

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	桃 井 瑞 生
論文審査担当者 主 査 内 科 学 家 田 真 樹 微生物学・免疫学 石 垣 和 慶 内 科 学 片 岡 圭 亮 外 科 学 志 水 秀 行 学力確認担当者： 審査委員長：石垣 和慶 試問日：2025年 1月 9日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Clonal Hematopoiesis in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (慢性血栓塞栓性肺高血圧症におけるクローン性造血)				
本研究では慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH) におけるクローン性造血 (clonal hematopoiesis: CH) の意義を検証した。遺伝子解析の結果、CTEPH患者でCHを20.1%に認め、CHを有する患者は治療抵抗性を示した。RNAシーケンス解析では、好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps: NETs) の関与が示唆された。 審査では、過去に報告されている血液疾患とCTEPHの関係について問われた。過去唯一の報告ではCTEPH患者で本態性血小板血症を有する患者が7.5%おり、それらの患者にJAK2変異を認めたと回答された。CHの定義として変異アレル頻度の値を問われた。本研究では変異アレル頻度を2パーセント以上としたと回答された。過去にJAK2変異と肺動脈性肺高血圧症の報告があるが、CTEPHとどのように異なるか問われた。肺動脈性肺高血圧症ではJAK2変異により白血球が肺動脈のリモデリングを惹起するのに対して、CTEPHではCHにより血栓形成傾向が起これ、肺動脈が血栓閉塞し引き起こされると回答された。CHは年齢とともに増加するが、CTEPH患者は主に60代が発症のピークであるのはなぜか問われた。CTEPHの発症には多因子が関与し、CHが血栓傾向の一因であるものの発症には追加の要因があると考えられると回答された。CHを有するCTEPH患者は治療後にBNP値や在宅酸素療法使用率が高い原因は何か問われた。CHを有する患者で肺動脈血栓イベントが多いため、肺血管床が減少しCTEPHの病勢が悪化していると推定されると回答された。今回末梢血白血球を利用しているが今後臨床応用する上での見通しを問われた。末梢血から簡便にCHを検出する技術が進歩すれば、CHをスクリーニングし治療への反応性を予測できると回答された。CTEPH患者での血栓分布に差はあったか問われた。肺動脈血栓の分布に差はなかったと回答された。網羅的に遺伝子解析を行ったか問われた。今回の研究ではCHと血栓素因に関連した遺伝子変異のみ評価したと回答された。パスウェイ解析でNETsに着目した論理的根拠を問われた。NETsはパスウェイ解析で統計学的に2番目に有意性が高いパスウェイであり、最も有意性が高いパスウェイは臨床的に非特異的と考えられたためと回答された。RNAシーケンス解析で具体的に上昇していた遺伝子は何か問われた。PADI4が有意に上昇していたと回答された。血栓の中にNETsが存在することは一般的か問われた。通常は血栓中にNETsは稀であるが、CHの無いCTEPH患者でNETsが存在するかは評価できていないと回答された。臨床研究では補正できない交絡因子が多数あるが、CTEPHにおいてCHは発症の因果関係があると考えてよいか問われた。CTEPH患者でCHを有する患者の頻度は高いが、本研究ではCTEPHとCHの病因としての因果関係までは示せていないと回答された。抗凝固薬の種類に差異はあるか問われた。抗凝固薬の種類に2群間で差異はなかったと回答された。 以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、CTEPHの病態生理や治療反応性においてCHの関与が重要であることが示唆された点で、有意義な研究であると評価された。				