

氏名	小谷 早葉子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6102 号
学位授与の日付	令和 2年 3月 25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Increased Plasma Levels of Platelet Factor 4 and $\beta$ -thromboglobulin in Women with Recurrent Pregnancy Loss (不育症女性における血漿中の血小板第 4 因子と $\beta$ -トロンボグロブリンの上昇)
論文審査委員	教授 前田嘉信 教授 塚原宏一 准教授 松岡賢市

#### 学位論文内容の要旨

脱落膜内血栓は、流産の原因の一つと考えられている。しかし、血栓に関連していると考えられている血小板活性化因子と不育症の関連についての報告はない。

我々は、不育症女性における血漿中の血小板活性化因子 (PF4:血小板第 4 因子、 $\beta$ TG: $\beta$ -トロンボグロブリン) を測定し、不育症の凝固系リスク因子との関連を調べた。

2 回以上流産既往のある不育症女性 135 人と、流産既往のない 28 人の健常女性を比較した。

血中 PF4 と  $\beta$ TG は不育症において対象より有意に高値であった。(PF4; 14.0 [8.0-20.0] vs. 9.0 [6.0-12.0] ng/ml,  $p=0.043$ ,  $\beta$ TG; 42.0 [24.3-59.8] vs. 31.5 [26.6-36.4] ng/ml,  $p=0.002$ )

$\beta$ TG と抗フォスファチジルエタノールアミン抗体 IgM は正の相関を認めた。不育症女性で PF4 陽性者のうち、18 名 (45%)、 $\beta$ TG 陽性者のうち 18 名 (37%) は、不育症リスク因子はすべて陰性であり、原因不明の不育症女性に血小板活性化を認めるものが存在した。

不育症女性において血小板活性化因子を測定することは、有用であると考えられた。

#### 論文審査結果の要旨

流産を繰り返すなど不育症は最大の克服すべき妊娠合併症である。脱落膜内血栓は不育症との関連が示唆されてきた。

本研究では、2 回以上流産既往のある不育症女性 135 人と流産既往のない 28 人の経産婦における血小板活性化因子 PF4 と  $\beta$ TG を測定し比較した。その結果、不育症群で 3-4 割の被験者で PF4 と  $\beta$ TG の高値を認め、コントロール群に比べ優位に高かった。また、両値は抗 PE 抗体陽性群とのオーバーラップを認め、関連が示唆された。さらに、PF4 と  $\beta$ TG 高値以外に抗 PE 抗体を含む不育症リスク因子が全て認めない不育症患者が存在し、これまで原因不明とされた群の中に、新たな因子を同定した可能性がある。

委員からは、PF4 と  $\beta$ TG 検査の再現性、生理・妊娠やアトピー疾患が与える影響、PF4 と  $\beta$ TG 高値が子供に与える影響、アスピリンが PF4 と  $\beta$ TG に影響する機序、今後の臨床試験等について質問があり、発表者と討議を行った。

本研究は、不育症患者における血小板活性化因子 PF4 と  $\beta$ TG 測定の有用性、さらに治療標的としての可能性を示唆させる価値ある業績と考えられる。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。