



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_review.pdf, 審査の要旨



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 守 谷 悠

主査 教授 清 野 研一郎
審査担当者 副査 准教授 北 條 慎太郎
副査 准教授 橋 本 大 吾

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。まず第1章として、未だ難治性である全身性強皮症（systemic sclerosis: SSc）および抗リン脂質抗体症候群（anti-phospholipid syndrome: APS）に着目し、それらの病態解明および新規バイオマーカー、治療標的の探索を行った。SScに関する研究では、難治性の肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension: PAH）合併例において、肺静脈閉塞症（PVOD）の関与を胸部CT所見から検討した。PVODに特徴的な所見（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）のうち2つ以上を認めた群では、平均肺動脈圧（mPAP）が高く、肺拡散能（%DLco/VA）が低い傾向が示され、SSc-PAHでは広範な血管障害が病態に関与する可能性が示唆された。第2章として、APSの血栓症予測に資するバイオマーカーに関する検討を行った。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。APSに関し、単球／HDLコレステロール比（MHR）と血栓再発との関連を検討し、診断時のMHRに有意差はなかったが、血栓再発6か月以内ではMHRが有意に上昇していた。MHRは血栓再発の予測指標となる可能性が示唆された。第3章として、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。本研究により、APSに

おける単球代謝異常について、aPS/PT 抗体刺激により解糖系が亢進し、組織因子 (TF) 発現が増強されること、解糖阻害により TF 発現が抑制されることを明らかにし、代謝制御が新たな治療標的となる可能性を示した。

審査において、まず副査の北條准教授から、PVOD に特徴的な CT 所見が左心不全や間質性肺疾患によるものではないかとの質問があり、申請者は、放射線科医と相談し、胸膜直下の間質性陰影を除外して評価したと回答した。さらに、この画像所見を用いた他施設共同研究の可能性について質問があった。申請者は、読影は放射線科医と申請者自身で行ったが結果に大差はなく、将来的には AI 技術も活用して共同研究を進めることが可能であると答えた。また、APS 研究に関し、自己抗体産生と解糖系との関連について質問があった。申請者は、aPL 抗体の糖鎖による解糖系への影響については不明であり今後の課題であると回答した。

次いで、副査の橋本准教授から、右心カテーテル検査結果から肺高血圧の病態を予測できるかとの質問があり、申請者は、PAWP などの指標から PVOD らしさを示唆することは可能だが、病態の直接把握は困難であると回答した。肺生検による PVOD の確定診断については、侵襲的であるため実施しておらず、CT 所見、DLco 低下、肺血管拡張薬使用時の肺水腫発生などから総合的に判断していると説明した。心エコー検査による評価については参考所見にはなるが、静脈病変を直接予測するには限界があり、CT 画像診断の重要性を強調した、と述べた。PVOD 所見の有無による生存率の差については有意差を認めなかったとし、臨床スコア化においては縦隔リンパ節腫大と DLco 低値が重要な指標であること、縦隔リンパ節腫大は 1cm 以上を腫大と定義していることを説明した。MHR に関する研究に関し、検査の感度や特異度について質問があった。申請者は、感度や ROC 曲線による解析について個人差が大きく困難であったが、血栓再発群では MHR の約 20% 上昇が確認され、変化率に注目することでリスク評価が可能となる可能性を示した。橋本准教授からは、すべての患者で抗血小板薬や抗凝固薬による二次予防が行われており治療内容に差があるが、今後はベースライン D-dimer 値への着目が有用であるかもしれないとの助言があった。また、凝固に関して TF 発現の検査方法について質問があった。申請者は、APS における TF 発現に関してはリアルタイム PCR 法以外にもウエスタンブロットやフローサイトメトリーを試みたが、十分な結果には至らず、今後の課題と回答した。さらに、OXPHOS 代謝については未検討であり、これも今後の課題とした。

最後に、主査の清野教授から、MHR と脂質異常症との関連について、スタチンなどの治療歴との関連について質問があった。申請者は、APS 診断時および診断後のスタチン使用歴を解析した結果、有意差はなかったと回答した。また、in vitro 実験の結果に関し、統計学的検討の方法について質問があった。申請者は、APS 研究における TF 発現については同一条件下で繰り返し実験を行い、有意差検定も適切に実施したことを説明した。さらに、静脈病変と動脈病変をまとめて血管障害として扱う点について質問及び助言があった。申請者は今後の検討課題とする旨を述べた。

審査委員一同は、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十分な資格を有するものと判定した。