

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称	博士 (医 学)	氏 名	藤枝 雄一郎
	主査	教授	有賀 正
審査担当者	副査	准教授	松本 美佐子
	副査	准教授	森松 組子
	副査	教授	渥美 達也

学位論文題名

The elucidation of the prothrombotic mechanism mediated by prothrombin in antiphospholipid syndrome

(プロトロンビンを介する抗リン脂質抗体症候群の血栓形成機序解析)

抗リン脂質抗体症候群 (APS) は、血中に抗リン脂質抗体 (aPL) が証明され、血栓症、妊娠合併症をきたす自己免疫疾患である。近年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) が APS の新しい aPL として注目されている。本研究では、第一部で、日本人 APS 患者のデータベース構築、第二部では aPS/PT による血栓症形成に関与する新規分子の発見について述べる。第一部：141 例の APS のうち、動脈血栓症は 66.0%、静脈血栓症は 32.6% 認めた。また aPS/PT は 69.5% 陽性であり、他の aPL と比較し高頻度であった。また動脈血栓症のリスク因子は高血圧であった。本研究により日本人の APS 患者の臨床像が明らかとなり、aPS/PT は多くの APS 患者に認められることが示された。第二部：aPS/PT は直接、単球を活性化するが、刺激を細胞内部に伝達する受容体については不明であるため、プロテオミクスの手法を用いて膜タンパクの同定を行なった。質量分析により糖転移酵素である RibophorinII (RPN2) が同定され、両者の結合を cotransfection assay、ELISA、SPR により確認した。RPN2 siRNA を用いて、RAW264.7 細胞膜表面の RPN2 をノックダウンし aPS/PT 抗体で刺激したところ、組織因子 (TF) の mRNA 発現が有意に低下した。以上の結果から、RPN2 は aPS/PT が誘導する TF 発現に関与しており、APS 患者の血栓形成機序に関与している可能性がある。質疑応答では、副査松本准教授より、自己抗体産生の機序に関する知見について、妊娠合併症との関連について、主査有賀教授より、aPS/PT のモノクローナル抗体の作製法について、APS モデルマウスについて、TF の発現に関与するシグナルに関して、副査森松准教授より、PS との関連について、RPN2 が細胞膜に発現する生物学的意義について、副査渥美教授より、高血圧と抗リン脂質抗体の関連について、APS の治療戦略についての質問があった。いずれの質問に対し、申請者は概ね適切に回答した。

この論文は、APS の血栓形成メカニズムに関与する新規分子を発見したことで高く評価され、本論文の成果から今後の APS の病態解明と新しい治療開発が期待される。

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。