



Title	強皮症における心臓MRIを用いた肺動脈性肺高血圧症の病態評価に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	野口, 淳史
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第13292号
Issue Date	2018-09-25
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/71886">http://hdl.handle.net/2115/71886</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2427
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Atsushi_Noguchi_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 野口 淳史

### 学位論文題名

強皮症における心臓 MRI を用いた肺動脈性肺高血圧症の病態評価に関する研究  
(Assessment of pulmonary arterial hypertension using cardiac magnetic resonance in systemic sclerosis)

<第一章> 【背景と目的】強皮症(SSc)に合併した肺動脈性肺高血圧症(PAH)は SSc 以外の膠原病(non-SSc)に合併した PAH と比べ予後不良であり、その理由のひとつとして SSc の潜在的な心病変が影響していると考えられているが、両者の病態の違いを示した報告は少ない。そこで我々は心臓 MRI (CMR)を用いて、SSc-PAH と non-SSc-PAH における血行動態の違いを検討した。【対象と方法】2010年1月から2015年10月までに当院で右心カテーテル検査(RHC)と CMR を同時期に施行した 40 名の膠原病患者を後ろ向きに解析した。【結果】32 名が前毛細血管性肺高血圧症と診断され、うち 15 名が SSc 患者、17 名が non-SSc 患者であった。SSc 群では non-SSc 群と比べ、mPAP が有意に低値を示した。CMR パラメータのうち、右室と左室のパラメータ比(RVEDV/LVEDV, RVESV/LVESV, RVEF/LVEF)が平均肺動脈圧(mPAP)と強く相関していた(それぞれ  $r=0.402/p=0.023$ ,  $r=0.689/p<0.001$ ,  $r=-0.695/p<0.001$ )。そして SSc 患者では RVEDV/LVEDV と mPAP の比が non-SSc 患者よりも有意に高値であった( $p=0.034$ )。また 2 名の SSc 患者において、mPAP が低下したにも関わらず RVEDV/LVEDV は上昇していた。さらに、経過中 RVEDV/LVEDV が上昇した症例は、低下した症例と比べ予後不良であった( $p=0.017$ )。【考察】CMR は心臓の機能的・形態学的情報のみならず、RHC の測定データを予測できることが示されており、実際に右室と左室の相互作用を反映するパラメータは mPAP を予測しうるマーカーであった。一方、RVEDV/LVEDV と mPAP の関係は SSc と non-SSc で異なり、SSc に関連する心病変を反映していると考えられる。そして mPAP と RVEDV/LVEDV の経時変化は必ずしも同調しないことから、予後推定においても重要なパラメータといえる。【結論】CMR で同定される左右心室の相互作用の変化は SSc に関連する心病変を反映し、SSc-PAH の予後にも影響する可能性がある。

以下、主題とは直接関連しないが、もう 2 つの研究に従事しており、補遺として追記する。第二章のテーマは『肝細胞増殖因子受容体フラグメントによる抗線維化作用の研究』、第三章のテーマは『関節リウマチに対して IL-6 阻害療法が及ぼす免疫学的影響についての研究』である。

<第二章> 【背景と目的】SSc に合併した間質性肺病変(ILD)の発症メカニズムは十分に解明されていない。TGF $\beta$ は SSc-ILD のメディエーターのひとつであり、主に Smad2 を介した標準経路を活性化して肺の線維化の中心的な役割を担っている。一方肝細胞増殖因子とその受容体である MET を起点とする経路は、TGF $\beta$ で誘導される肺の線維化に対して抑制的に働くことが知られている。MET のチロシンキナーゼドメインには Caspase-3 で

認識されるモチーフが存在し、いくつかの安定なフラグメントが切り出される。本研究では、METのC末端フラグメントとして切り出される小ペプチド、M10に着目し、その抗線維化作用について検討した。【方法】ヒトの肺および皮膚線維芽細胞をM10およびTGFβの刺激下で培養し、I型コラーゲンの発現量を検討した。またM10とSmad2との相互作用およびSmad2のリン酸化に対するM10の効果を検討した。さらにブレオマイシン誘導間質性肺炎モデルマウスを用いて、M10の肺組織に対する抗線維化作用を検討した。そしてヒト肺線維芽細胞における、TGFβスーパーファミリーに属する別のリガンド、BMP9の線維化促進作用を検討し、M10のBMP9/Smad1/5/8経路に対する抗線維化効果についても検討した。【結果】M10はSSc患者やTGFβで刺激した健常者の肺および皮膚線維芽細胞において、I型コラーゲンの産生を抑制した。またM10はSmad2と相互作用を示し、そのリン酸化を抑制した。ブレオマイシン誘導間質性肺炎モデルマウスでは、M10は肺の線維化を抑制した。さらに、BMP9はヒト肺線維芽細胞においてSmad1/5/8のリン酸化を促進し、I型コラーゲンの発現を上昇させたが、M10はBMP9が誘導するSmad1/5/8のリン酸化およびI型コラーゲンの発現を低下させた。【考察】Smad2のリン酸化はTGFβ依存性のコラーゲン産生に必須であることから、Smad2のリン酸化に対する抑制作用は、M10の抗線維化メカニズムのひとつと考えられる。in vivoにおいてもM10がブレオマイシンによる肺の線維化を抑制したことから、SSc-ILDに対してもM10が有用である可能性が示唆された。さらに別のSmadシグナル経路であるBMP9/Smad1/5/8経路に対しても同様の効果が示されたことから、M10は肺線維芽細胞において複数の経路に働き抗線維化作用を発揮する可能性が示唆された。

<第三章> 【背景と目的】IL-6は関節リウマチ(RA)において、滑膜における血管新生や破骨細胞の活性化、自己抗体の産生等を誘導することにより関節破壊を引き起こす炎症性サイトカインのひとつである。抗IL-6受容体抗体であるtocilizumabはRAに対して有効な治療薬のひとつであるが、B細胞への免疫学的影響については未だ明らかでない。そこでRA患者におけるB細胞の分化や抗CCP抗体産生に対するtocilizumabの効果を検討した。【対象と方法】2013年12月から2015年9月までに当院でtocilizumabを開始したRA患者14名の臨床データ、および末梢血B細胞サブセットを前向きに検討した。【結果】Tocilizumab投与24週目において、疾患活動性は有意に改善し( $p < 0.001$ )、抗CCP抗体価は有意に低下した( $p = 0.033$ )。Tocilizumab投与12週目でCD19陽性細胞におけるpost-switch memory B細胞の比率が有意に上昇したが( $p = 0.011$ )、24週目においては治療前と比べ、どのB細胞分画にも有意な変化を認めなかった。一方naïve B細胞とpost-switch memory B細胞との比(naïve/post-switch)はどの観察時期においても、抗CCP抗体価と正の相関を示した(0週: $r = 0.621/p = 0.024$ , 12週: $r = 0.623/p = 0.023$ , 24週: $r = 0.702/p = 0.007$ )。さらに治療経過中のnaïve/post-switchの変化と抗CCP抗体価の変化についても相関がみられた(0-12週: $r = 0.709$ ,  $p = 0.007$ , 0-24週: $r = 0.588$ ,  $p = 0.035$ )。【結論】RA患者において、IL-6は抗CCP抗体産生に寄与する重要なサイトカインのひとつであり、tocilizumabは循環血液中のB細胞サブセットの分布を変え、naïve/post-switch比を低下させることにより抗CCP抗体産生を抑制し、RAの疾患活動性を抑えている可能性がある。