

## 試料・情報利用研究計画書(概要)

研究番号	2025-1005	利用形態	共同研究		
研究題目	抗HLA抗体が妊娠成立に与える影響を明らかにすることを目的とした同胞間HLAの調査		研究期間	2025年4月 ~ 2027年12月	
主たる研究機関	東北大学東北メディカル・メガバンク機構	責任者氏名・職	濱中 洋平	准教授	
分担研究機関	東北大学病院	責任者氏名・職	戸子台 和哲	准教授	
研究目的と意義	<p>本研究は、親子や兄弟姉妹のHLA(ヒト白血球抗原)について調べることで、父親から受け継いだHLAが兄弟姉妹間でどのように一致・不一致するか、何らかの特徴があるのかを分析することを目的とする。HLAは、「自己」と「非自己」を区別するための重要な要素であるが、妊娠中、母親の体は本来「非自己」である胎児を「非自己」と認識しないように、免疫の働きを調整する仕組み(免疫寛容)を持っている。しかし、妊娠によって胎児のHLAに対する抗体(抗HLA抗体)が母体内で作られることがあり、これが次の妊娠に影響を及ぼす可能性がある。このことを明らかにすることにより、不妊治療や移植医療などの分野にも貢献できる可能性があり、特に二人目不妊に悩む方々にとって、新しい治療法の開発につながることを期待される。</p>				
研究計画概要	<p>妊娠時において母体内で胎児に対する抗体が産生されるが、制御性T細胞を中心とする機序により免疫学的寛容が維持され、胎児が母体の免疫機構に拒絶されない仕組みが備わっていることが明らかにされている(Alexander G. Nature, 2012)。一方で、妊娠を契機として産生された抗HLA抗体は他者に対する抗体としての機能を持ち、臓器移植領域において移植臓器を拒絶する反応(急性拒絶反応)を惹起し、移植臓器の生着に対する大きな障壁となっている。このことから、母体が有する免疫学的寛容の仕組みが必ずしも成立せず、抗HLA抗体がいわゆる「二人目不妊」の原因となっている可能性がある。</p> <p>子のHLA型は父親と母親のHLAを1セットずつ受け継ぐ形で形成される。父親から受け継いだHLAは母体にとっては非自己であるため、妊娠中に胎児の父親由来のHLAは抗原として認識され、抗HLA抗体が産生され、母体は免疫学的に感作された状態となる。妊娠成立時には制御性T細胞を中心とした機序により免疫学的寛容の状態となると考えられているが、この仕組みが十分機能しない場合、2回目以降の妊娠時に父親の同じHLAを受け継いだ際には、抗HLA抗体により抗原抗体反応が惹起され、胎児が母体の免疫機構により「拒絶」され、妊娠が成立しなくなる可能性が考えられる。父親由来のHLAは母親由来のHLAと同様に子にランダムに引き継がれると考えられるため、この場合、同胞間の父親由来のHLAの相対率は1:1になる。仮に、同胞間において父親由来のHLAが有意に異なる場合には、抗HLA抗体により同一の父親由来HLAを引き継いだ際に妊娠は不成立となり、もう一方のHLAを引き継いだ際に妊娠が成立していることが示唆される結果となる。</p> <p>本研究の前提と仮説、検定方針は以下の通りである。  前提: 子は父母のHLAをそれぞれランダム(50:50)に継承する。  仮説: 第一子の妊娠で母体が感作され、第二子では父由来HLAの継承に偏りが出る可能性がある。  検定方針:  ・第一子の父由来HLA継承 → 無作為継承(ランダム)であるかを確認  ・第二子の父由来HLA継承 → ランダムからの偏りがあるかを検定  ・両方ランダム → 仮説不支持  ・第二子だけ非ランダム → 仮説支持  ・第一子だけ非ランダム → 別検討が必要</p> <p>本研究では、東北メディカル・メガバンク計画の三世代コホート調査に、父、母、子および1人以上の同胞が参加している家族を対象とし、全ゲノム解析によりタイピングした遺伝子型の継承パターンを解析する。子について母親から1セットのHLAを受け継いでいることを確認し、遺伝的に親子関係であることを確認した上で、父親由来の2セットのHLAのどちらを引き継いでいるか同胞間で比較する。同胞が3人以上の場合には、全ての同胞間でHLAの相対率を解析する。</p> <p>一般にHLAの減数分裂時の組み替え頻度は最大1-2%程度と報告されており、組み換えと考えられるケースについては別途検討を加える。</p> <p>またHLAの各クラスにおいて抗原としてnullアレルと判断される例があるが、HLA-A, B, C, DR, DQ, DPの全てにおいてnullとなることは稀であり、そのようなケースがあれば解析の際に考慮し、これに関わらず生体内で拒絶が起こらないパターンもあり得るが、それは本研究のlimitationとして考察する。</p> <p>全ゲノム解析が行われた10万人のうち、三世代コホート調査参加者で父、母、子、同胞の全てが解析されているのは、約4,000人(約1,000家族)と推定している。</p>				
利用試料・情報	<p>対象: 東北メディカル・メガバンク計画三世代コホート調査参加者 約4,000人(約1,000家族)  試料: なし  情報: 調査票情報、HLAに関する遺伝子情報</p>				
期待される成果	<p>本研究により、母体内で作られた抗HLA抗体の次の妊娠への影響が明らかになり、将来の不妊治療や移植医療に貢献できる可能性がある。</p>				
倫理審査等の経過	2025年4月 東北大学東北メディカル・メガバンク機構倫理審査委員会				

倫理面、セキュリティ面の配慮	<p>東北メディカル・メガバンク機構のセキュリティポリシーを遵守する。機微性の高い個人識別符号(個人のゲノム配列など)は東北メディカル・メガバンク機構のスーパーコンピュータ内で他の情報端末と遮断された状態で保管される。</p> <p>管理方法: 以下の4点を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・物理的安全管理(データ管理PCは消化器外科学教室内の保管庫にて鍵をかけて保管、記録媒体の持ち出し禁止等、盗難等・漏えい等の防止、個人データの削除及び機器、電子媒体等の廃棄)</li> <li>・技術的安全管理(データ管理PCへのアクセス制御、外部からの不正アクセス等の防止に対して不正ソフトウェア対策)</li> <li>・組織的安全管理(個人情報の取扱いの制限と権限を承認された共同研究者に限定する)</li> <li>・人的安全管理(定期的に教育を受ける)</li> </ul>
その他特記事項	この研究は運営費交付金により実施します。
(事務局使用欄)	*公開日 2025年7月18日