

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	桃 井 瑞 生
主 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)				
(内 容 の 要 旨)				
慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH) は、血栓塞栓性物質が溶解せず持続的に肺動脈を閉塞し、肺高血圧症をきたす疾患である。CTEPHを発症する原因の大部分は未だ解明されていない。近年、クローン性造血が多く的心血管疾患と関連することが報告されている。本研究では、CTEPH患者においてクローン性造血を有している患者の割合やクローン性造血を有することの意義を検証した。 CTEPH患者214人の血液検体からDNAを抽出し、全エクソームシーケンスおよびパネルシーケンスを行った。クローン性造血と関連した遺伝子変異を検出し、CTEPH患者においてクローン性造血を有している患者の頻度を確認した。クローン性造血による臨床的影響を評価するために、診断時の患者背景や治療前後の血行動態を含めた検査データを収集し、クローン性造血を有する患者と有さない患者で比較した。また、患者の末梢血からRNAと血清を抽出し、RNAシーケンス解析及びタンパク質の定量分析を行った。 クローン性造血に関連した遺伝子変異を全体の20.1%のCTEPH患者で認めた。中でも年齢が80代の患者では、その割合は44.4%と非常に高かった。臨床的影響としては、クローン性造血を有するCTEPH患者では、治療1年後のBNP (B-type natriuretic peptide) や在宅酸素療法使用率が高く、6分間歩行距離が短かった。また、クローン性造血を有する患者では、抗凝固療法を行っているにも関わらず、診断後肺動脈に新規血栓が出現するイベントの発生率が高く、更には、治療完了後に病状が増悪し追加の肺動脈バルーン拡張術が必要となる頻度も高かった。これらの臨床的アウトカムに關与するメカニズムを明らかにするためにRNAシーケンス解析を行ったところ、血液凝固に関わるパスウェイや好中球細胞外トラップ (Neutrophil extracellular trap : NET) のパスウェイがクローン性造血を有するCTEPH患者で亢進していた。加えて、NETのマーカーである血清シトルリン化ヒストンH3がクローン性造血を有する患者で上昇していた。これらの結果は、血液疾患の既往がある患者を除外しても同様であった。 以上から、クローン性造血は好中球活性化やNET形成を介して血栓形成傾向を惹起し、CTEPHの病態生理やCTEPH患者における治療抵抗性と関連していると考えられた。				