



Title	抗リン脂質抗体陽性全身性エリテマトーデス患者に対するスタチン製剤の血栓症抑制効果とその機序の解明〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	渡邊, 俊之
Description	配架番号 : 2194
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12043号
Issue Date	2015-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/60492
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Toshiyuki_Watanabe_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 渡邊 俊之

審査担当者	主査	教授	有賀 正
	副査	教授	豊嶋 崇徳
	副査	教授	橋野 聡
	副査	教授	渥美 達也

学 位 論 文 題 名

抗リン脂質抗体陽性全身性エリテマトーデス患者に対するスタチン製剤の
血栓症抑制効果とその機序の解明

(Preventive effects of statin on developing thrombosis in lupus patients with
antiphospholipid antibodies and its mechanism)

抗リン脂質抗体症候群(APS)とは、抗リン脂質抗体(aPL)に関連した自己免疫性血栓症および妊娠合併症と定義される。APS の治療は抗血栓療法に二次予防が中心であるが、血栓症の再発率や出血合併症の頻度は高く、また無症候性 aPL 陽性者においては、血栓症の一次予防は確立されていないなど問題点は多く、有効な治療が求められている。

本論文は、3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA)還元酵素阻害薬であるスタチン製剤の aPL 陽性者に対する血栓症抑制効果とその機序について検討した研究である。

第一部では、aPL 陽性全身性エリテマトーデス(SLE)患者におけるスタチン製剤の血栓症一次予防効果を明らかにすることを目的として、152 名の SLE 患者(aPL 陽性 78 名、aPL 陰性 74 名)を対象に後ろ向き観察研究を行った。多変量解析によりスタチン製剤の投与は aPL 陽性 SLE 患者の血栓症発症を抑制することが示された。

この結果を受けて第二部では、aPL による血栓傾向に対してスタチン製剤がどのように作用するか、*in vitro*、*in vivo* で検討を行った。*in vitro* の検討では、 $\beta 2$ グリコプロテイン I($\beta 2$ GPI) /human leukocyte antigen (HLA) class II 複合体を強制発現させた向血栓細胞にフルバスタチンを添加すると、向血栓細胞上の $\beta 2$ GPI/HLA class II 複合体の発現および同細胞に対する抗 $\beta 2$ GPI 抗体の結合が抑制されることが示された。*in vivo* の解析では env-pX ラットにフルバスタチンを経口摂取させたところ、フルバスタチン投与群で血栓症が抑制される傾向が認められ、また抗カルジオリピン抗体(aCL)の産生は抑制された。

審査にあたり、副査の橋野教授より、①スタチン製剤の種類による血栓症抑制効果の違い、②SLE 発症早期に血栓症が多い理由、③スタチン製剤の脂質降下作用が血栓症抑制にどのように関与しているか、について質問があった。それに対して、申請者は、①スタチン製剤の種類の違いによる血栓症抑制効果は認められなかった、②SLE 発症早期は炎症が強い、また副腎皮質ステロイド剤の大量投与が行われるなど、過凝固の状態であり血栓症を発症しやすい、③SLE 発症早期に血栓症を発症することが多く、スタチン製剤による脂質降下を介した長期的な動脈硬化抑制が血栓症を抑制した可能性は少なく、スタチン製剤がもつ抗炎症作用、血管内皮機能の改善、酸化ストレスの低減など Pleiotropic effects が抗血栓作用のメインである、と回答した。副査の豊嶋教授より、第一部において、スタチン製剤の投与ではなくループス腎炎を合併していることが血栓症

を抑制した可能性について質問があった。申請者は、ループス腎炎はネフローゼ症候群や内皮障害により血栓症のリスクになることが報告されており、スタチン製剤の投与が血栓症を抑制した可能性が高いと回答した。また、対象患者の HLA-DR の allele を調べたかについて質問があったが、申請者はまだ解析を行っていないと回答した。第二部においては、スタチン製剤は HLA class II の発現を特異的に抑制するかという質問があった。申請者は、HLA class II transactivator を介さない HLA class II の強制発現実験であり、HLA class II を特異的に抑制しているのではなく、低分子 G 蛋白のイソプレニル化を抑制することで、遺伝子導入細胞の細胞分裂や蛋白発現を抑制した可能性があると回答した。副査の渥美教授より、①APS に対するスタチン製剤の有効性を前向き研究で証明するために、どのような研究デザインが良いか、②スタチン製剤の抗血栓作用について、HLA class II による抗原提示抑制以外の作用機序について質問があった。申請者は、①APS の一般的血栓症予防である低用量アスピリンやワルファリンにスタチン製剤を追加した群と追加しない群で血栓症の発症を前向きに観察するのが良い、②スタチン製剤は HLA class II の発現抑制効果以外にも、酸化ストレスの抑制、血小板凝集の抑制、抗炎症作用などがあり、HLA class II の発現抑制効果以外にも複数の機序で抗血栓作用を発揮する、と回答した。主査の有賀教授より、①スタチン製剤を投与された APS 患者の aPL は低下したか、②フルバスタチンの投与により env-pX ラットの MHC class II は低下したか、について質問があった。申請者は、①スタチン製剤投与後の aPL 再検は一定の間隔で行われてはおらず、研究デザインの性質上評価が困難な点であり本研究の限界点である、②フルバスタチンの投与を受けた env-pX ラットのリンパ組織から白血球を採取し、MHC class II の発現を検討している途中であると回答した。

この論文は、スタチン製剤が aPL 陽性者の血栓症の一次予防に有効であることを世界で初めて示し、さらにその機序について β 2GPI/HLA class II 複合体を中心に *in vitro*、*in vivo* で解析したことによりきわめて価値が高い。今後 APS 患者や無症候性 aPL 陽性者に対する抗血栓治療の一つとしてスタチン製剤の使用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。