

血栓性血小板減少性紫斑病の二次的発症の機序解明

西 裕志

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科

【研究の背景】

血栓性血小板減少紫斑病 thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)は von Willebrand 因子特異的切断酵素である a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13)活性低下を原因とする。先天的な ADAMTS13 活性低下と対照的に、感染や妊娠が契機になる二次性 TTP では ADAMTS13 活性低下だけで全身の血栓症状が生じるのか不明である。動物実験でも *ADAMTS13* 欠損マウスではベースラインで TTP の表現型を示さない (Motto: *J Clin Invest* 2005, Banno: *Blood* 2012)。これらは TTP 発症における ADAMTS13 の作用の複雑性を示唆する。

【目 的】

二次性の血栓性血小板減少紫斑病 thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)では ADAMTS13 活性低下に次ぐセカンドヒットが発症に寄与している可能性がある。申請者らの観察では *ADAMTS13* 欠損マウスに実験学的糸球体腎炎を誘導すると、腎障害は野生型と同程度だが、遺伝子改変マウスでは多臓器に血栓が形成されていた。本研究では ADAMTS13 欠損マウスで多臓器に血栓形成される機序を解明する。

【方 法】

ADAMTS13 欠損及び野生型マウスにヒツジ由来抗糸球体血清を静脈投与して実験学的糸球体腎炎を誘導する¹⁾。腎、肺、心、脳を採材して組織学的な観察した。また、糸球体腎炎を誘導したマウスに ADAMTS13 リコンビナント蛋白を静脈内投与して生存率を比較した。さらに、投与 0-7 日後にマウスから採血、処理後にマイクロ流体チップ上で流し、高速流体イメージング技術で血液サンプルごとに血小板及び循環血小板凝集塊の画像を短時間に得ることで循環血小板凝集塊の画像ビッグデータを取得し、統計解析を行った (Nishikawa: *Nature Commun* 2021)。

【結 果】

(1) 実験学的腎炎の誘導と組織学的評価

腎障害は野生型と同程度だが、蛋白尿や糸球体病変に野生型と比して変化はないが、血小板数が減少傾向を示し複数臓器に血栓が形成されマウスが高率に死亡した。また、血液検査では腎炎群でヘモグロビン値や血小板数の低下が観察された。病理組織学的な解析では、血栓は PTAH 染色及び VWF 染色陽性であった。

(2) リコンビナント ADAMTS13 投与

糸球体腎炎を誘導した *ADAMTS13* 欠損マウスに ADAMTS13 リコンビナント蛋白または対照薬を投与したところ、リコンビナント蛋白が補充されたマウスでは致死率が低下した。

(3) マウス血液イメージング

糸球体腎炎誘導 7 日目の *ADAMTS13* 欠損マウスの血液中には、同条件の野生型マウスの血液中よりも有意に多い循環血小板凝集塊が存在していた。

【考 察】

糸球体腎炎が生じた *ADAMTS13* 欠損マウスでは、リコンビナント *ADAMTS13* 投与によって生存率が改善した。また、マウス血液の高速流体イメージングでは *ADAMTS13* 欠損マウスでは野生型マウスよりも多い循環血小板凝集塊が存在していた。以上より、血中の *ADAMTS13* が不足していることが確かに循環血中に血小板凝集を引き起こし、多臓器血栓が形成される原因であることがわかった。目下、腎炎が *ADAMTS13* 欠損マウスに TTP 様の表現型を惹起させる内的な原因として、凝固線溶系や補体系、それ以外の血管構成コンパートメント²⁾の関与を疑っており、補体の不活化や白血球除去が表現型に与える影響を引き続き解析中である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

TTP の治療には先天性であれば定期的な血漿輸注や血漿交換、また、現実世界で患者数がより多い二次性であればこれらに加えて原疾患の治療が必要となり、いずれも輸血や体外循環に伴う侵襲的なリスクを伴う。今後、本研究を通じて TTP 治療に有用な治療的介入に発展させられる。

【参考・引用文献】

1. Yoko Yoshida, Hiroshi Nishi: The role of the complement system in kidney glomerular capillary thrombosis. *Front Immunol* 13:981375, 2022.
2. Reiko Inoue, Hiroshi Nishi, Mizuko Osaka, Masayuki Yoshida, Masaomi Nangaku: Neutrophil Protein Kinase R Mediates Endothelial Adhesion and Migration by the Promotion of Neutrophil Actin Polymerization. *J Immunol* 208: 2173–2183, 2022.