

令和7年11月25日

各報道機関 御中

国立大学法人山梨大学

ネオセルフ抗体陽性の不妊症女性への抗血小板・抗凝固治療が 妊娠帰結の改善に関連することを発見

山梨大学大学院総合研究部医学域の小野洋輔臨床助教、大木麻喜助教、吉野修教授、医療法人溪仁会手稲溪仁会病院不育症センターの山田秀人センター長らの研究グループは、体外受精・胚移植（ART）を受ける不妊症患者において、ネオセルフ抗体（抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体）を測定し、低用量アスピリンによる抗血小板療法やヘパリンによる抗凝固治療を行った抗体陽性の患者では、妊娠率や生児獲得率が上がることを発見しました。本研究成果は 2025 年 11 月 24 日に国際学術誌 *Frontiers in Immunology* にオンライン掲載されました。

1. 発表のポイント

- ・ネオセルフ抗体(抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体)陽性の不妊症患者では、抗体陰性者に比べて胚移植あたりの着床率や妊娠率が低い傾向にあった。
- ・ネオセルフ抗体陽性患者に低用量アスピリンや未分画ヘパリンの治療をした場合、臨床妊娠率および生児獲得率が高かった。
- ・ネオセルフ抗体陽性患者の子宮内膜にはネオセルフ抗原(β 2GPI/HLA-DR)が存在しており、ネオセルフ抗体が着床の異常に関与している可能性がある。

2. 研究の背景

少子化が加速する本邦において不妊症に対する治療法の向上は必須課題です。とくに ART 治療を受ける不妊患者の中で良好な受精卵を繰り返し子宮内膜に移植しても妊娠が成立しない難治性不妊は、反復着床不全と呼ばれています。反復着床不全に対する治療法の開

発は急務ですが、有効な治療法が定まっていません。

ネオセルフ抗体（抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体）は、神戸大学と大阪大学の共同研究によって、血栓症や流産、妊婦の生命を脅かす妊娠高血圧症候群などの病気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たな自己抗体として 2015 年に発見されました。研究グループによって、ネオセルフ抗体は流産を繰り返す不育症や習慣流産、妊娠高血圧症候群および胎児発育不全の原因であることが示されています。先行研究として、我々は ART 治療を受ける不妊症患者の 15.5%、反復着床不全患者（胚移植を 3 回以上施行しても妊娠が成立しない場合と定義）の 28.9%でネオセルフ抗体が陽性であることを報告していました。しかしながら、抗体陽性者のその後の妊娠予後や治療法についてはいまだ不明でした。今回の研究では、抗体陽性の ART 患者の妊娠帰結やどのような治療が妊娠率の向上と関係しているかについて調べました。

3. 研究の内容

本研究は、2020 年 7 月から 2023 年 7 月に山梨大学医学部附属病院および手稲溪仁会病院で ART を予定した不妊女性 153 人を対象に、血液中のネオセルフ抗体を測定し、陽性群と陰性群に分けて妊娠成績を比較しました。抗体陽性 30 人（延べ 69 回の胚移植）と抗体陰性 123 人（延べ 211 回の胚移植）が解析の対象となりました。抗体陽性群では、反復着床不全患者の割合が 26.7%で、抗体陰性の 11.4%よりも割合が高く、先行研究の結果と一致していました。また、抗体陽性群において、胚移植 1 回あたりの臨床妊娠率は、30.4%と抗体陰性群の 43.6%よりも低い傾向にありました。さらに移植胚 1 個あたりの着床率は 26.3%と、陰性群の 39.0%よりも低下を認めました（図 1）。生児獲得率や流産率に関しては、両群で差を認めませんでした。

(図1) 妊娠成績	ネオセルフ抗体陽性 (30人, 延べ69回の胚移植)	ネオセルフ抗体陰性群 (123人, 延べ211回の胚移植)	p 値
胚移植1回あたりの臨床妊娠率 [†]	30.4% (21/69)	43.6% (92/211)	0.053
単一胚移植あたりの着床率 [†]	31.0% (18/58)	44.6% (83/186)	0.067
胚1個あたりの着床率	26.3% (21/80)	39.0% (92/236)	0.04
胚移植1回あたりの生化学的妊娠率	13.4% (9/69)	8.1% (17/211)	0.317
胚移植1回あたりの生児獲得率	24.6% (17/69)	34.1% (72/211)	0.214
臨床妊娠1回あたりの流産率	19.0% (4/21)	21.7% (20/92)	0.981
単一胚移植周期では、着床率は移植あたりの臨床妊娠率と同一となるため、重複を避ける目的で単一胚移植あたりの着床率のみを示した。			

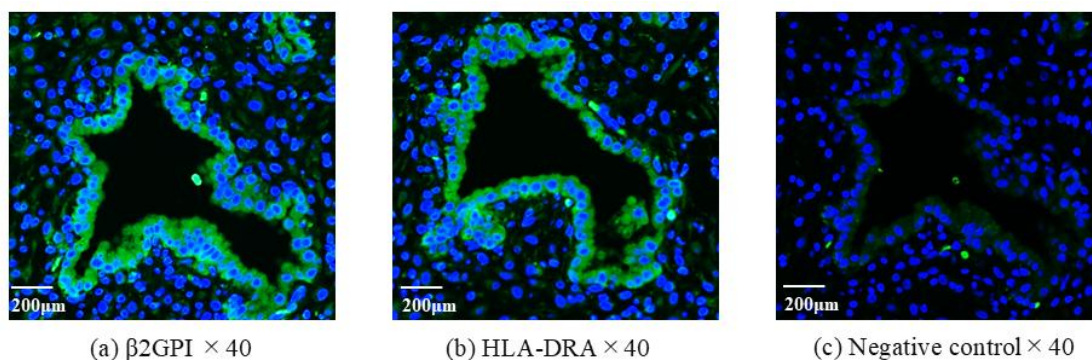
治療効果については、抗体陽性患者において、低用量アスピリンや未分画ヘパリンによる抗凝固治療を行った症例では、これらの治療をしなかった症例と比較して胚移植 1 回あたりの臨床妊娠率が 42.9%、生児獲得率が 37.1%で、抗体陰性群のそれぞれ 17.6%、11.8%に比べて、ともに有意に高いことがわかりました（図 2）。さらに、低用量アスピリンや未分画ヘパリン治療と臨床妊娠率との関連を調べるために多変量解析を行うと、これらの治療を行っていた抗体陽性患者では、妊娠率が 3.3 倍高く治療効果が認められました（図 3）。

