

論文内容要旨

論文題目

妊娠高血圧腎症の単球-血小板複合体における凝固と炎症の調節不全

責任講座：産婦人科学 講座
氏 名：永嶋 美華子

【内容要旨】(1,200 字以内)

【背景】妊娠高血圧腎症 (PE: Preeclampsia) の主病態は血管新生因子と血管新生阻害因子の調節不全と考えられている。近年、悪性腫瘍や循環器系疾患において、単球と血小板の複合体形成が炎症と血管新生の制御に関与することが知られている。しかし、妊娠中の単球-血小板複合体の状態やその機能は未だ不明な点が多く、PE における単球-血小板凝集 (MPA: Monocyte-platelet aggregation) についても相反する報告が存在するのが現状である。また、PE ハイリスク妊婦に予防的投与される低用量アスピリン (ASA: acetylsalicylic acid) は、血小板抑制を介して MPA に作用することで効果を発揮している可能性がある。本研究では、PE における単球-血小板複合体と、それに関連する炎症・凝固・血管新生調節能を明らかにすることを目的とした。

【方法】PE 患者 14 例及び対照正常妊婦 (NP: Normal pregnancy) 20 例の末梢血を採取し、フローサイトメトリーを用いて単球の表面抗原及び血清中の血管炎症性サイトカインを測定した。また、採取した全血を試験管内で刺激し、単球-血小板複合体形成能や培養上清中のサイトカイン量を測定した。加えて、ASA 添加によるその変化を確認した。

【結果】PE 患者の末梢血中では、単球上の血小板マーカー (CD61) や組織因子 (CD142)、血清中の可溶性 CD40 リガンド (sCD40L)、可溶性腫瘍形成抑制因子 2 (sST2) が NP と比較して有意に上昇した。さらに、NP では各測定項目同士の相関が認められた一方で、PE では一部の相関が消失または逆転した。試験管内刺激実験では、PE 患者由来の単球で血小板活性化刺激による CD142 上昇が減弱した。加えて、NP 由来全血では ASA 添加が血小板活性化刺激下での単球上の CD61 発現量および培養上清中の sST2 を減少させたが、PE 由来全血ではこれらの効果が消失した。

【結論】PE 患者の単球は血小板との相互作用や凝固促進能が亢進しているが、一方で刺激に対する反応性を失っており、凝固促進と炎症を調整する機能を喪失している可能性がある。NP で認められる相関が PE で消失したことから、PE において炎症・凝固・血管新生の生理的調和が失われていることが示唆された。ASA は単球上の過剰な血小板活性化や炎症反応を抑制することで、PE 発症予防に働いている可能性がある。単球-血小板複合体と凝固促進、炎症、血管新生の調節能を評価することは、PE の病態の理解に寄与し、予防的治療のための有用な指標となり得る。

令和7年 1月 6日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 永嶋 美華子

論文題目： 妊娠高血圧腎症の単球-血小板複合体における凝固と炎症の調節不全

審査委員：主審査委員 渡辺 昌文

渡辺 昌文

副審査委員 藤井 順逸

藤井 順逸

副審査委員 三井 哲夫

三井 哲夫

審査終了日： 令和6年 12月 27日

【 論文審査結果要旨 】

妊娠高血圧腎症(PE: Preeclampsia)の主病態は子宮らせん動脈のリモデリング異常による胎盤形成不全であり、血管新生の調節不全が関与するとされるが、その機序は不明である。単球と血小板の複合体形成が、炎症と血管新生の制御に関与する報告があることから、永嶋氏は単球-血小板凝集(MPA: monocyte platelet aggregation)に注目し、PEとMPAの関係を研究した。

永嶋氏は、まず、PE患者14例及び対照正常妊婦(NP: Normal pregnancy)20例の末梢血を採取した。関連する可能性のある8因子を包括的に評価するために主成分分析を行ったところ、主成分1は「MPA関連や凝固関連の因子」関連、主成分2は「炎症や単球遊走因子」関連であり、これらが病態理解に重要であることが明らかになった。詳細に検討するため、各因子の相関関係を解析したところ、NP患者では「MPA関連や凝固関連の因子」と「炎症や単球遊走因子」は負の相関を認めたが、PE患者ではこの相関を認めず、病態との関連が示唆された。

次に、末梢血の総単球に占めるCD61陽性単球の割合と定義されている「MPA形成率」を評価した。PE患者とNP患者の値に有意差はなかったが、いずれも非妊娠(nonP)女性より高値であり、妊娠だけでMPA形成が誘導されることが示された。MPA形成は、炎症性刺激(LPS刺激、ADP刺激など)、または低せん断力(inverting rotation法)などで誘導されることが報告されている。患者の末梢血に低せん断力を加えた後、更に炎症性刺激を加えたところ、nonP女性のCD61と、NP患者のCD142(Tissue Factor)は有意に上昇した。しかし、PE患者では有意な変化はなく、前述の炎症とMPA形成が相関しなかったことと合致した。

米国ではPEハイリスク妊婦に対して発症予防目的に低用量アスピリン(ASA)の投与が推奨されているが、PE発症後ではASAによる症状改善効果は認められていない。これを検証するために、同様な実験系で、末梢血のMPA形成がASAの事前投与で抑制されるかを検討した。NP患者では、炎症刺激でも、低せん断力刺激でも、ASAによりMPA形成は抑制されたが、PE患者では有意な抑制効果は認められなかった。これは米国での、ASAが発症予防に有効だが、発症後の効果を認めないことと合致している。

本研究で、永嶋氏は、PEの病態についてMPA形成と炎症反応の関連について詳細に検討し、PE患者では両者の関係が失われる現象を、初めて見出した。その機序の解明や、他の因子や血球系の関与など、今後解決すべき課題もあるが、本研究は重要な知見を示している。本審査委員会では、全員一致して、博士(医学)論文にふさわしいものと判断し、合格とした。(1192字)