

## 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 小谷 俊雄

### 学位論文題名

強皮症の間質性肺病変に関連する因子

<背景> 全身性強皮症 (Systemic sclerosis : SSc) は、微小血管傷害、皮膚の線維化と特有の内臓障害を特徴とする自己免疫性の結合組織疾患である。強皮症は臨床的に多様な疾患群であり、内臓病変が少なく皮膚硬化のみに留まる軽症型から広範囲に内臓障害をきたし、QOLや生命予後に影響を与える重症型まで多彩である。その中で、間質性肺病変 (Interstitial lung disease : ILD) は強皮症患者の50%以上に合併する最も深刻な合併症の一つである。造血幹細胞移植 (Hematopoietic stem cell transplantation : HSCT) は皮膚硬化への有効性についてはエビデンスが確立されつつあるが、ILDに対する有効性についてはまだ一定の見解はない。また、強皮症関連ILDの発症にかかわる分子マーカーや特定の遺伝的素因をみいだし、ILDの発症及び増悪が予測することができれば、発症早期により有効な治療を行うことで、強皮症関連間質性肺病変の予後を改善し得ると期待される。しかし、SSc-ILDに特異的な遺伝的背景や関連因子を検討した報告はまだ少ない。

#### 【研究1】

<目的> 皮膚硬化に有効とされるHSCTのSSc-ILDにおける有効性を検討する。

<方法> 北海道大学病院へ通院し、高分解能CT scan (high-resolution CT scan : HRCT) でILDの有無・画像パターンを2点以上評価し得たSSc患者77例を対象とした。罹病期間3年以内かつ2年間以上の観察が可能であった40例を解析対象とし、HSCTを施行した群 (HSCT群) 10例、既存の免疫抑制剤などの従来治療のみを施行した群 (従来治療群) 30例に分類した。HRCT所見は、スリガラス状陰影 (isolated ground-glass opacities : GGO)、肺線維症 (pulmonary fibrosis : PF)、蜂巢肺 (honeycombs : HCs)、結節影 (Nodule) に分類し、ベースラインにおいてGGO、PF、HCsいずれかを有するものをILD群、いずれも認めないものを非ILD群とした。画像所見の定量化にはHRCT scoreを用い、ILDの分布、GGOの有無によって点数化し各々を合算した。得られたスコアは、①ベースラインと2年後、②ベースラインと観察終了時の2項目においてHRCT scoreの差 ( $\Delta$ HRCT score) を算出し、従来治療群とHSCT群で各々比較した。また、呼吸機能検査 (%VC, %DLco)・血清KL-6値のベースラインからの変化率、臓器合併症出現の有無、悪性腫瘍出現の有無についても後ろ向きに検討した。

<結果> ベースラインの患者背景は、HSCT群【平均年齢39.3歳(14.2)、罹病期間21.0ヶ月(2-36)、観察期間69ヶ月(36-111)、ILD群(N=6)、非ILD群(N=4)】、従来治療群【平均年齢48.8(12.0)歳、罹病期間13.0ヶ月(2-36)、観察期間61ヶ月(24-120)、ILD群

(N=21)、非ILD群(N=9)】であり、性別、年齢、罹病期間、観察期間、喫煙歴の有無、強皮症の表現型(DiffuseもしくはLimited cutaneous type)、ILDの合併率、自己抗体の陽性率について、両群間に差はなかった。血清KL-6、呼吸機能、HRCT所見、HRCT scoreにおいても、両群間に差はなかった。観察開始前後において、HSCT群は従来治療群と比較し、2年後、観察終了時両方で△HRCT scoreを有意に改善した。HSCT群では移植関連死(transplant related mortality: TRM)や強皮症の進行による死亡例はなく、従来治療群で悪性腫瘍もしくは肺病変の悪化により3例が死亡した。

<結論> 造血幹細胞移植は、強皮症患者の間質性肺病変における画像所見を改善し、発症早期の強皮症関連間質性肺病変に対し造血幹細胞移植(HSCT)は有用であると考えられた。

### 【研究2】

<目的> 強皮症(SSc)患者の間質性肺病変(ILD)発症に関連する因子を解明する。

<方法> SSc患者の末梢血単核球由来のRNAを用いて、2セットのDNAマイクロアレイから候補遺伝子を抽出した。次に北海道大学病院へ通院するSSc患者43例、他の自己免疫疾患患者42例、健常人10例を対象に、ILD合併SScにおいて2セットともに共通して高発現していた遺伝子であるHLA-DRB5、及び強皮症や間質性肺炎において報告例のないERAP2に関して、末梢血単核細胞(peripheral blood mononuclear cells: PBMCs)における遺伝子の個々の発現量を、リアルタイムPCR法を用いて検討した。最後にSSc患者70例、健常人147例を対象に、個々の遺伝子発現量が亢進していたHLA-DRB5に関して、Polymerase Chain Reaction-Sequence Specific Primer (PCR-SSP)法を用いてゲノタイプを決定した。得られた結果は、東京女子医科大学病院に通院するSSc患者79例、健常人83例を対象とした2ndコホートにおいて、同様の方法でゲノタイプを確認した。

<結果> DNAマイクロアレイにおいて、計18個の遺伝子が抽出されたが、2セット共通して高発現していた遺伝子はHLA-DRB5のみであった。リアルタイムPCR法の結果、HLA-DRB5はSScのILD群において、非ILD群と比較し統計学的有意に遺伝子発現量が亢進していた( $p=0.007$ )。他の自己免疫疾患では、両群間に統計学的有意差はなかった。19個のHLA-DRB5アレルをタイピングしたところ、HLA-DRB5の発現と関連するHLA-DRB5\*01:05アレルの頻度はSScのILD群で健常人より有意に高かった(OR:8.07, 95% C. I. 3.06-21.28)。2ndコホートにおいても、同アレル頻度はSScのILD群において健常人より有意に高く(OR:17.39, 95% C. I. 2.06-146.94)、この多型がILD発症に関与していると考えられた。

<結論> HLA-DRB5\*01:05アレルは、強皮症関連間質性肺病変の発症に強く関連する独立したリスク因子である。