

(様式 17)

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	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)

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抗リン脂質抗体(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検証し、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した。

第二部では、フルバスタチンは向血栓細胞表面の $\beta 2$ グリコプロテイン I ($\beta 2$ GPI)/human leukocyte antigen (HLA) class II 複合体の発現および同細胞に対する抗 $\beta 2$ GPI 抗体の結合を抑制することが示された。またフルバスタチンは env-pX ラットの抗カルジオリピン抗体の産生と血栓症発症を抑制する可能性が示された。

審査にあたり、副査の橋野教授より、スタチン製剤の血栓症抑制効果における種類の違いと脂質降下の影響、SLE 発症早期に血栓症が多い理由について、副査の豊嶋教授より、ループス腎炎と血栓症リスクの関連、本研究の対象患者における HLA-DR の allele、スタチン製剤の HLA class II 発現に対する特異性について、副査の渥美教授より、APS に対するスタチン製剤の有効性を検討する前向き研究のデザイン、HLA class II 以外のスタチン製剤の抗血栓作用について、主査の有賀教授より、APS 患者に対するスタチン製剤による aPL 抑制効果、フルバスタチンによる env-pX ラットの MHC class II 抑制効果について質問があった。申請者は、いずれの質問に対しても、自身の実験結果や知見、関連論文などを引用して、それぞれ適切に回答した。

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 *in vitro*、*in vivo* で解析したことにより高く評価され、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。