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［全文の要約］
Author(s)	守谷, 悠
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
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/2115/95995
Type	doctoral thesis
File Information	MORIYA_Haruka_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文（要約）

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)

2025 年 6 月

北　海　道　大　学

守谷　悠

膠原病診療の発展は日進月歩である。生物学的製剤の開発を含め新たな治療が可能になって以前には救命できなかった疾患は減少し、膠原病疾患の予後は大幅に改善してきている。しかしその中で依然として有効な治療法のない全身性強皮症(Systemic sclerosis: SSc)と抗リン脂質抗体症候群(Anti-phospholipid syndrome: APS) について、さらなる病態解明と治療法の探索の必要性は論を俟たない。

SSc は各臓器の慢性的な線維化を特徴とする自己免疫疾患で、臓器病変の一つとして肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) を高頻度に呈し、予後は不良かつ難治である。SSc-PAH の原因は様々であるが、肺静脈閉塞症が多くを占めることが近年わかってきた。

また、APS は、妊娠合併症や血栓症をきたす自己免疫疾患である。病態については未解明な部分が多く、治療法も抗血栓薬の血栓症予防のみである。疾患活動性を示すバイオマーカーもなく、血栓症の予測や治療は困難である。

今回、我々はこれらを解明するべく研究を行った。

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 は間質性肺炎や心筋の線維化による拡張障害など様々な要因があるが、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 cathetelization: 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 患者において疾患活動性のバイオマーカーはなく、血栓イベントは予測不能である。近年、炎症と酸化ストレスに関連する新規バイオマーカーである単球／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) は慢性腎臓病や糖尿病患者における心血管イベントやアテローム性動脈硬化症の予測因子としての役割があるが、APS における MHR の意義は不明なままである。APS 患者における MHR と血栓症の再発との関連を明らかにすることを目的に本研究を行った。

【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 ヵ月前と 6〜36 ヵ月前の平均 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 ヵ月よりも 0-6 ヵ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 ヵ月以内に 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】過去の研究で、APS において血栓症を引き起こす機序として、血中の抗リン脂質抗体 (anti-phospholipid: aPL) が単球および血管内皮細胞に細胞表面に結合し、組織因子(Tissue factor: TF) の発現が亢進し易血栓状態となることが示されてきた。aPL によって Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells: NFκB や p38 mitogen-activated protein kinase: p38MAPK の発現が亢進することが示されているが、詳細な機能などは不明な部分も多い。一方、細胞内代謝の 1 つである解糖系の働きについては NFκB や p38MAPK との関連も示されていることから、APS における単球の解糖系について明らかにすること

を目的に研究を行った。
【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かリアルタイム 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。

上記の研究により、SSc-PAH において 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。APS に関する研究の結果、再発性の血栓イベントを有する患者において、血栓再発前に MHR が増加していることが示された。また APS において単球が TF の発現を亢進させる要因に解糖系が関与している可能性が示唆された。これらの研究結果は難治性の自己免疫疾患である SSc、APS の病態解明およびマネージメントの改善に寄与するものと考えられる。