

**P1-295 反復流産患者の組織及び血清におけるカテプシンとシスタチンの存在と意義**

名古屋市立大<sup>1</sup>, 名古屋市立城北病院<sup>2</sup>, 名古屋市立緑市民病院<sup>3</sup>  
中西珠央<sup>1</sup>, 尾崎康彦<sup>2</sup>, 野沢恭子<sup>2</sup>, 青山和史<sup>3</sup>, 杉浦真弓<sup>1</sup>, 鈴木 薫<sup>1</sup>

【目的】システインプロテアーゼであるカテプシンがマウスにおいて正常な胎芽発育と脱落膜化に重要であることが報告されている。今回我々は反復流産患者の組織と血清において、カテプシンとその内因性インヒビターであるシスタチンとステフィンの存在と意義を検討した。【方法】インフォームドコンセントの得られた2回以上の流産歴を持つ反復流産患者を対象群に、流産歴のない健常女性を対照群とした。稽留流産と診断された患者の子宮内容組織と正常妊娠初期の人工妊娠中絶組織を用いて、カテプシンB, D, H, L, シスタチンC, ステフィンA, Bについて以下の方法で比較検討した。各抗体を用いた免疫組織染色法にて局在を観察した。また、同組織を脱落膜と絨毛に分離後、蛋白を抽出してELISA法にて蛋白濃度を測定した。さらに、非妊時の血清を採取し血清中シスタチンC濃度を測定した。【成績】免疫組織染色法では両群において、脱落膜上皮細胞と間質の脱落膜化細胞の細胞質にカテプシンB, D, H, L, シスタチンCの発現を観察したが、ステフィンA, Bの発現は認めなかった。絨毛では上皮細胞表面に全ての発現を認めた。組織中蛋白濃度はカテプシンD, Hが反復流産群の脱落膜で有意に高かった。血清中のシスタチンC濃度は反復流産群で有意に低かった。【結論】ヒト妊娠初期の脱落膜、絨毛組織において初めてカテプシンとシスタチンの発現を検討した。カテプシン-シスタチン系の調節機構の破綻によるシスタチンCの低下が脱落膜のカテプシンD, Hの過剰発現を惹起し、細胞障害的に作用することで反復流産の病態に関与している可能性が示唆された。

**P1-296 ヘパリン・アスピリン療法が有効であった原因不明不育症の1症例**

島根大  
折出亜希, 真鍋 敦, 石橋雅子, 永石美和, 山田曜子, 前出喜信, 宮崎康二

詳細な検索でも原因が不明である不育症患者は少なくなく、その妊娠管理には苦慮することも多い。今回我々は、6回の自然流産、死産歴を持つ原因不明不育症患者に、ヘパリン・アスピリン療法を行い、出産に至った症例を経験したので報告する。症例は35歳の元高校教師。3回の妊娠初期自然流産の後、抗リン脂質抗体などの詳細な検査を行ったにもかかわらず、原因が不明であった。プレドニゾロン・アスピリン療法を2度試みたが、4回目の妊娠は妊娠23週で子宮内胎児死亡となり、5回目の妊娠は妊娠36週に常位胎盤早期剝離のため緊急帝王切開を施行したが、児は早期新生児死亡に至った。この後、当科では原因不明の不育症症例に対しても、インフォームドコンセントを得て、ヘパリン・アスピリン療法に変更した。本症例も妊娠前からアスピリン100mg/日の内服を行い、妊娠判明後にヘパリンカルシウム2,500単位、1日2回の皮下注射を開始した。6回目の妊娠は妊娠初期自然流産に至ったが、7回目の妊娠は、特に妊娠合併症を認めず順調に経過した。分娩方法は、選択的帝王切開とした。手術1週間前にアスピリンを中止し、ヘパリンカルシウムは手術前日に中止した。妊娠36週5日に帝王切開術により、2,690gの女児を出産した。術中出血量は370gであった。母児とも経過良好で、術後11日目に退院となった。原因不明不育症に関して、今後も病態解明を進めなければならないが、ヘパリン・アスピリン療法は、有用な治療法である可能性が示された。

**P1-297 男性不妊患者精子の細胞内情報伝達系障害に関する研究**

東京医歯大生殖機能協同学  
ミルハスムムニレ, 清水康史, 水口玲子, 久保田俊郎, 麻生武志

【目的】卵胞液およびプロゲステロンは精子の細胞内カルシウム $[Ca^{2+}]_i$ を上昇させ、受精能を高めることが報告されている。本研究では男性不妊患者および妊娠能を有するドナー精子の間にhyperactivationや $[Ca^{2+}]_i$ の変化の差があるかを検討した。【方法】男性不妊患者および妊娠能を有するドナーより同意を得て提供された精液を対象とした。1. 精子を精子自動運動解析装置により解析し、同時にプロゲステロン添加後の $[Ca^{2+}]_i$ の変化をcell suspension法で測定した。2. 卵胞液添加後の、単一精子レベルの $[Ca^{2+}]_i$ を測定し、形態正常精子と形態異常精子の間で比較した。【成績】1. overnight incubationによりドナー群のhyperactivated spermの比率は上昇し、患者群より高かった。2. ドナー群では $[Ca^{2+}]_i$ の増加率はhyperactivated spermの比率、精子運動性パラメータ(VAP, VSL, ALH, BCF, LIN)と相関を認めた。一方、患者群では相関を認めたのはALHのみであった。3. ドナー群では、 $[Ca^{2+}]_i$ の増加率は、形態異常精子では形態正常精子と比較し低かった。ドナー群の精子では、中片部または尾部に形態異常のある精子の $[Ca^{2+}]_i$ の上昇率は、ともに形態正常精子より低かった。患者群の形態正常精子の $[Ca^{2+}]_i$ の上昇率はドナー群の形態正常精子より低かった。【結論】患者群の精子細胞内カルシウムの増加率はドナー群のように多くの精子運動性パラメータとは相関しなかった。また、患者群では形態異常精子のみならず形態正常精子においても $[Ca^{2+}]_i$ の上昇機構が障害されていた。以上より不妊患者の精子の細胞内情報伝達系はドナーと異なっている可能性があり、その解明は不妊治療に有益である。