

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11235

研究課題名(和文) HLA class II 複合体抗体による不育症、妊娠合併症の新診断・治療法の確立

研究課題名(英文) HLA class II complex antibody in recurrent pregnancy loss and pregnancy complications

研究代表者

山田 秀人 (Yamada, Hideto)

神戸大学・医学研究科・非常勤講師

研究者番号：40220397

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：a 2GPI/HLA-DR7複合体(ネオ・セルフ)抗体と不育症、不妊症、産科異常との関係を明らかにする。不育症227人中、52人(22.9%)が抗体陽性であった。不育症原因/リスク因子が不明の121人中24人(19.8%)で、APS症状があり基準aPLが陰性の114人中22人(19.3%)で、抗体陽性であることを初めて明らかにした。FGRの19%、HDPの14%、34週以前早産の8%、不妊症の12%で抗体陽性であった。不妊症では、続発性不妊、不育症合併、ART反復不成功や子宮・卵管リスク因子との関係が示された。ネオ・セルフ抗体は、不育症、不妊症、産科異常の原因である可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ネオ・セルフ抗体は、不育症、不妊症、産科異常の原因である可能性があることを世界で初めて明らかにした。これまで原因/リスク因子不明とされていた不育症女性の19.8%で陽性になったことから、ネオ・セルフ抗体は、新たな不育症の原因である可能性を示した。また、これまで抗体陽性の不育症で治療した18人では、低用量アスピリンや低用量アスピリン+ヘパリン治療によって、健児を得ている。前向きコホート研究や介入研究の臨床試験によって、因果関係の決定と治療方法の確立が期待される。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to evaluate association between a 2GPI/HLA-DR7 complex antibody and recurrent pregnancy loss (RPL), infertility, and pregnancy complications. Fifty-two (22.9%) of 227 women with RPL, 24 (19.8%) of 121 women with unexplained RPL, and 22 (19.3%) of 114 women with APS symptoms but not aPL tested positive for the neo-self antibody. 19% of FGR, 14% of HDP, 8% of premature delivery at 34 or less weeks of gestation, 12% of infertility also tested positive for the antibody. The neo-self antibody may be involved in the pathogenesis of RPL, infertility, as well as pregnancy complications.

研究分野：産婦人科

キーワード：不育症 不妊症 胎児発育不全 妊娠高血圧症候群 ネオ・セルフ抗体 抗リン脂質抗体症候群

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

抗リン脂質抗体症候群 (APS) は、抗リン脂質抗体 (aPL) を有する患者が、動静脈血栓症や死産、習慣流産、妊娠高血圧症候群による早産など妊娠合併症を起こす症候群である。aPL の主要標的抗原は、リン脂質と結合した 2-glycoprotein (2GP) とされ、aPL が血管内皮細胞を障害することで APS が発症すると考えられている (Ginnakopoulos et al. *N Engl J Med* 2013)。しかし、APS の臨床症状があるにも関わらず、従来の検査法では aPL が陰性と判定されるために、APS と診断できない症例も多く存在し、临床上の大きな問題となっている。

荒瀬らは小胞体内でミスフォールド蛋白質と MHC (HLA) class 分子が会合し、細胞表面に表出されるという新しい HLA class の機能を発見した (Jiang et al. *Int Immunol* 2013)。関節リウマチ (RA) 患者血清中の自己抗体が、変性 IgG/HLA class 複合体に反応して、RA を引き起こす病態を初めて提唱した (Jin et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014)。我々は、APS 感受性アリルである HLA-DR7 が full-length 2GP と複合体を形成して細胞表面に発現することを見出した。複合体抗原に対する自己抗体が血管内皮細胞や絨毛・脱落膜を障害することで APS を引き起こす、新たな病因を初めて発見し報告した (Tanimura et al. *Blood* 2015)。

