

授与番号	甲第 1817 号
------	-----------

## 論文内容の要旨

Autophagosome-rich platelets are increased in immune thrombocytopenia

(ITP では Autophagosome 形成血小板が増加する)

(大津瑛裕, 古和田周吾, 関裕葵, 村井一範, 泉田亘, 外川亮, 下山格, 清原千貴, 宮島真理, 西谷真来, 菅原教史, 佐々木了政, 上原さつき, 筑紫泰彦, 小宅達郎, 磯貝純夫, 人見次郎, 石田陽治, 伊藤薫樹)

(Journal of Iwate Medical Association 72 巻, 3 号, 2020 年 8 月掲載予定)

### I. 研究目的

免疫性血小板減少性紫斑病 (Immune thrombocytopenia; ITP) は, 抗血小板自己抗体を介した血小板の破壊の亢進と, 血小板産生の減少による血小板減少によって特徴付けられる. 主に, 確定的な検査方法を欠くことがその診断を難しくしており, 診断はその他の血小板減少疾患の除外によって成される. これまでのエビデンスから, Autophagy の亢進は, 血小板造血と ITP に関与していることが示されている. しかし, ITP 患者で血小板の Autophagy が亢進しているか, また, その測定の, ITP 診断における新しい指標としての可能性はいまだ不明である.

ITP 患者において Autophagy が亢進している血小板が増加していることを解明するため, 我々は ITP を含む血小板減少症の患者で Autophagosome 形成血小板比率 (Autophagosome rich platelets; ARPs) を測定した.

### II. 研究対象ならび方法

ITP 患者において Autophagy が亢進している血小板が増加していることを解明するため, 我々は, ITP を含む血小板減少症の患者で Autophagosome 形成血小板比率 (Autophagosome rich platelets%; ARPs%) を測定した.

34 人の ITP 患者と, ITP 以外の 52 人の血小板減少症患者で測定を行った. 血小板内の Autophagosome の検出と定量は, Autophagosome を染色するカチオン蛍光染料である CYTO-ID® と, フローサイトメーターを用いて行った. CYTO-ID® によって染色された血小板を, Autophagosome 形成血小板と定義した.

### Ⅲ. 研究結果

血小板減少症患者において、ITP 患者では他疾患と比較して、ARPs%は有意に高値を示した ( $p < 0.01$ )。ITP 患者において、ARPs%と網状血小板比率 (reticulated platelets%; RPs%) は相関があった ( $r = 0.58, p < 0.01$ )。また、RPs%は血小板数と強い負の相関を示し ( $r = -0.71, p < 0.01$ )、また、ARPs%は平均血小板容積と正の相関を示した ( $r = 0.55, p < 0.01$ )。ROC 曲線下面積は、ARPs%と RPs%でそれぞれ 0.83, 0.93 であった。

### Ⅳ. 結 語

血小板減少症患者における Autophagy の亢進は ITP 患者で特徴的であり、Autophagosome 形成血小板比率の測定が、血小板減少症の鑑別の一助となる可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 鈴木 啓二郎（臨床検査医学講座）

副査 教授 人見 次郎（解剖学講座人体発生分野）

副査 教授 伊藤 薫樹（臨床腫瘍学講座）

免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）の診断は血小板減少症を示す疾患の除外であり，診断に十分な感度と特異度を持つ検査の確立が望まれている．本論文は，巨核球・血小板での autophagy 活性化に着目し，autophagosome を染色するカチオン系蛍光染色料 Cyto-ID® により，ITP 患者の autophagosome に富む血小板比率（ARPs%）をフローサイトメトリ一法で測定して，ITP 患者血小板での autophagy 活性化亢進および診断への有用性を検討した．ITP 患者 34 名と ITP 以外の血小板減少患者 52 名で ARPs% と網状血小板比率（RPs%）を測定したところ，両者とも ITP 患者で有意に高値だった（ $p < 0.01$ ）．ARPs% と RPs% は正の相関を示し（ $r = 0.59$ ），ARPs% は平均血小板容積と正の相関（ $r = 0.56$ ）を示した．ITP 診断における ROC 解析では，ARPs% の曲線下面積は 0.83 であった．ITP 患者血小板で autophagosome の増加を初めて示した本論文は，ITP の病態に対する autophagy の関与や，ARPs% の診断的価値に関し有益な知見を示した研究といえる．学位に値する論文である．

### 試験・試問の結果の要旨

審査では，研究の背景，方法，結果，および考察をスライドで明確に示し，研究手法や結果の解釈に関する諮問（ARPs% 測定におけるベースラインの設定や一部の MDS 症例で見られる ARPs% 高値の解釈など）を行い，適切な回答を得た．学位に値する学識を有していると考えられる．また，学位論文の作成にあたって，剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した．

### 参考文献

- 1) 血小板放出後の成熟（古和田周吾と共著）  
血液フロンティア，27 巻 6 号（2017 年）：p839–844.
- 2) Retrospective analysis of prognostic factors for Waldenström macroglobulinemia: a multicenter cooperative study in Japan（ワルデンシュトレームマクログロブリン血症における予後因子の後方視的解析：日本における他施設共同研究）（斉藤明生，他 20 名と共著）  
International Journal of Hematology，106 巻 5 号（2017 年）：p681–690.