

# 学位論文の要旨

三 重 大 学

|  |                               |     |       |
|--|-------------------------------|-----|-------|
| 所 属  | 乙 三重大学大学院医学研究科<br>(内科系内科学Ⅱ専攻) | 氏 名 | 山下 芳樹 |
| <p>主論文の題名</p> <p>Elevated plasma levels of soluble platelet glycoprotein VI(GPVI)<br/>in patients with thrombotic microangiopathy</p> <p>主論文の要旨<br/>(背景)</p> <p>血栓性微小血管障害症 (TMA) は、溶血性貧血、血小板減少、微小循環障害による臓器障害を主徴とする病態であり、その原因は a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I domain 13 (ADAMTS13) の減少、血管内皮細胞の活性化や障害、血小板の活性化など多岐にわたる。</p> <p>血小板膜糖タンパク質 VI (GPVI) は、タイプ 1 膜貫通型受容体であり、免疫グロブリンスーパーファミリーに属し、FcR<math>\gamma</math> 鎖と結合している。GPVI は血小板膜上に特異的に発現し、血小板活性化に伴い血小板表面上の GPVI は切断され、可溶性 (sGPVI) が放出される。このため、sGPVI は血小板活性化マーカーとして注目され、急性冠症候群や脳梗塞の診断に有用であるという報告がされている。</p> <p>今回、TMA 患者 70 例、健常人 40 例、非血栓症患者 46 例、術後患者 15 例、播種性血管内凝固症候群 (DIC) 患者 13 例において sGPVI 値を測定して、血小板活性化の検討を行った。</p> <p>(方法と対象)</p> <p>1990 年 4 月 1 日から 2012 年 3 月 31 日までに三重大学病院で TMA と診断された 70 例(女性 37 例、男性 33 例、年齢中央値 55 歳)における sGPVI、ADAMTS13 活性、フォンウィルブランド因子 (VWF)、VWF プロペプチド (VWFpp) を測定し、健常人 40 例、非血栓症患者 46 例、術後患者 15 例、DIC 患者 13 例と比較した。TMA の診断基準は、血小板減少ならびに溶血性貧血を認め、1) ADAMTS13 活性が 10%未満、2) O-157 感染、あるいは 3) 精神神経症状または腎障害を認める場合とした。これらの TMA 患者を以下の 4 グループに分類した。その内訳は、再発と家族歴を有する atypical HUS (aHUS) 6 例、骨髄移植後の造血器疾患関連 TMA (TMA-H) 5 例、ADAMTS13 活性が 10%未満の ADAMTS13 関連 TMA (TMA-A) 27 例、その他の原</p> |                               |     |       |

因の TMA (TMA-O) 32 例であった。

ADAMTS13 ならびにトロンボモジュリン (TM) の測定は、FRETTS-VWF73 (Peptide Institute, Inc) ならびに Thrombomodulin"MKI"EIA kit (三菱化学メディエンス社) を用いて行った。VWF および VWFpp の測定は VWF & Propeptide assay kit (GTi DIAGNOSTiCs) を用いて行った。血漿 sGPVI の定量は 2 つのマウス抗 GPVI モノクローナル抗体による sandwich ELISA 法で行い、血漿中の sGPVI の同定は免疫沈澱法と Western blotting 法を用いて行った。

#### (結果)

血漿 sGPVI (中央値; 25-75%タイル) は、健常人 (11.4 ng/mL; 9.1-14.8 ng/mL) と比べて、非血栓症患者 (16.2 ng/mL 12.6-22.5 ng/mL)、術後患者 (31.6 ng/mL; 28.3-35.1 ng/mL)、DIC 患者 (44.5 ng/mL; 36.6-60.8 ng/mL)、TMA 患者 (40.8 ng/mL; 32.9-56.7 ng/mL) で、有意に高値であった ( $p < 0.001$ )。また、術後患者、TMA 患者および DIC 患者の sGPVI は、非血栓症患者と比べて有意に高値であった ( $p < 0.001$ )。TMA-A (36.8 ng/mL; 30.5-49.0 ng/mL) と TMA-O (51.9 ng/mL; 37.4-66.3 ng/mL) の sGPVI は、非血栓症患者と比べて有意に高値であった ( $p < 0.001$ )。TMA-O の血漿 sGPVI は、aHUS (33.2 ng/mL; 19.5-50.7 ng/mL,  $p < 0.05$ ) や TMA-H (14.2 ng/mL; 6.1-21.4 ng/mL,  $p < 0.001$ ) と比べて有意に高値であった。血漿交換翌日の sGPVI は、発症時と比べて有意に低下した ( $p < 0.001$ )。生存・非生存群間で ADAMTS13、sGPVI、VWF、VWFpp/VWF 比に有意差は認めなかったが、VWFpp 値は、生存群 (200 %; 165-241 %,  $p < 0.001$ ) と比べて、非生存群 (339 %; 263-441 %) で有意に高値であった。TMA 患者における sGPVI 値は、血小板数、ADAMTS13、VWF、VWFpp、VWFpp/VWF 比、TM のいずれとも相関を認めなかった。

#### (考察)

血漿 sGPVI は血小板活性化疾患である TMA などの診断に有用であり、心筋梗塞や脳梗塞などにおける抗血小板治療の指標となる可能性も考えられた。