

助成研究発表

〈1〉自己免疫疾患合併妊娠における不育症に関する基礎的・臨床的研究

中村 紀彦

大阪府立母子保健総合医療センター研究所

ループスアンチコアグラント陽性患者10人のそれぞれの血漿からIgGを精製して、各IgGについてアネキシンV結合分画と被結合分画に分けた。10人のIgGすべてについて、ループスアンチコアグラント活性とアポトーシス誘導活性はアネキシンV結合分画に局在した。アポトーシス誘導活性は、分画をヒト臍帯静脈血管内皮細胞の培地に添加して、細胞の形態的変化の観察とDNAの断片化を定量することによって評価した。DNAの断片化量はアネキシンV結合分画IgGに用量依存性であった。またアネキシンVとのプレインキュベーションにより用量依存性に抑制された。リボソームを使って患者IgGから抗リン脂質抗体を除去しても、アポトーシス誘導活性もアネキシンV結合活性も失われなかった。このように、我々はループスアンチコアグラント保有患者はリン脂質に結合しないが血管内皮細胞にアポトーシスを誘導する活性を持った抗体を保有することを明らかにした。

血管内皮細胞が死んだ部位では抗凝固作用が失われることから血栓が生じやすい。血栓が生ずれば、それより遠位側では虚血となる。虚血は血管内皮細胞にATP欠乏を招いて細胞死をもたらす。このようにして悪循環経路が発生して血栓形成傾向が増幅するということを考えて、我々はATP欠乏と血管内皮細胞死の関係をゲノムDNA断片化の観点から調べた。その結果ATP欠乏によって生じるゲノムDNA断片化はcaspase非依存性であることを見出して、これを実行する因子を精製した。その結果、この因子の実態は真核細胞のDNA複製に必須の蛋白質familyであるminichromosome maintenance(Mcm)の一員であるMcm6のN末端側の56kDa断片であることを見出した。

参考文献

1. Nakamura N., et al. Properties of DNA fragmentation activity generated by ATP depletion. *Cell Death and Differentiation*, 7 : 477 ~ 484, 2000.
2. Nakamura N., et al. Localization of the apoptosis-inducing activity of lupus anticoagulant in an annexinV-binding antibody subset. *The Journal of Clinical Investigation*, 101 : 1951 ~ 1959, 1998.