

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 金重 里沙

〔題名〕 抗リン脂質抗体症候群の検査診断法の確立および血栓症発症機序の解明

〔要旨〕

【背景および目的】

抗リン脂質抗体症候群 (APS) は血液中に多種多様な抗リン脂質抗体群 (aPLs) が出現することにより、動・静脈血栓症や妊娠合併症など極めて多彩な合併症を引き起こす自己免疫疾患である。本研究では、4種類のaPLs: 抗カルジオリピン抗体 (aCL), 抗カルジオリピン/ β_2 -グリコプロテイン I 抗体 (aCL/ β_2 GPI), 抗ホスファチジルセリン抗体 (aPS), ホスファチジルセリン/プロトロンビン抗体 (aPS/PT) を測定し、血栓症の発症に関連するaPLsのタイプを特定するとともに、IgG-aPLsの血栓形成作用を動脈血栓と静脈血栓の差異に着目し検討した。上記研究により、APSでは単一のaPLsを保有する患者より、複数種のaPLsを保有する患者でより重篤な合併症が引き起こされる傾向を見出した。そこで、複数のaPLsを同時に測定できる自動分析装置の臨床的有用性を検討した。

【対象と方法】

SLE患者を対象とした臨床研究により、aPLsの血栓症との関連を解析するとともに、SLE患者血漿由来IgG-aPLsによる種々の血栓形成作用 (APCがもつ抗凝固活性の抑制, 単球表面組織因子 (TF) 発現増強, 単核球からのTNF- α 産生促進) を検討した。さらに、自動分析装置AcuStarによるaCL・a β_2 GPIのIgG/IgM同時測定を試みた。

【結果および考察】

本研究はAPS関連合併症の中でも致死率の高い血栓症発症との関連が強いaPLsの組み合わせ (aCL/ β_2 GPI・aPS/PT) を明らかにし、新たな血栓形成機序の概念「CMCI (cell-mediated coagulation induction)」を打ち立て、複数種の抗体を同時に測定できる自動分析装置の有用性を示した。aCL/a β_2 GPI・aPS/PTの血栓形成作用は、動脈・静脈問わず血栓形成の中心的な役割を担っていると考えられる。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1620 号	氏 名	金重 里沙
論文審査担当者	主査教授	山本 健	
	副査教授	湯尻 俊昭	
	副査教授	野島 順三	
<p>学位論文題目 抗リン脂質抗体症候群の検査診断法の確立および血栓症発症機序の解明</p> <p>学位論文の関連論文題目 aCL/β₂GPI and aPS/PT show synergic thrombogenic effects in suppressing anticoagulant activity of APC and stimulating tissue factor expression and TNF-α secretion by mononuclear cells. (aCL/β₂GPI と aPS/PT は APC の抗凝固活性の抑制および単核細胞における組織因子発現・TNF-α 産生を促進することで、相乗的な血栓形成作用を示す.)</p> <p>掲載雑誌 Thrombosis Research, 181: 52-58 (2019年11月掲載) .doi: 10.1016/j.thromres.2019.07.006.</p> <p>著者名 Kaneshige R, Nojima J, Motoki Y, Tsuneoka H.</p>			
<p>【論文審査の要旨】</p> <p>抗リン脂質抗体症候群の検査診断法の確立および血栓症発症機序の解明を目的に、血栓症発症リスクの高い抗リン脂質抗体のタイプを特定するとともに、病原性が確認された aCL/β₂GPI および aPS/PT の血栓形成作用を動脈血栓と静脈血栓の差異に着目し検討した。さらに複数種の抗体を同時測定可能な自動分析装置の臨床的有用性について検証した。</p> <p>1. 血栓性合併症との関連が強い抗リン脂質抗体のタイプの探索</p> <p>固相化リン脂質とエピトープ提供タンパクの複合体に対する抗体 (aCL/β₂GPI や aPS/PT) が APS における血栓性合併症と強く関連していることが示されたとともに、血栓症群においては両抗体がともに陽性である症例が圧倒的に多いことが明らかになった。したがって、APS 患者の血栓性合併症のリスク評価には、aCL/β₂GPI と aPS/PT を同時に測定することが重要であることが示唆された。</p> <p>2. aCL/β₂GPI および aPS/PT の血栓形成作用の検討</p> <p>aCL/β₂GPI および aPS/PT による、単球表面 TF の発現増強作用、単核球からの TNF-α 産生増加の促進作用、APC の抗凝固活性の抑制作用を確認した。これらの作用は両抗体が single positive である場合よりも、double positive である場合に増強されることを見出した。そこで本研究結果を基に、APS の新たな血栓形成機序の概念 (CMCI) を提唱した。</p> <p>3. 自動分析装置の臨床的有用性の検討</p> <p>自動分析装置 AcuStar にて、4 種類の抗リン脂質抗体を測定した結果、従来の manual ELISA に劣らない抗体検出率を示した。さらに、AcuStar にて 4 種類の抗リン脂質抗体を同時した場合の抗体検出率は、その他各アッセイにおける検出率を上回っていた。したがって、AcuStar にて複数種の抗体を同時に測定することで APS 診断効率が向上することが示唆された。</p> <p>【学位論文の総評】</p> <p>本研究で得られた知見は、当該分野の発展に大きく貢献する研究成果であると評価し、本学位論文は博士 (保健学) の学位を授与するのに値すると判断した。</p>			