The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	抗リン脂質抗体症候群における抗リン脂質抗体の新しい分類と病態との関連および血栓形成機序に関する研究
Author(s)	野島, 順三
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43933
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【16】

氏　　名	野島順三（のじまじゅんぞう）
博士の専攻分野の名称	博　士（保健学）
学位記番号	第　17716　号
学位授与年月日	平成15年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科保健学専攻
学位論文名	**抗リン脂質抗体症候群における抗リン脂質抗体の新しい分類と病態との関連および血栓形成機序に関する研究**
論文審査委員	（主査） 教　授　岩谷　良則 （副査） 教　授　杉山　治夫　　教　授　荻野　敏

論文内容の要旨

【目的】

抗リン脂質抗体症候群（APS）は、血中に抗カルジオリピン抗体（aCL）やループスアンチコアグラント（LA）に代表される抗リン脂質抗体（aPL）が出現し、動・静脈血栓症や習慣性流産などの血栓性病態をきたす疾患の総称である。本症候群は全身性エリテマトーデス（SLE）を中心とする膠原病に併発する二次性のAPSが大半を占めるが、既知の膠原病を持たない原発性APSも存在しており、近年、APSは後天性血栓性素因の代表的疾患に位置づけされている。しかし、APSに関連する血栓性合併症は極めて多彩であり、またそれぞれ発症機序が異なっていることから、従来のaCLとLAだけでは、それら多くの発症機序を説明することは困難であった。

最近、aPLはリン脂質に直接反応するのではなく、酸性リン脂質に結合することにより構造変化を起こしたβ2-glycoprotein I（β2-GP I）およびprothrombin（PT）分子上に新たに発現するエピトープを認識して結合する抗体であることが明らかとなってきた。さらにβ2-GP IやPT以外にもprotein C（PC）、protein S（PS）、annexin V（AN）などのリン脂質結合タンパクもaPLの重要な標的抗原に成り得る可能性も示唆されており、APSに関連する多彩な臨床病態を解明するためには、これら全てのリン脂質結合タンパクに対するaPLの検討が必須であると考えられた。そこで、本研究ではaPLの認識エピトープ解析によるAPSの鑑別診断法の確立を目的とし、SLE患者を対象にβ2-GP I、PT、PC、PS、ANの5種類のリン脂質結合タンパクに対するaPLを、それぞれ認識するエピトープ別に検出する方法を開発し、各エピトープ認識aPLと血栓性合併症との関連について検討した。

また、明らかな基礎疾患・誘因を有さない深部静脈血栓症（DVT）の病因として、欧米ではFactor V Leiden mutationによる先天性の活性化プロティンCレジスタンス（APC-R）が注目されている。しかし、本邦におけるAPC-Rでは、Factor V Leidenの報告は1例もなく、また、それに係わるようなmutationもいまだ見つかっていない。PS欠乏症はAPC-Rを引き起こすことが知られているが、本邦では、このような症例は比較的まれであるため大部分のAPC-Rが原因不明の後天性APC-Rとされ、その原因の解明が切望されてきた。そこで、本研究では既知の膠原病や明らかな基礎疾患・誘因を持たない原因不明のDVT症例における後天性APC-Rの出現と各エピトープ認識aPLとの関連についても検討した。

さらに、aPLによる動・静脈血栓症の発症機序を明らかにするため、各エピトープ認識aPLの血小板活性化に対

する促進作用および活性化プロティンC系凝固制御機構に対する阻害作用を検討した。

【方法ならびに成績】

1．SLE症例における各エピトープ認識aPLと血栓性合併症との関連

γ-線照射により酸化処理を施したポリスチレンプレートに純化ヒトβ2-GP I、PT、PC、PS、ANをそれぞれ物理吸着させ酸性リン脂質と結合した際と同様の構造変化を誘発させると、それぞれの蛋白がaPLに対するそれぞれ異なったエピトープを発現し、β2-GP IやPTと同様にPC、PS、ANなどのリン脂質結合タンパクもaPLの重要な標的抗原であることを明らかにした。そしてSLE168症例（動脈血栓症30例、静脈血栓症19例、血小板減少症14例、習慣性流産14例、上記合併症を有さない症例91例）を対象に各エピトープ認識aPLの検索を行った結果、β2-GP IおよびPTを標的抗原とするaPLは動脈血栓症の発症に関連しており、特に両抗体が共に陽性の患者群は脳梗塞など重篤な動脈血栓症のhigh risk群であることを明らかにした。一方、PCおよびPSを標的抗原とするaPLは静脈血栓症の発症に関連しており、特に抗PS抗体はDVTや肺塞栓症の重要なrisk factorであることを見出した。また、ANを標的抗原とするaPLは習慣性流産の発症に関連している可能性を示唆する所見を得た。

