



Title	血管疾患と自己免疫応答の関連に関する研究
Author(s)	安田, 充孝
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第17034号
Issue Date	2026-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k17034
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/100087
Type	doctoral thesis
File Information	YASUDA_Mitsutaka_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 安田 充孝

主査 教授 小林 弘一
審査担当者 副査 教授 氏家 英之
副査 教授 畠山 鎮次

学 位 論 文 題 名

血管疾患と自己免疫応答の関連に関する研究
(Autoimmune response in vascular diseases)

本研究は、血管における主要な病変である狭窄と閉塞をきたす疾患としてもやもや病と抗リン脂質抗体症候群を取り上げ、それらと自己免疫応答との関連について探索したものである。第一章ではもやもや病疾患感受性遺伝子である *RNF213* の機能解析を目的とした。同分子が細胞内、および生体内で *IL-6* アンプを正に制御する分子であることを明らかにし、その機序が *TNF- α* シグナル伝達経路および *NF- κ B* 経路の活性化であることを示した。これは主に *RNF213* と *TRAF2* との結合によってもたらされ、*RNF213* R4810K 変異によってより結合が強固になることを示し、もやもや病の病態形成に関わる機序のひとつとして *IL-6* アンプの活性化が関与している可能性を報告した。第二部では APS (antiphospholipid syndrome: APS) および SLE (systemic lupus erythematosus: SLE) 患者に対する SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種前後で抗リン脂質抗体プロファイルに変化があるかを検討した。ワクチン接種によって血栓症はみられなかったものの、抗リン脂質抗体を接種前から有している症例では新規に aPL が産生され、抗リン脂質抗体価が上昇しうること示し、mRNA ワクチンがもつ免疫原性について示唆した。

審査にあたり、まず副査の氏家 英之教授から、もやもや病患者が有する *RNF213* 変異のホモ接合、ヘテロ接合の違いによって血管内皮肥厚の程度や重症度が異なるのか、また血管狭窄をきたす機序について質問があり、申請者は本研究の検討では症例数が少ないことから今後症例数を増やして検討する必要があること、重症度の差は明らかになっていないと思われること、血管狭窄については内皮細胞の増殖によると思われることを回答した。また、第二部の内容について APS や SLE 患者の治療内容が考慮されているかに関する質問があり、申請者は治療内容での分類は行っていないが、mRNA ワクチン 2 回接種後に抗体を獲得していない症例で免疫抑制療法を行っている例が多かったと回答した。APS における aPL

抗体価と重症度の相関についても質問があり、申請者は抗体価の高い症例や陽性となる aPL の種類が多い場合に血栓症発症のリスクが高まると回答した。

次に、副査の畠山 鎮次教授から RNF213 R4810K 変異のもやもや病における遺伝様式に関する質問があり、申請者は R4810K 変異によって RNF213 自体の機能が変化し、発症に寄与するかは不明であると回答した。畠山教授からは RNF213 変異による異常なタンパク質が産生され、発症に至るまでのタンパク量の閾値が高いことでホモ接合型とヘテロ接合型の変異によって発症率に違いがあるのではないかという指摘があった。また、R4810K 変異以外の RNF213 の遺伝子変異についての質問があり、申請者は本研究では R4810K 変異の検討にとどまっており、今後検討を追加すると回答した。発表中で用いられた「セカンドヒット」という表現は不正確であるという指摘もあり、申請者は訂正を行うと回答した。第二部の内容については mRNA ワクチン接種による APS の発症や悪化の有無についての質問があり、申請者は mRNA ワクチン接種のみで APS を発症したとする報告はほとんどみられないと思われ、これについては APS 患者が血栓症予防として継続的に抗凝固療法を受けることに起因すると考えられると回答した。

最後に、主査の小林 弘一教授から RNF213 R4810K 変異モデルマウスについての質問があり、申請者は検索した限りではモデルマウスが存在しないと思われると回答した。追加実験としてマウスの脳血管を用いた検討が重要であるという指摘があり、今後の課題として実験を行うと回答した。実験に使用した細胞種についての質問があり、申請者は IL-6 アンブの影響を確認しやすい細胞として H4 細胞や皮膚線維芽細胞を用いたが、今後は血管内皮細胞を用いた検討を追加すべきであると回答した。細胞刺激の方法について質問があり、申請者は現在 IL-6 と TNF α の共刺激に加え IL-6 単独や TNF α 単独刺激など、再投稿に向けた追加実験を行ったと回答した。RNF213 の標的分子について、RNF213 の E3 リガーゼ活性によって TRAF2 や SPATA2 のユビキチン化に関する検討も追加すべきという指摘があり、申請者は今後さらなる検討を行う予定であると回答した。

審査員は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。