

## 〈2〉 $\beta$ 2-グリコプロテイン I / MHC クラス II 複合体に対する自己抗体測定のプロトコル異常発症予知における有用性に関する研究

Do the detection of autoantibodies against  $\beta$ 2-glycoprotein I / MHC class II complexes have utility in predicting the risks of pregnancy adverse outcomes?

神戸大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター産科 谷村 憲司

我々は、MHC classII が misfold された抗原を提示し、さらに、抗原特異的な B 細胞を直接活性化することを報告した。今回、misfold された  $\beta$ 2-glycoprotein I ( $\beta$ 2-GPI) と APS の病態との関連を調べた。

HLA-DR と  $\beta$ 2-GPI の co-transfectant は細胞表面に  $\beta$ 2-GPI を発現したが、 $\beta$ 2-GPI 単独の transfectant では細胞表面に  $\beta$ 2-GPI を発現しなかった。また、C,N 末端それぞれをラベルした  $\beta$ 2-GPI と HLA-DR の transfectant を使って、misfold された  $\beta$ 2-GPI が HLA-DR に提示されることを明らかにした。さらに、ヒト抗カルジオリピン・モノクローナル抗体 (EY2C9) と患者血清中の自己抗体が HLA-DR に提示された  $\beta$ 2-GPI を認識した。種々の HLA-DR アレルに  $\beta$ 2-GPI を提示させたところ、APS に疾患感受性とされる HLA-DRA\*01:01/HLA-DR B1\* 07:01 (HLA-DR7) と HLA-DRA\*01:01/HLA-DR B1\* 04:02 (HLA-DR4) は、 $\beta$ 2-GPI を良く提示するだけでなく、EY2C9 の結合親和性も圧倒的に高かった。次に、 $\beta$ 2-GPI/HLA-DR7 複合体に患者血清中の自己抗体が結合することを利用して、新しい aPL 測定系を創出した。この測定系では、従来の ELISA 法で陰性とされていた検体も陽性となっており、ELISA 法よりも感度、特異度ともに高い可能性がある。APS 患者の流産絨毛、コントロールとして健常人の流産絨毛を採取して、共焦点顕微鏡による HLA-DR と  $\beta$ 2-GPI の double staining と、Duolink proximity ligation assays (PLA) を行った。APS 患者の流産絨毛では脱落膜 (母由来) の血管内皮細胞に HLA-DR と  $\beta$ 2-GPI の共発現を認めたが、健常人の流産絨毛では共発現は認められなかった。 $\beta$ 2-GPI 単独、HLA-DR7 単独、 $\beta$ 2-GPI/HLA-DR7 複合体を発現させた transfectant に EY2C9 を加え、補体を加えた killing assay で  $\beta$ 2-GPI/HLA-DR7 複合体を発現させた transfectant が特異的に障害された。

神戸大学産科外来に通院していた正常妊婦 78 名の妊娠初期血清について抗  $\beta$ 2-GPI/MHC クラス II 複合体抗体価を測定した。異常値であった 6 名中 4 名において、全くの健常者と考えられていた妊婦の経過中に血栓症や子宮内胎児死亡、子宮内胎児発育不全、胎児機能不全の胎盤機能不全に起因する有害事象が発症した。抗  $\beta$ 2-GPI/MHC クラス II 複合体抗体の測定は、妊娠合併症の発症予知に有用である可能性が示唆された。

参考文献

1. Tanimura K et al.  $\beta$  2-glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. *Blood* 125(18): 2835-2844, 2015

参考図書

1. 谷村憲司ら、臨床免疫・アレルギー科、科学評論社、112-118, 2016