症(習慣流産、子宮内胎児死亡など)、血栓症との関係が報告され、抗リン脂質抗体は後天的な血栓症素因としてはもつとも重要なもののひとつであると位置づけられるようになり、抗リン脂質抗体症候群として注目を浴びるようになった。

病原性のある抗リン脂質抗体の多くは、実はリン脂質そのものを認識する抗体ではなく、リン脂質に結合する血漿蛋白に対する抗体であるということがわかってきた<sup>1)</sup>。もっともよく検討された抗原は $\beta_2$ -glycoprotein I ( $\beta_2$ -GP I)やプロトロンビンである。これらは抗カルジオリン(CL)抗体やループスアンチコアグラント(LA)など、電気的陰性のリン脂質に対する抗体の対応抗原である。

その後、著者は中性のリン脂質であるフォスファチジルエタノールアミン(phosphatidylethanolamine: PE)に対する抗体の事実上の抗原がキニ

ノーゲンであることを世界ではじめて同定し報告した<sup>2)</sup>。このように、抗リン脂質抗体といってもその目標抗原はさまざまであり、それぞれの病原性およびその病態は異なると考えられる。ちなみに、梅毒患者のもつ抗CL抗体はリン脂質そのものを認識する本当の抗リン脂質抗体であり、血栓や流産の原因にはならない(図1)。

### 抗フォスファチジルエタノールアミン(PE)抗体(抗キニンノーゲン抗体)

抗リン脂質抗体は歴史的にCLを抗原とする梅毒血清反応陽性として発見されたため、抗CL抗体がもつとも有名である。しかし、実際には細胞膜リン脂質の構成成分にCLは存在しない、cardio(心臓の)-lipin(脂質)という名前のとおり、CLは心臓に豊富に存在し、有核細胞ではミトコンドリアの内側にのみ存在する。細胞膜の構成成分とし

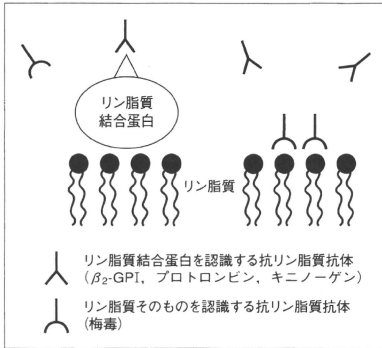


図 1 抗リン脂質抗体の目標抗原

LDC27	LDCNAEVVVVWWEKKIYPTVNCQPLGM
CNA13	CNAEVVVVWWEKK
IYP12	IYPTVNCQPLGM

図 2 キニノーゲンの認識部位

に関しては患者群と正常対照群で陽性率に差を認めなかったが、抗 PE 抗体は IgG が 20.1%、IgM が 12.2%、IgA が 1.4% の陽性率であり、正常対照群と比較して統計学的に有意 ( $p=0.0002$ ) であった<sup>4)</sup>。このことから、反復初期流産患者者にもっとも多くみられる抗リン脂質抗体は抗 PE 抗体であるという結論に達した。

このことは著者らが 1999 年に発表し、2000 年になってフランスの Gris らによって同様の結果が報告された<sup>5)</sup>。また 2004 年に、日本の多施設研究でも確認された<sup>6)</sup>。さらに、不育症患者のもつ PE 結合蛋白依存性抗 PE 抗体の 90.5% はキニノーゲンを認識することが明らかになった<sup>4)</sup>。また、抗 PE 抗体と流産だけでなく、抗 PE 抗体と血栓症との関係も報告されている。

著者らは、抗 PE 抗体がキニノーゲンのどの部位を認識しているのか、合成ペプチドを用いて epitope mapping を行ったところ、約 70% の抗 PE 抗体は、キニノーゲン、ドメイン 3 の Leu331-Met357(LDC27) を認識することが明らかになった。さらに、LDC27 を 2 つに分け、Cys333-Lys345 (CNA13) と Ile346-Met357 (IYP12) を用いて検討したところ、Cys333-Lys345 (CNA13) のみを認識した<sup>7)</sup> (図 2)。この部位はキニノーゲンが血小板に結合し、血小板活性化を抑制している部位と一致する。したがって、抗 PE 抗体が結合することによりキニノーゲンの抗血小板活性が阻害されると考えられ、抗 PE 抗体の血小板を介した病原性を強く示唆している。

抗 PE 抗体がキニノーゲンを認識することにより、その血小板活性化を抑制する作用を阻害し、血栓の原因となりうるかに関して、著者らは *in vitro* の検討を行った<sup>8)</sup>。キニノーゲンを認識する抗 PE 抗体 IgG と、対照としてキニノーゲンを認識しない抗 PE 抗体 IgG を resting 血小板に加え、トロンビンで刺激したところ、キニノーゲンを認

での陰性荷電リン脂質はホスファチジルセリン (PS) とファオスファチジルイノシトールであるが、比較的少ない。むしろ中性荷電リン脂質が主要な細胞膜の構成成分であり、PE やホスファチジルコリン、スフィンゴミエリンがある。そこで著者はとくに PE に対する抗体に注目してきた。

1992 年に、抗 CL 抗体が実は CL そのものではなく、CL に結合した  $\beta_2$ -GPI を認識するということが解明された。それに次いで、1995 年に著者は抗 PE 抗体が PE そのものではなく、PE に結合したキニノーゲンを認識することを世界ではじめて発見した<sup>2)</sup>。この知見に基づいて著者は抗 PE 抗体を測定する ELISA 法を開発し、いまでは SRL 社に検査を依頼すれば、日本中の病院で測定が可能である。この測定法で、不育症患者における抗 PE 抗体を測定したところ、不育症における抗 PE 抗体の重要性が浮かび上がってきたのである。

抗 CL 抗体や LA に特徴的なのは妊娠中期以降の子宮内胎児死亡である<sup>3)</sup>。しかし、臨床で一番多くみられるのは妊娠初期流産を繰り返す不育症であり、そのような患者に対して抗 CL 抗体や LA を検査しても陽性にできることは期待するほどは多くない。著者らは、妊娠 10 週未満の流産を繰り返す反復初期流産患者 139 人に対して抗リン脂質抗体のスクリーニングを施行したところ、陰性荷電リン脂質を認識する抗 CL 抗体、抗 PS 抗体、LA