HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	肺高血圧症の肺血管病変に関する病理組織学的および臨床生理学的研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	杉本, 絢子
Description	配架番号：2857
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15923号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92442
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SUGIMOTO_Ayako_review.pdf, 審査の要旨

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　杉本　絢子

	主査	教授	若狭　哲
審査担当者	副査	准教授	中丸　裕爾
	副査	准教授	ｸﾞｰﾀﾞﾙｽﾞｨ ﾌｰﾏﾝ

学 位 論 文 題 名

肺高血圧症の肺血管病変に関する病理組織学的および臨床生理学的研究
(Histopathological and clinical physiological studies on the vasculopathy of pulmonary hypertension)

近年、経口薬剤治療の進歩により肺高血圧症患者の予後は改善してきているが、肺疾患を伴う第３群肺高血圧症は依然として予後不良である。また、一般に薬剤治療が効果的とされる第１群肺高血圧症においても、肺拡散能低下症例では治療効果が低いことが指摘されており、こうした治療抵抗症例のさらなる病態解明と治療法の発見が求められている。本学位論文は、治療抵抗性肺高血圧症患者の病態についてさらなる理解を得るために、申請者らが行った二つの研究について報告したものである。第一章では、剖検例において肺血管の組織学的評価を行い、第３群肺高血圧症患者では第１群患者と血管の狭窄程度に差はなかったものの、線維化が強い症例においてより末梢の血管狭窄が強いこと、第１群に比してプロスタグランジン２受容体の発現が多いことを示した。また第二章では、肺高血圧症患者において肺拡散能が低下していることを示した。

審査にあたり、副査のｸﾞｰﾀﾞﾙｽﾞｨ准教授から、本研究のサンプルサイズで結論に達しうるとどのように判断したのかとの質問があり、申請者はサンプルサイズは確かに小さく探索的研究であることは否めないが、本研究のデザインではこの症例数が限界であったこと、少ない症例で検討するために統計的な工夫を行ったことを説明した。また、本研究の新規性は何かという質問に対して、第３群肺高血圧症患者の肺血管の病理所見を示したことや軽度の肺病変を有する肺高血圧症患者における肺拡散能を示したことは本研究の新規性であると回答した。次に、副査の中丸准教授から、学位論文なので肺毛細血管の定義等、定義のあるものは記載するように指摘があり、申請者は修正すると回答した。また、繊維化が中等度のところだけ肺血管病変に差がでたが何故かという質問に対しは、サイトカイン等が関与している可能性もあり、その検討を追加して論文にする予定であると回答した。また、肺血管拡張薬に対する受容体が第３群肺高血圧症患者で発現亢進していたとが、元来肺高血圧症患者では有効な薬であり比較対象となっている第１群患者でも亢進していることが予想されるため、コントロールとの比較が必要ではないかとの指摘があった。これに対して申請者は、第３群では薬剤が効きにくいため発現が低いと考えていたが予想に対して更新していたこと、コントロールも検証したが染色が不十分であり評価が困難であっ

たと回答した。また、第 1 章と第 2 章をまとめてどう考えるか論文の中に書くべきとの指摘があり、申請者は修正すると回答した。最後に主査の若狭教授から、第 1 章と第 2 章の関連がわかりにくいため、なぜこのような研究を行ったのかについて整理して修正すべきという指摘があり、申請者は修正すると回答した。また、第 1 章は剖検例の所見なので、死因が病理所見に影響を及ぼしうることから死因を追記すること、また各種検査の時期を明記すること、統計方法について詳細を追記すること、肺拡散能の正常値を追記することとの指摘があり、申請者は修正すると回答した。

全ての質問に対して申請者は適切に回答した。研究の立案、統計解析、結果の解釈について、また今後の研究への展望ならびに社会への貢献についても十分な理解と考察が得られていると考えられた。

本論文の成果は、治療抵抗性肺高血圧症患者の診断および治療において新たな知見を示すことで、今後の同疾患の研究発展に貢献するとともに、将来的には同疾患の生命予後改善に貢献することが期待される。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単位取得なども併せ、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。