2GP /HLA-DR7 複合体を認識する自己抗体 (a- 2GPI/HLA-DR7) の抗体価を定量法によって APS 女性 120 人で測定した。その結果、およそ 8 割で自己抗体が陽性となり、さらに、従来の aPL 測定法で陰性の女性の中に、a- 2GPI/HLA-DR7 が陽性となる例が存在した。したがって、a- 2GPI/HLA class の新たな検査方法は、従来の aPL 測定法に比べてより高感度な APS 検出法となる可能性が高い (Tanimura et al. *Blood* 2015)。現状では、a- 2GPI/HLA-DR7 の検査方法は 293T 細胞を用いた検査系しかなく、bioassay 系では標準化は困難で汎用性は極めて低い。临床上の有用性を確立するためには、ELISA プレートやビーズ等を用いた汎用性の高い新たな測定系の開発が必要である。また、プロトロンビン (PT) は自己抗体の標的抗原になることが知られており、PT/HLA class 複合体に対する自己抗体も存在する可能性がある。加えて、2GPI、PT 以外の未知の抗原が存在する可能性も高い。一方、APS 臨床症状である反復・習慣流産 (不育症) に関連して、厚生労働省研究 (齋藤班、2010) の報告では、リスク因子として aPL は 10.2% で、原因不明は 65.3% であった。この原因不明の不育症の中に従来の aPL 検査法は陰性だが、a- 2GPI/HLA class が陽性となる症例が含まれている可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、a- 2GPI/HLA class 測定法の不育症の原因検索や重症度診断における有用性を明らかにする。また、HLA class の新しい機能を応用し、不育症を引き起こす未知の抗原を探索する。ミスフォールド蛋白/HLA class 複合体に対する自己抗体の新検出法が、抗リン脂質抗体症候群 (APS) の診断や不育症の原因精査に有用かを調べる。この複合体抗体に起因する不育症の新たな治療法を開発し確立することを目的とする。また、検査法の標準化と汎用化のために、ELISA プレートやビーズを用いた測定法を新たに開発する。

3. 研究の方法

(1) 不育症、血栓症・妊娠合併症既往の女性において、前方視的に血清中 a- 2GPI/HLA-DR7 抗体価を測定し、不育症、血栓症・妊娠合併症のリスク・原因および重症度の診断に対する有用性を明らかにする。

(2) 不育症、妊娠合併症既往の女性とその配偶者の HLA class アリルを調べ、個々のアリルに一致した HLA class と 2GPI の複合体に対する自己抗体の抗体価を測定し、不育症の病態と新しい HLA class の抗原提示機能の関連性について調べる。

(3) a- 2GPI/HLA class に起因する不育症、妊娠合併症既往の女性に適した治療法を探索し開発・確立する。

(4) ELISA やビーズを用いたフローサイトメトリーで a- 2GPI/HLA class を測定できるような汎用性が高い系を新たに開発する。

(5) 2GPI 以外の aPL の標的抗原であるプロトロンビン (PT) と HLA class の複合体に対する自己抗体についても APS 患者、もしくは、不育症、妊娠合併症既往の女性の血清中に存在するかを調べ、それらの病態、重症度との関連を解明する。

(6) HLA class の新しい抗原提示機能を用いて、不育症、血栓症・妊娠合併症の原因となる未知の抗原 (ミスフォールド蛋白) を探索する。

4. 研究成果

不育症女性 227 人中、52 人 (22.9%) で、a 2GPI/HLA-DR7 複合体 (ネオ・セルフ) 抗体が陽性であった。不育症の原因/リスク因子が不明の 121 人中 24 人 (19.8%) で、また APS 症状があるが基準 aPL が陰性の 114 人中 22 人 (19.3%) において、ネオ・セルフ抗体が陽性であることが初めて明らかにした。ネオ・セルフ抗体が不育症の新たな原因である可能性を示した (Arthritis & Rheumatology, 2020)。また、胎児発育不全 (FGR) の 19%、妊娠高血圧症候群 (HDP) の 14%、34 週以前早産の 8%、不妊症の 12% でネオ・セルフ抗体が陽性であった。不妊症では、続発性不妊、不育症合併、ART 反復不成功や子宮・卵管リスク因子との関係が示唆された。これまで抗体陽性の不育症で治療した 18 人では、LDA や LDA+ヘパリン治療によって、健児

