

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 本木 白香里

〔題名〕

抗リン脂質抗体症候群における血栓塞栓症発症機序の解明と臨床検査診断法の確立に関する研究

〔要旨〕

【背景・目的】抗リン脂質抗体症候群(APS)は、血液中に多種多彩な抗リン脂質抗体が出現し、動・静脈血栓症や習慣性流死産を呈する自己免疫疾患であるが、病態発症機序も鑑別診断法も未だ確立されていない。本研究では、臨床研究と基礎研究の双方から抗リン脂質抗体の血栓形成作用を解明するとともに、APSの臨床病態に最も関連の強い抗体のタイプを特定し、ELISAを用いた臨床検査診断法の確立を目指す。

【方法】全身性エリテマトーデス(SLE)患者を対象とした臨床研究にて、生体内単球の組織因子(TF)発現率と閉塞性動脈硬化症(ASO)発症率および抗リン脂質抗体出現率との関連を調査した。また、単核球刺激実験にて、抗リン脂質抗体陽性IgGが正常単核球のTF発現および炎症性サイトカイン産生にどのような影響を及ぼすのか検討した。さらに、エピトープの異なる8種類の抗リン脂質抗体を鑑別測定できるELISAを確立し、各種抗体とAPS合併症との関連を解析した。

【結果】生体内における単球表面TFの発現亢進は、抗リン脂質抗体の出現と関連しており、TF高発現SLE患者ではASOの発症率が有意に高いことを明らかにした。さらに、*in vitro*において、抗リン脂質抗体が単核球のTF発現と炎症性サイトカイン産生を惹起することを見出した。確立したELISAを用いた臨床研究により、動・静脈血栓症や血小板減少症の発症にはa β_2 GP IとaPS/PTが強く関連していることを明らかにした。

【考察・結語】本研究により、APSに好発する動脈血栓塞栓症の発症機序には、a β_2 GP IとaPS/PTの相乗作用によるTF依存性血栓形成と炎症促進反応が強く関連していることを明らかにした。さらに、a β_2 GP IとaPS/PTを含めた数種類の抗体を同時に測定できるELISAシステムを確立し、APSの病態で最も重要な血栓塞栓症の発症リスクを予測できる検査診断法の基礎を確立した。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第1360号	氏名	本木 由香里
論文審査担当者	主査教授	石川 敏三	
	副査教授	常岡 英弘	
	副査教授	野島 順三	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
抗リン脂質抗体症候群における血栓塞栓症発症機序の解明と臨床検査診断法の確立に関する研究			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Anti-phospholipid antibodies contribute to arteriosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus through induction of tissue factor expression and cytokine production from peripheral blood mononuclear cells. (抗リン脂質抗体は末梢血単核球の組織因子発現およびサイトカイン産生を誘発することにより全身性エリテマトーデス患者の動脈硬化症の病因となる)			
掲載雑誌名: Thrombosis Research 第 130 巻 第 4 号 P.667 ~ 673 (2012 年 10 月 掲載・掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>本学位論文は、自己免疫性血栓塞栓症の発症機序において、組織因子依存性血栓形成とサイトカイン誘発性炎症反応の相乗効果を提唱するとともに、新たな鑑別診断法の開発を行ったもので、独創性、新規性及び臨床的にも極めて有意な研究といえる。</p> <p>第一章では、難治性の自己免疫性血栓塞栓性疾患である抗リン脂質抗体症候群の疾患概念・診断基準・代表的な抗リン脂質抗体に関して詳細に解説し、本症候群に関連する国内外の研究動向および問題点など学術的背景を適切に記載した上で、本研究の全体構想および具体的な目的を明確に述べている。</p> <p>第二章では、抗リン脂質抗体症候群の動脈血栓症発症機序の解明に取り組み、抗リン脂質抗体が単球の組織因子発現や炎症性サイトカイン産生を亢進させることにより動脈硬化病変を急激に進展させ、脳血管障害や虚血性心疾患など種々の動脈血栓塞栓症を引き起こすことを臨床研究と基礎実験の両面から明らかにした。本研究成果は、これまで原因不明であった自己免疫性血栓塞栓症の発症に組織因子依存性血栓形成とサイトカイン誘発性炎症反応の相乗効果という新たな病態発症機序を提唱し、本疾患の病態解明や新規治療薬の開発への貢献のみならず、現在、先進国における重要な国民保健的課題である脳血管障害や虚血性疾患の予防・診断・治療にもつながる可能性が大いに期待される。</p> <p>第三章では、抗リン脂質抗体症候群の新たな鑑別診断法の開発を目的に6種類の抗リン脂質抗体を鑑別測定できるELISAシステムを確立し、全身性エリテマトーデス患者を対象とした臨床研究により抗リン脂質抗体症候群の重要な病態である動・静脈血栓症や習慣性流死産の発症に特異的な抗体のタイプを特定した。以上の研究成果は、抗リン脂質抗体症候群の検査診断に大きな進展をもたらした。これまでの検査診断では見逃されていた多くの患者を救済することが期待できる。</p> <p>本学位論文の関連論文は、血栓止血領域の国際誌 (Thrombosis Research IF 2.799) に受理されており、さらに、その他の論文 (7編: 英文4編・和文3編) とも総合させて論述されており、保健学専攻博士後期課程 (保健学博士) の学位論文として十分な評価ができる。</p>			