2．既知の膠原病を持たない深部静脈血栓症（DVT）における後天性APC-RとaPLとの関連

本研究では、既知の膠原病や明らかな基礎疾患・誘因を持たない若年性のDVT発症例を対象に、画像診断、APC-Rテスト、Factor V Leiden mutationの検索、そして従来のaCL、LAに加え、各エピトープ認識aPLの検索を行った。その結果、従来のaCLやLAは陰性でaPLの関連を除外されていたDVT発症例の半数近い患者に、PCやPSを標的抗原とするaPLが認められることを発見した。さらに、その発現機序が不明であった後天性APC-Rに抗PS抗体が関連していることを明らかにした。

3．aPLによる血小板活性化促進作用および活性化プロテインC系凝固制御機構に対する阻害作用

本研究では、各種aPLを有する患者の血漿より精製したIgG fractionを用いて、血小板活性化に対する促進作用および活性化プロテインC系凝固制御機構に対する阻害作用をin vitroで検討した。その結果、抗β2-GP I抗体と抗PT抗体が共存すると、低濃度ADP刺激による血小板の活性化が促進されることを見出し、この血小板活性化促進作用が動脈血栓形成の重要な要因となることを明らかにした。さらに抗PS抗体は活性化プロテインCによる抗凝固活性を阻害することによってAPC-R反応を惹起し、このAPC-R反応が静脈血栓症発症の誘因となっていることを明らかにした。

【総括】

抗リン脂質抗体aPLは、認識するエピトープの違いにより少なくとも5種類のタイプに分類されること、aPLのタイプにより異なる血栓形成作用が生じること、そしてaPLのタイプや組み合わせの違いがAPSの多彩な病態に密接に関連していること、さらに、これまで原因不明とされてきた基礎疾患や誘因を持たないDVTの病因にPCやPSを標的抗原とするaPLが関与していることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

抗リン脂質抗体症候群（APS）は、抗カルジオリピン抗体（aCL）やループスアンチコアグラント（LA）などの抗リン脂質抗体（aPL）の出現と、種々の血栓性病態を特徴とする後天性血栓性素因の代表的疾患である。しかしAPSに関連する合併症は、ごく軽微な静脈血栓症から重篤な動脈血栓症、さらには習慣性流産など極めて多彩である。したがって従来測定されているaCLとLAだけでは、これら多くの血栓性病態の発症機序を説明することは困難であり、より詳細な抗リン脂質抗体の分類測定法の確立が望まれてきた。

本研究では、aPLがリン脂質に直接結合する抗体ではなく、酸性リン脂質に結合することにより構造変化を起こした種々のタンパク分子上のエピトープに結合する抗体であることに着目し、5種類（β2-glycoprotein I、prothrombin、protein C、protein S、annexin V）のリン脂質結合性タンパクに対するaPLを、エピトープ別に検出する新しいaPLの分類測定法を開発した。そして、APSに関連する多彩な血栓性合併症は、患者血中に出現するaPLのタイプの違いに起因していることを示した。さらにaPLによる血栓形成機序として、抗β2-glycoprotein I抗体と抗

prothrombin 抗体の共存作用による血小板活性化促進作用と、抗 protein S 抗体による活性化プロテイン C（APC）系凝固制御機構に対する阻害作用を明らかにした。前者は主に動脈血栓症の発症に関与し、後者は後天性 APC レジスタンス反応による静脈血栓症発症の要因となることを示した。さらに本研究では、従来の aCL と LA が陰性で、これまで APS との関連が除外され、明らかな基礎疾患や誘因がないと考えられていた深部静脈血栓症に protein C や protein S に対する aPL が病因として関与していることも明らかにした。

本研究は、新たな aPL 分類検査法を開発し、APS に関連する種々の血栓性病態のメカニズムを解明した大変重要な研究である。さらに、新たな APS 治療法の開発にもつながる可能性があり、博士（保健学）の学位授与に十分値すると考えられる。