を得ている。前向きコホート研究や介入研究の臨床試験の進展によって、因果関係の決定と治療方法の確立が期待された。

新規対象リクルートによる症例対照研究：不育症、FGR、HDP、34週以前の早産の既往もしくは現症、膠原病現症を有する女性、ならびに何れも有さない正常産妊婦の何れかに該当する女性に対して、血清中ネオ・セルフ抗体を測定した。2019年8月～2021年2月までに、不育症183人、FGR既往・現症47人、HDP既往・現症51人、34週以前早産既往・現症26人、膠原病29人、正常産17人でネオ・セルフ抗体測定を実施した。抗体陽性率(陽性; 73.3 U)は、不育症25%(46/183)、FGR既往・現症19%(9/47)、HDP既往・現症14%(7/51)、34週以前早産既往・現症8%(2/26)、膠原病38%(11/29)、正常産18%(3/17)であった。

妊婦抗体スクリーニングの前向きコホート研究：妊娠20週までの妊婦を対象として、ネオ・セルフ抗体を測定した。その後の妊娠帰結、産科異常発症との関係を解析した。2019年8月～2021年1月までに妊娠帰結が判明している妊婦126人のうち抗体陽性(73.3 U)は17人(14%)であった。ネオ・セルフ抗体陽性17人の妊娠帰結は、流死産0%(0/17)、FGR6%(1/17)、HDP18%(3/17)、34週以前早産12%(2/17)、正常正常産71%(12/17)であった。

