【233】

氏　名（本籍）	品川篤司（福岡県）
学位の種類	博　士（医　学）
学位記番号	博甲第 2673 号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	von Willebrand 因子上の血小板膜糖蛋白（GP）Ib 結合部位の検討
主　査	筑波大学教授　医学博士　住田孝之
副　査	筑波大学助教授　医学博士　柴崎正修
副　査	筑波大学講師　医学博士　榊原　謙
副　査	筑波大学講師　医学博士　藤澤裕志

論文の内容の要旨

（目的）

多発性骨髄腫などの免疫グロブリン異常症では，産生されるM蛋白が種々の凝血学的異常を引き起こすことが知られているが，その詳細な機序は不明である。M蛋白によって時に重篤な出血傾向が引き起こされ，患者の生命を脅かすこともあり，この機序を解明することは臨床上重要である。本研究では，種々の凝血学的異常を認め，重篤な出血傾向を呈したIgD（λ）型多発性骨髄腫の一症例において，凝血異常の原因物質を単離精製すること，およびその機序を明らかにすることを目的とした。

（対象と方法）

1）対象症例は，K，61歳女性。動脈穿刺部，筋肉注射部，静脈採血部の止血困難といった重篤な出血傾向を呈したIgD（λ）型多発性骨髄腫症例。血小板数（$16.6\times10^4/\mu l$），プロトロンビン時間（PT）は正常であったが，出血時間（25分以上），活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT；44.6sec），希釈ラッセル蛇毒時間（dRVVT；49.6sec）の延長を認めた。vWF抗原量，vWF活性，第Ⅷ因子活性は正常ないし高値であったが，血小板粘着能の低下（8％）とristocetin凝集能の欠如を認めた。

2）本例の血漿並びに尿からカラム操作によりAPTT延長物質の単離精製を行い，得られた蛋白について，健常人血小板や凝固時間に与える影響を検討した。

3）明らかとなった後天性vWD様の病態から，vWF，GPIbとのbinding assayを行い，その作用点及びvWFGP-Ib間の相互作用に与える影響を検討した。

（結果）

1）患者Kの血漿及び尿より精製したAPTT延長物質は，分子量44kDaのλ型BJPのdimer（Kλ dimer）（p15.6）であった。

2）Kλ dimerは濃度依存性に健常人血漿のAPTT及びdRVVTを延長し，lupus anticoagulant（LA）様活性を示した。

3）Kλ dimerは濃度依存性に，ristocetin，高ずり応力，低濃度thrombinによる正常人血小板凝集を阻害したが，

ADP，collagen，epinephrin，botorocetin 高濃度 thrombin，低ずり応力による凝集には影響を与えなかった。

4）K λ dimer は，固相化した vWF に対する正常人血小板の粘着，ristocetin 惹起性の ^{125}I 標識 vWF のホルマリン固定血小板への結合，さらに，^{125}I 標識 thrombin のホルマリン固定血小板への結合も阻害したが，botrocetin 惹起性の ^{125}I 標識 vWF のホルマリン固定血小板への結合は阻害しなかった。

5）^{125}I 標識 K λ dimer は，ホルマリン固定血小板への結合を示さなかった。一方，固層化 K λ dimer は，^{125}I 標識 vWF，^{125}I 標識 39/34kDa vWF-fragment（vWF の A1 ドメインに相当），^{125}I 標識 thrombin と結合した。

6）K λ dimer の CDR 領域には陰性荷電を有するアミノ酸残基（主に Asp）が集中していた。

（考察）

本例における種々の凝血学的異常並びに出血傾向の原因物質は，λ型 BJP の dimer（K λ dimer）であると考えられた。著明な出血傾向は vWF-GPIb 相互作用の阻害，すなわち後天性 vWD 様の病態によると考えられた。K λ dimer は ristocetin 惹起性の血小板凝集や ^{125}I 標識 vWF のホルマリン固定血小板への結合を阻害したが，botrocetin 惹起性のそれらには影響を与えなかったこと，modulator 非存在下でも vWF-GPIb 間の相互作用を阻害したことから，K λ dimer の作用点は，生理的な活性型 A1 ドメインであり GPIb 結合部位を阻害していると考えられた。また，K λ dimer と vWF の結合においては，静電的な結合力の関与が推察された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では，著明な出血傾向を有する多発性骨髄腫症例においてその凝血学的異常の原因物質を明らかにする事を目的とし，カラムを用いた解析から，BJP（λ）の dimer が凝血異常誘導物質として単離精製された。これは，vWF，thrombin と結合し，また LA 様活性を呈していた。BJP（λ）dimer が vWF の GPIb 結合部位である A1 ドメインに結合することから，vWF と GPIb の結合を阻害する事により凝血異常を引き起こしている事を明らかにした。

本研究では，多発性骨髄腫における vWD 様病態の原因物質を同定し，凝血異常の発症機序を解明した価値ある研究であり高く評価される。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。