



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	血管障害を来す難治性膠原病の病態評価および病態解明に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	守谷, 悠
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16552号
Issue Date	2025-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95848
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	MORIYA_Haruka_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 守 谷 悠

学 位 論 文 題 名

血管障害を来す難治性膠原病の病態評価および病態解明に関する研究
(Research on the vasculopathy in patients with systemic autoimmune diseases)

膠原病診療は進歩を遂げているが、全身性強皮症（SSc）および抗リン脂質抗体症候群（APS）は依然として有効な治療法が限られている。SScに伴う肺動脈性肺高血圧症（SSc-PAH）は予後不良な疾患であり、近年その多くが肺静脈閉塞症（PVOD）を伴うことが示唆されている。一方、APSは血栓症や妊娠合併症を引き起こす自己免疫疾患であり、病態の解明や新たなバイオマーカーの探索が求められている。本研究では、SSc-PAHとAPSの病態に関する新たな知見を明らかにすることを目的とした。

第一章 強皮症性肺高血圧症の呼吸循環動態に関する研究

【背景と目的】SSc-PAHはしばしば肺静脈閉塞性疾患（Pulmonary veno-occlusive disease: PVOD）を伴う。本研究では、PVODの臨床症状とSScにおける肺血管障害の重症度との関係を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】2007年~2022年に当院で右心カテーテル検査（Right heart catheterization: RHC）を施行したSSc患者の中で、肺血行動態異常〔平均肺動脈圧（mean Pulmonary arterial pressure: mPAP）>20mmHg、肺血管抵抗>2WU、肺動脈楔入圧（Pulmonary arterial wedge pressure: PAWP）>15mmHg〕を有する連続SSc患者52例を対象とした。すべての患者で胸部CTスキャンが評価され、PVODの胸部CT徴候である縦隔リンパ節腫大、小葉間隔壁肥厚、小葉中心性すりガラス陰影の該当個数によって、患者を0-1個群と2-3個群の2群に分けた。肺血行動態、心エコー、magnetic resonance imaging: MRIによる心機能、肺機能、血清バイオマーカーを両群間で比較した。

【結果】縦隔リンパ節腫大は11例（21%）、小葉間隔壁肥厚は32例（62%）、小葉中心性すりガラス陰影は11例（21%）に認められた。2-3群（n=15）では、0-1群（n=37）と比較して、mPAPは高かったが（ $P=0.02$ ）、Diffusing capacity for carbon monoxide / alveolar volume: DLco/VAは低かった（ $P=0.02$ ）。PAWP、心拍出量、左室駆出率、左房径、強制換気量、脳性ナトリウム利尿ペプチド、Krebs von den Lungen-6: KL-6などの他の評価項目は両群間に差はなかった。

【結論】SSc患者において、PVODのCT所見はmPAPと正の相関を示したが、DLcoとは負の相関を示した。このことは、SSc-PAHが肺動脈から静脈に至る肺血管障害のスペクトルを反映している可能性を示している。

第二章 抗リン脂質抗体症候群におけるバイオマーカーの探索に関する研究

【背景と目的】

APSでは疾患活動性を示すバイオマーカーが確立されておらず、血栓症の予測が困難である。本研究では、単球／高比重リポ蛋白コレステロール（high-density lipoprotein cholesterol: HDL-C）比（monocyte / high-density lipoprotein cholesterol ratio: MHR）と血栓症再発との関連を解析し、バイオマーカーとしての有用性を検討した。

【方法】北海道大学病院のAPS患者107例を対象とした後ろ向き縦断研究を行った。APS診断時のMHRを算出し、その後の血栓症再発の有無で比較した。さらに、血栓症再発群において、血栓症発

症の 0～6 ヶ月前と 6～36 ヶ月前の平均 MHR 値を比較した。

【結果】 APS 診断時の年齢中央値 [IQR] は 46 歳 [31-56] で、追跡期間は 16 年 [10-19] であった。血栓症の再発は 31 例に認められ、その内訳は動脈血栓症 22 例、静脈血栓症 9 例であった。APS 診断時の MHR は再発血栓症の有無で有意差はなかった(MHR 5.2 [3.5-8.5], vs 5.3 [3.5-8.1], $p = 0.82$)。しかし、血栓再発群では、MHR の平均値は血栓イベント前の 6-36 ヶ月よりも 0-6 ヶ月の方が有意に高かった (6.1 [4.3-8.3] vs. 5.1 [3.8-8.6], $p = 0.04$)。

【結論】 われわれの所見は、APS 患者では血栓性イベントの再発前 6 ヶ月以内に MHR の上昇が起こることを示唆している。MHR は APS における血栓再発の指標となる可能性がある。

第三章 抗リン脂質抗体症候群における解糖系の解明と新たな治療標的の探索

【背景と目的】

APS では、抗リン脂質抗体 (aPL) が単球に作用し、組織因子 (TF) の発現を亢進させることで血栓形成を引き起こすことが知られている。しかし、その詳細な機序は不明である。本研究では、APS における解糖系の関与を明らかにし、新たな治療標的を探索することを目的とした。

【対象と方法】 単球ハイブリドーマ細胞である THP1 を各 aPL で刺激し、細胞外フラックスアナライザーを用いて解糖系について解析を行った。さらにメタボロミクス解析を行い、解糖のみならずすべての細胞内代謝経路について解析を行った。次に解糖阻害薬である 2-Deoxy-D-Glucose: 2DG を付加し、TF の発現がどのように変化するカリアルタイム PCR 法で評価した。

【結果】 細胞外フラックスアナライザーを用いた実験では、THP1 を aPL のうち antibodies against phosphatidylserine/prothrombin complex: aPS/PT で刺激すると解糖系が亢進することが示された ($p=0.03$, $n=6$)。aPS/PT 以外の aPL 刺激では、解糖系の亢進の傾向は示されたが有意差には至らなかった。同様にメタボロミクス解析では、aPS/PT で刺激した群はコントロール群と比較し解糖系の経路が亢進することが示された。リアルタイム PCR 法では、THP1 を各 aPL で刺激したものに解糖阻害薬である 2DG を付加すると、TF の発現が減弱することが示された。

【結論】 aPS/PT 刺激によって単球は細胞内代謝において解糖系を亢進させ TF の発現が亢進することが示された。解糖阻害薬 2DG 付加により TF の発現も抑制された。

本研究により、PVOD に特徴的な胸部 CT 画像に着目することで肺動脈/肺静脈病変の両者がともに進行増悪することが示された。また、APS に関する研究では、MHR が血栓症再発の予測因子となる可能性が示され、さらに単球の解糖系が血栓形成に関与することが明らかとなった。これらの成果は、SSc および APS の病態解明や治療戦略の発展に寄与するものであり、今後のさらなる研究が期待される。