(図2) ネオセルフ抗体陽性30人の治療別妊娠成績	LDA/UFH 療法 あり (21人, 延べ35回の胚移植)	LDA/UFH 療法 なし (22人, 延べ34回の胚移植)	p 値
胚移植1回あたりの臨床妊娠率	42.9% (15/35)	17.6% (6/34)	0.044
単一胚移植1回あたりの着床率	44.4% (12/27)	19.4% (6/31)	0.076
胚1個あたりの着床率	34.9% (15/43)	16.2% (6/37)	0.102
胚移植1回あたりの生化学的妊娠率	11.4% (4/35)	5.9% (2/34)	0.092
胚移植1回あたりの生児獲得率	37.1% (13/35)	11.8% (4/34)	0.03
臨床妊娠1回あたりの流産率	13.3% (2/15)	33.3% (2/6)	0.544
LDA ; low dose aspirin (低用量アスピリン),			
UFH; unfractionated heparin(未分画ヘパリン)			

(図3) 臨床妊娠に関連する背景因子についての 多変量解析 (ロジスティック回帰分析)	オッズ比 (95% 信頼区間)	p 値
年齢*	0.80 (0.130-0.76)	0.009
Body mass index *	0.97 (0.41-1.84)	0.721
反復着床不全の既往	0.35 (0.09-1.20)	0.094
LDA/UFHの使用	3.34 (1.02-12.3)	0.047
*年齢は5歳増加、BMIは5 kg/m ² 増加あたりのオッズ比として表示。		
LDA ; low dose aspirin (低用量アスピリン)		
UFH; unfractionated heparin(未分画ヘパリン)		

また、ネオセルフ抗体の標的となるネオセルフ抗原が子宮内膜に存在するかを調べるために、抗体陽性患者の子宮内膜組織において、蛍光免疫染色を行うと β 2GPI と HLA-DR が、特に上皮細胞上に協調して発現していました（図 4）。基礎研究のデータからネオセルフ抗体は、血栓形成に関与したり、細胞障害性を持つとの報告があり、これらを含めて考えるとネオセルフ抗体は子宮内膜に何らかの形で作用する可能性が示唆されるため、そのメカニズムについて今後さらに検討が必要です。

(図 4) 蛍光免疫組織学的染色



ネオセルフ抗体陽性の反復着床不全患者の子宮内膜組織

4. 今後の展開

本研究の結果から、ネオセルフ抗体の測定が、着床不全患者の治療成績の向上に繋がる可能性が示唆されました。一方で今回の研究は観察研究の結果であり、抗体陽性と治療効果の因果関係を示すには至っておりません。対象患者が少なかったことも含めて、より大規模なコホート研究の実施と着床不全におけるより詳細なネオセルフ抗体の関与メカニズムや抗体陽性者に対するアスピリンやヘパリンの作用機序の解明が求められます。これらが明らかになれば、抗体陽性者に妊娠前から抗血小板療法や抗凝固療法を行うことで、妊娠率や生児獲得率を改善させる効果が示せるため、将来的に不妊症でネオセルフ抗体を測定することが、個別化治療やプレコンセプションケアに繋がると考えます。

【用語解説】

ART

Assisted Reproductive Technology とは、「妊娠を成立させるためにヒト卵子と精子、あるいは胚を取り扱うことを含むすべての治療あるいは方法」です。一般的には体外受精・胚移植(IVF-ET)、卵細胞質内精子注入・胚移植(ICSI-ET)、および凍結・融解胚移植等の不妊症治療法の総称を示しております。

プレコンセプションケア

将来、妊娠を考えている女性やカップルが、健康状態を整え、将来の妊娠や赤ちゃんの健康リスクを減らすために行う医療的・生活習慣的なサポートのこと。妊娠前からの体調管理や検査、生活改善を通じて、安心・安全な妊娠と出産につなげる取り組みです。

【論文情報】

[掲載誌] Frontiers in Immunology

DOI : 10.3389/fimmu.2025.1626862

[タイトル] Pregnancy outcomes in women with anti- β 2-glycoprotein I/human leukocyte antigen-DR autoantibodies receiving assisted reproductive technology: A prospective cohort study

[著者] Yosuke Ono, Shinichiro Wada, Yuta Kobayashi, Maki Ogi, Yoshiyuki Fukushi, Kenji Tanimura, Hisashi Arase, Osamu Yoshino and Hideto Yamada*

【研究内容についての問い合わせ先】

山梨大学大学院総合研究部医学域

臨床助教 小野洋輔（産婦人科学講座）

TEL : 055-273-9632

E-mail : yono@yamanashi.ac.jp

【広報についての問い合わせ先】

山梨大学 総務企画部 総務課 広報・渉外室

TEL : 055-220-8005, 8006

E-mail : koho@yamanashi.ac.jp