ネオ・セルフ抗体測定系の汎用化と自己抗体標的抗原の探索：現状では細胞を用いたアッセイ方法であるため、特定の施設でないと解析できない欠点がある。そのため、細胞を用いない非細胞アッセイ法の開発を行った。その結果、2GPI・HLA-DR発現細胞から2GPI・HLA-DR複合体を精製する方法を開発した。精製した2GPI・HLA-DR複合体で、抗リン脂質抗体を検出できることが判明した。アッセイ法の実用化に向けて条件の最適化を検討している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miyaji M, Deguchi M, Tanimura K, Sasagawa Y, Morizane M, Ebina Y, Yamada H.	4. 巻 35
2. 論文標題 Clinical factors associated with pregnancy outcome in women with recurrent pregnancy loss.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gynecol Endocrinol	6. 最初と最後の頁 913-918
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/09513590.2019.1604657.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Morita K, Ono Y, Takeshita T, Sugi T, Fujii T, Yamada H, Nakatsuka M, Fukui A, Saito S.	4. 巻 45
2. 論文標題 Risk Factors and Outcomes of Recurrent Pregnancy Loss in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 1997-2006
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jog.14083	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Imafuku H, Yamada H, Morizane M, Tanimura K.	4. 巻 46
2. 論文標題 Recurrence of postpartum hemorrhage in women with a history of uterine artery embolization.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 119-123
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jog.14129	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Uenaka M, Morizane M, Tanimura K, Deguchi M, Ebina Y, Hashimoto M, Morioka I, Yamada H.	4. 巻 64
2. 論文標題 Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: A Report of Four Cases.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kobe J Med Sci	6. 最初と最後の頁 197-199
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田 秀人	4. 巻 4942
2. 論文標題 差分解説 不育症・習慣流産	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 4942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 出口 雅士、谷村 憲司、山田 秀人	4. 巻 86
2. 論文標題 【妊娠高血圧症候群-PIHからHDPへ】抗リン脂質抗体と妊娠高血圧症候群	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 223-229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maesawa Y, Deguchi M, Tanimura K, Morizane M, Ebina Y, Yamada H	4. 巻 17
2. 論文標題 Effectiveness of high-dose i.v. immunoglobulin therapy for pregnant women with aspirin-heparin-resistant secondary antiphospholipid syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol	6. 最初と最後の頁 149 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12080	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Deguchi M, Maesawa Y, Kubota S, Morizane M, Tanimura K, Ebina Y, Yamada H	4. 巻 125
2. 論文標題 Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with systematic lupus erythematosus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Reprod Immunol	6. 最初と最後の頁 39 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jri.2017.11.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanimura K, Morizane M, Deguchi M, Ebina Y, Tanaka U, Ueno Y, Kitajima K, Maeda T, Sugimura K,	4. 巻 64
2. 論文標題 A novel scoring system for predicting adherent placenta in women with placenta previa	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 27 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.placenta	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada H, Tanimura K, Tairaku S, Morioka I, Deguchi M, Morizane M, Nagamata S, Ozaki K, Ebina Y, Minematsu T	4. 巻 24
2. 論文標題 Clinical factor associated with congenital cytomegalovirus infection in pregnant women with non-primary infection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 702 ~ 706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2018.04.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田 秀人	4. 巻 4911
2. 論文標題 抗リン脂質抗体陽性妊婦の管理	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimada S, Ebina Y, Iijima N, Deguchi M, Yamada H	4. 巻 79
2. 論文標題 Decidual CD68+HLA-DR+CD163- M1 macrophages increase in miscarriages with normal fetal chromosome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Reprod Immunol	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aji.12791	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ebina Y, Nishino Y, Deguchi M, Maesawa Y, Nakajima Y, Yamada H	4. 巻 120
2. 論文標題 Natural killer cell activity in women with recurrent miscarriage: Etiology and pregnancy outcome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Reprod Immunol	6. 最初と最後の頁 42-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Deguchi M, Yamada H, Sugiura-Ogasawara M, Morikawa M, Fujita D, Miki A, Makino S, Murashima A	4. 巻 122
2. 論文標題 Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with antiphospholipid syndrome: A multicenter study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Reprod Immunol	6. 最初と最後の頁 21-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Deguchi M, Maesawa Y, Kubota S, Morizane M, Tanimura K, Ebina Y, Yamada H	4. 巻 125
2. 論文標題 Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with systematic lupus erythematosus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Reprod Immunol	6. 最初と最後の頁 39-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanimura K, Saito S, Nakatsuka M, Nagamatsu T, Fujii T, Fukui A, Deguchi M, Sasagawa Y, Arase N, Arase H, Yamada H.	4. 巻 72
2. 論文標題 The 2-glycoprotein I/HLA-DR complex is the major autoantibody target in recurrent pregnancy loss.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arthritis Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 1882-1891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41410.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ozaki K, Kato D, Ikegami A, Hashimoto A, Sugio S, Guo Z, Shibushita M, Tatematsu T, Haruwaka K, Moorhouse AJ, Yamada H, Wake H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Maternal immune activation induces sustained changes in fetal microglia motility.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 21378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-78294-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shi Y, Tanimura K, Sasagawa Y, Yamada H.	4. 巻 26
2. 論文標題 Vaginal microbiota associated with preterm delivery.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 1134-1138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.06.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田秀人, 谷村憲司, 出口雅士.	4. 巻 50(8)
2. 論文標題 抗リン脂質抗体症候	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 1451-1453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 15件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Tanimura K, Saito S, Nakatsuka M, Nagamatsu T, Fujii T, Sasagawa Y, Deguchi M, Arase H, Yamada H
2. 発表標題 Autoantibody against beta2-glycoprotein I/HLA class II complex as a risk factor for recurrent pregnancy loss.
3. 学会等名 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamada H
2. 発表標題 Immunoglobulin therapy for congenital CMV infection and recurrent pregnancy loss.
3. 学会等名 14th World Congress of the International Society for Immunology of Reproduction (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamada H
2. 発表標題 Congenital cytomegalovirus infection: advances in diagnosis, prevention and treatment.
3. 学会等名 14th World Congress of the International Society for Immunology of Reproduction (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 秀人
2. 発表標題 不育症の基本と最近の話題
3. 学会等名 第62回兵庫県医師会学術セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 秀人
2. 発表標題 TORCH症候群
3. 学会等名 第9回生長会産婦人科レビュー・コース (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 秀人
2. 発表標題 不育症：凝固異常と免疫異常
3. 学会等名 第64回日本生殖医学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田秀人
2. 発表標題 サイトメガロウイルス母子感染
3. 学会等名 第70回日本産科婦人科学会学術講演会（教育講演）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田秀人
2. 発表標題 母子感染の最前線
3. 学会等名 第18回埼玉県産婦人科医会手術・感染症研究会（特別講演）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田秀人
2. 発表標題 母子感染の最前線
3. 学会等名 第45回日本産婦人科医会学術集会（教育講演）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田秀人
2. 発表標題 母子感染のリスクと対応
3. 学会等名 鳥取県助産師会教育研修会（教育講演）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田秀人，内田明子，出口雅士，谷村憲司
2. 発表標題 先天性サイトメガロウイルス感染発生に関連する臨床・検査所見・母子感染に対する母子保健体制構築と医療開発技術のための研究（AMED 成育疾患克服等総合研究事業）
3. 学会等名 平成30年度第2回班会議
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田秀人
2. 発表標題 不育症の基本と最近の話題
3. 学会等名 第62回兵庫県医師会学術セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田秀人
2. 発表標題 TORCH症候群
3. 学会等名 第9回生長会産婦人科レビュー・コース（指定講演）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田秀人
2. 発表標題 母子感染～胎児期から新生児期まで
3. 学会等名 第61回岐阜県周産期談話会（特別講演）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田秀人
2. 発表標題 先天性感染症の最前線～サイトメガロウイルスほか
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会学術集会（ランチョンセミナー）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田秀人.
2. 発表標題 流産を起こす不育症の原因と治療法.
3. 学会等名 令和2年度手稲溪仁会セミナー（特別講演）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanimura K, Sasagawa Y, Imafuku H, Morizane M, Deguchi M, Arase H, Yamada H.
2. 発表標題 Autoantibody against 2-glycoprotein I/HLA class II complexes as a new marker for antiphospholipid syndrome.
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田秀人, 出口雅士, 谷村憲司.
2. 発表標題 2GPI/HLA-DR複合体は産科的抗リン脂質抗体症候群の自己抗体の標的である.
3. 学会等名 第65回日本生殖医学会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田秀人.
2. 発表標題 不育症の話題、凝固異常とネオセルフ抗体.
3. 学会等名 女性医療WEBセミナー（指定講演）.（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計10件

