HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	妊娠高血圧症候群における補体系の関与および臓器障害の指標としての血小板減少についての検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	眞山, 学徳
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14617号
Issue Date	2021-06-30
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/82962
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号：2638
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Michinori_Mayama_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　眞山　学徳

主査　　教授　篠原　信雄
審査担当者　副査　　教授　真部　淳
副査　　教授　荒戸　照世

学 位 論 文 題 名

妊娠高血圧症候群における補体系の関与および臓器障害の指標としての
血小板減少についての検討
(Complement activation in preeclampsia and thrombocytopenia as a sign of maternal organ damage)

本学位論文の第 1 章では、HELLP 症候群における補体の活性化の検討のために、soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)と soluble endoglin (sEng)をラット腹腔内に持続投与し HELLP 症候群モデルラットの作成を試みた。しかし投与条件を変えてもモデル作成には至らなかった。第 2 章では母体の臓器障害に基づく妊娠高血圧症候群の診断基準の変更による病型分類の頻度および妥当性について検討を行った。9.4%の妊娠高血圧症候群の妊婦で病型分類の変更が行われ、病型分類が変更となった症例では変更がなかった症例に比べ、有意に 34 週未満の早産率や NICU 入室率が高いことが示された。第 3 章では妊娠高血圧腎症における血小板減少のカットオフ値について検討を行い、血小板数 10-15 万/μL の軽度の血小板減少では血小板数が正常な妊婦と比べ、周産期予後や母体の臓器障害の頻度に差がないことが示された。第 4 章では血小板の減少率と妊娠高血圧症候群の臨床症状や周産期予後について検討を行った。妊娠初期から分娩時までの血小板数減少が 30%以上の妊婦では血小板減少を除く母体の臓器障害や 34 週未満の早産の頻度が有意に高く、分娩時の血小板数が正常に妊婦に限ったサブ解析でも同様の結果であった。

審査にあたり、副査の荒戸教授から HELLP 症候群モデル動物の作成で、ウイルスベクターを使用した過剰発現モデルの報告もある中で sFlt-1 と sEng の腹腔内持続投与によるモデルを選択した理由について質問があった。申請者は腹腔内持続投与モデルの方が簡便に作成でき、この方法を用いた報告が複数あること、過剰発現モデルに関する論文は 1 編のみあるが、同一グループからのものであることを挙げ、sFlt-1 と sEng の持続投与モデルを採用したと回答した。また荒戸教授から各ガイドラインにおいて血小板減少のカットオフ値について 10 万/μL と 15 万/μL を採用した根拠について質問があった。申請者は妊娠高血圧症候群において血小板数のカットオフ値に関する試験はなく、米国産婦人科学会では

HELLP 症候群における血小板数のカットオフ値である 10 万/μL を採用、国際妊娠高血圧学会はコンセンサスミーティングの議論の結果、一般的に血小板減少のカットオフとされている 15 万/μL をカットオフ値として採用されたと回答した。副査の荒戸教授より妊娠高血圧症候群発症時と分娩時の血小板減少率でどちらが有用かとの質問があった。申請者は発症時の血小板減少率による妊娠高血圧腎症発症や 34 週未満の早産の予測では、カットオフ値以下の症例との差は大きくはないこと、今回の検討では発症時期に関わらず、血管内皮細胞障害を反映していると考えられる 30%以上の血小板減少を認めた症例をハイリスクと考えるのが適切であると回答した。荒戸教授より今後、今回の研究結果をガイドラインへの反映を目指す場合に必要と思われること、自らできることは何かと質問があり、申請者は論文発表に加え、学会などの場で研究成果を広く報告することが必要であると回答した。真部教授より HELLP 症候群のモデルラットが作成できなかった点について、作成方法を報告したグループへ問い合わせを行っているかとの質問があり、申請者は University of Mississippi Medical Center の Kedra L Wallace へ実験開始前に連絡をとり、作成方法について確認を行ったが、モデル作成が出来なかった際に再度問い合わせを行ったが返信がなかったと回答した。真部教授よりモデルの作成方法について再度問い合わせを行う必要性について指導があり、再度問い合わせを行っている。主査の篠原教授より研究成果のガイドラインへの反映を目指すためには、前向きのレジストリでの検討が必要であるとご指導いただいた。また篠原教授より妊娠高血圧症候群のガイドラインの改定頻度についてご質問があり、日本のガイドラインは 2015 年に第 1 版が発行され、2020 年度より改定に向けた public comment の募集が始まっている状況であると回答した。

この論文は，妊娠高血圧症候群における補体系の関与および臓器障害の指標としての血小板減少の意義を明確にし、その臨床応用について詳細に検討された研究として高く評価され，今後の研究の発展とともにガイドラインを含め臨床応用の可能性が大きく期待される。

審査員一同は，これらの成果を高く評価し，大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ，申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。