HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	抗リン脂質抗体症候群の血栓病態解明の研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	大西, 直樹
Description	配架番号：2509
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14046号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77871
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Naoki_Onishi_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　大西 直樹

審査担当者	主査	教授 橋野　聡
	副査	教授 村上　正晃
	副査	教授 清野研一郎
	副査	教授 山本　有平

学 位 論 文 題 名

抗リン脂質抗体症候群の血栓病態解明の研究
(Thrombotic pathology of Antiphospholipid syndrome)

本論文において申請者は、臨床研究で動脈血栓症を有する抗リン脂質抗体症候群(APS)患者における抗血小板薬二剤併用療法(DAPT)の血栓再発予防効果を示した。また基礎研究で抗リン脂質抗体(aPL)の対応抗原であるβ2GPI が MHC ClassⅡ(MHCⅡ)と複合体を形成し、misfold 蛋白として抗原提示されるという既報があることから、単球細胞上のプトロトンビン(PT)/MHCⅡ複合体が APS の臨床症状に強く相関するホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体(aPS/PT)の新規対応抗原となりうる可能性を示した。

審査における臨床研究分野の質疑応答では、①なぜ抗血小板薬が動脈血栓症を有する APS 患者の血栓再発予防効果を示すのか、②なぜ DAPT なのか、抗血小板薬を二剤以上使用しても良いのか、そして DAPT による安全面についてはどうか、の質問があった。

申請者はそれぞれ、①フィブリン血栓が主体の静脈血栓症と異なり、動脈血栓症は血小板に対するずり応力により血小板血栓を形成することから、抗血小板薬が効果を示す旨、②血小板薬治療による出血リスク因子として高齢である事が知られており、APS 患者層が若い事が安全面において、DAPT 群が他の治療群と差がなかった主な要因と考えられる。また APS 患者では、血清中のトロンボキサン A2(TXA2)が高い事、アデノシン二リン酸(ADP)の存在下で aPL が血小板を活性化される事が知られており、複数の抗血小板薬使用により、持続的に TXA2 合成や ADP 受容体を阻害する事で有効な血栓再発予防効果が期待できるが、出血リスク増加の観点から三剤以上の抗血小板薬は推奨されない旨、を回答した。

審査における基礎研究分野の質疑応答では、④PT は MHCⅡとどこで、どのように結合しているのか。⑤MHCⅡへの結合は misfold された PT なのか、⑥APS と健常者の単球で aPS/PT の結合が異なること示しているが、治療によって aPS/PT の結合が異なるのか。⑦今回の発見は新規治療に結びつく可能性はあるか、の質問があった。

申請者はそれぞれ、④MHCⅡは細胞内でペプチドやタンパクが結合しないように、インバリアントチェーン(Ii)が結合しているが、Ii よりも MHCⅡと結合親和性が高いペプチドやタンパクが存在すると、Ii が外れペプチドやタンパク MHCⅡと結合と考えられている。HEK293T 細胞に抗原、MHCⅡと Ii を強制発現する実験系で、HLA アリルによっては抗原と MHCⅡ複合体の発現が低下する既報がある事から、抗原が表出しているエピトープと MHCⅡとの結合親和性により細胞内で複合体形成が起きていると予想されている旨、⑤aPS/PT が細胞内染色および細胞外染

色で結合している事から、ホスファチジルセリン(PS)に結合した PT と同様に構造変化を起こした PT が存在している事が予想される。既報でペプチドが MHCⅡと結合する事で構造変化を起こす事が知られている事から、本実験で aPS/PT が認識している抗原が、通常の PT が表出しないエピトープを表出する misfold PT なのか、MHCⅡと結合して構造変化をした PT なのかは区別ができないが、正常構造の PT は MHCⅡと結合親和性が高くない事が予想され、misfold PT を想定している旨、⑥APS 患者の血液中に aPL が持続的に存在しているため、常に血栓二次予防を行なっており、本研究で使用している検体は主に血栓二次予防中の患者の検体である。比較対象が少なく、血栓予防治療により単球細胞への aPS/PT の結合が異なるかはわからない旨、⑦MHCⅡの違いにより、細胞表面に表出する抗原の発現量の違いがあるため、MHCⅡをブロックする事で PT/ MHCⅡの表出を抑制する治療法は検討されうるが、MHCⅡをブロックする事での人体への影響が予想できないため、MHCⅡをブロックする薬剤は使用が困難である。しかし、misfold PT が関与している可能性が考えられており、分子シャペロン療法により misfold PT を阻害できる可能性がある旨、を回答した。

本研究で得られた成果により、血栓治療のアンメットニーズである動脈血栓症再発に対する新規治療選択肢の可能性、PT/ MHCⅡが aPS/PT の新規対応抗原である可能性が示唆された。APS の血栓病態は未解明部分が多い難治性疾患であり、本研究の新知見は今後 APS の診療および血栓病態の解明の一助となる事が期待される。

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を考慮し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。