1. 著者名 山田 秀人	4. 発行年 2019年
2. 出版社 兵庫県医師会	5. 総ページ数 5
3. 書名 不育症の基本と最近の話題	

1. 著者名 出口 雅士、山田 秀人	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 7
3. 書名 不育症 2.診断と治療 9.免疫グロブリン大量療法	

1. 著者名 谷村 憲司、出口 雅士、山田 秀人	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 7
3. 書名 不育症 2.診断と治療 10.不育症と抗リン脂質抗体	

1. 著者名 山田 秀人	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1325-1326
3. 書名 今日の治療指針2018年版	

1. 著者名 出口 雅士、山田 秀人	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 324-331
3. 書名 実践臨床生殖免疫学	

1. 著者名 山田 秀人、出口 雅士	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 345-348
3. 書名 実践臨床生殖免疫学	

1. 著者名 出口 雅士、蝦名 康彦、山田 秀人	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 158-163
3. 書名 読める生かせる説明できる！産科の臨床検査ディクショナリー	

1. 著者名 山田秀人，出口雅士．	4. 発行年 2020年
2. 出版社 不育症．竹下俊行，藤井知行，山田秀人編．メジカルビュー社，東京	5. 総ページ数 208-210
3. 書名 免疫グロブリン大量療法	

1. 著者名 山田秀人，出口雅士．	4. 発行年 2020年
2. 出版社 不育症．竹下俊行，藤井知行，山田秀人編．メジカルビュー社，東京	5. 総ページ数 61-67
3. 書名 産科的抗リン脂質抗体症候群の診断，治療．	

1. 著者名 山田秀人	4. 発行年 2021年
2. 出版社 標準産科婦人科学第5版．綾部琢哉，板倉敦夫編．医学書院，東京	5. 総ページ数 468-470
3. 書名 自己免疫疾患	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	出口 雅士 (Deguchi Masashi) (50403291)	神戸大学・医学研究科・特命教授 (14501)	
研究分担者	谷村 憲司 (Tanimura Kenji) (80593988)	神戸大学・医学部附属病院・准教授 (14501)	
研究分担者	蝦名 康彦 (Ebina Yasuhiko) (90322809)	神戸大学・医学研究科・医学研究員 (14501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関