

氏名	劉 慶 平
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 2292号
学位授与の日付	平成14年3月25日
学位授与の要件	医学研究科病理系細胞工学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	抗リン脂質抗体症候群における動脈血栓の発症機序: $\beta$ 2-グリコプロテインIに特異的なリガンドと自己抗体の関与
論文審査委員	教授 竹居 孝二 教授 中山 睿一 教授 大江 透

#### 学位論文内容の要旨

$\beta$ 2-グリコプロテイン I ( $\beta$ 2-GPI) は、抗リン脂質抗体症候群 (APS) 患者に現れるいわゆる抗カルジオリピン抗体の主要抗原である。最近、我々は、 $\beta$ 2-GPI が酸化 LDL に特異的に結合すること、および、 $\beta$ 2-GPI に主要なリガンドの一つ (oxLig-1) が 9-(7-ketocholest-5-en-3 $\beta$ -yloxy)-9-oxononanoic acid であることを報告した (J. Lipid Res. 42, 697, 2001)。本研究では、oxLig-1 をはじめとする短鎖脂肪酸の $\omega$ 位がカルボン酸であるコレステリルリノレートの酸化体が  $\beta$ 2-GPI リガンドであることを明らかにした。すなわち、oxLig-1 などの $\beta$ 2-GPI リガンド、 $\beta$ 2-GPI、および抗 $\beta$ 2-GPI 自己抗体の関与によりマウスマクロファージによる顕著な酸化 LDL の取り込みが起こった。一方、遊離カルボン酸を有しないコレステリルリノレートあるいは $\beta$ 2-GPI リガンドのメチル化体ではこのような取り込みは起こらなかった。以上のことより、 $\beta$ 2-GPI に特異的なコレステリルリノレートの酸化体で $\omega$ 位のカルボン酸が抗 $\beta$ 2-GPI 抗体依存的な酸化 LDL のマクロファージによる取り込みおよび APS における動脈血栓症の発症を媒介していると考えられる。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome, APS) の凝固過程において、血漿中酸化 LDL がマクロファージにより認識され、取込まれるプロセスについて明らかにしたものである。これまでに、抗リン脂質抗体の対応抗原である血漿中の $\beta$ 2-グリコプロテイン I ( $\beta$ 2-GPI) と抗 $\beta$ 2-GPI 抗体との結合により、マクロファージによる酸化 LDL の取り込みが増加することが知られている。本研究において申請者は、酸化 LDL に由来し、 $\beta$ 2-GPI との結合性を示すリガンドを精製、同定した。同定された2つのリガンドのうち、ひとつは新規のもの [4,12-dioxo-12-(7-ketocholest-5-en-3 $\beta$ -yloxy) dodecanoic acid] であった。さらに、これらのリガンドの存在により、マクロファージによる酸化 LDL 取り込みが増加することを示唆した。本研究は APS の病態について分子レベルでの新しい知見を得た点において価値ある業績である。

よって本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。