

山本 正啓 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Human Epididymis Protein 4 Predicts Progressive Fibrosis and Cardiovascular Events
in Patients with Dilated Cardiomyopathy

(Human Epididymis Protein 4は拡張型心筋症における進行性の間質線維化に寄与し
心血管予後を予測する)

拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy, DCM) は左室の拡大とそれに伴う収縮力低下や循環不全で定義される心臓疾患であり、その予後は非常に悪い。DCM の病理学的な特徴の一つとして心筋間質線維化が挙げられ、その進行は予後と関連するが、これまで進行性の線維化を評価する指標は存在しなかった。近年、human epididymis protein 4 (HE4) が通常の線維芽細胞では発現せず、活性型の筋線維芽細胞への形質転換によって発現が亢進し、かつ細胞外へ分泌されることが示された。申請者は、DCM の病態における HE4 の臨床的意義および心筋線維化進行への役割を明らかにするため、基礎・臨床の両面から検討を行った。

まず、2009 年から 2018 年の間に熊本大学病院にて DCM と診断された患者 87 例の血中 HE4 濃度を測定し、対照群と比較した。次に、DCM 患者を HE4 濃度の中央値 (59.65 pmol/L) で 2 群に分け、臨床所見や心筋組織所見、さらに予後を含めた比較検討を行った。また基礎的検討として、変異トロポニン N をノックインした DCM モデルマウスを用いて、DCM 病態における HE4 の発現プロファイルを検討した。さらに、ヒト腎細胞由来 HEK293T 細胞に HE4 を過剰発現させ、その培養上清あるいは抗 HE4 抗体を心臓線維芽細胞に添加して、線維化に関連する分子および細胞内シグナルの変化を解析した。

その結果、DCM 群 (n = 87) では対照群 (n = 59) と比べ有意に血中 HE4 濃度高値を認めた ($p < 0.0001$)。また、HE4 高値群は低値群と比較し、推算糸球体濾過量がより低値であり (58 vs. 72 mL/min/1.73 m²)、心筋生検組織の線維化領域がより広範囲であった ($p < 0.0001$)。さらに経過を平均 1.8 年フォローしたところ、HE4 低値群において経時的な左室病的リモデリングの改善が認められ (左室駆出率平均値 35 → 49%, $p < 0.0001$)、心血管イベント発生率も有意に低値であり (log-rank 検定、 $p < 0.0001$)、多変量解析の結果から HE4 値が独立した予後規定因子であることが示された。また、DCM モデルマウスの腎臓で HE4 発現が野生型に比し有意に高値であり ($p = 0.038$)、HE4 過剰発現 HEK293T 細胞の培養上清添加にて、心臓線維芽細胞の I 型コラーゲン発現、並びに線維化に関与する α -smooth muscle actin、plasminogen activator inhibitor-1 等の発現増加を認めた。さらに、細胞内シグナルの検討では上清添加で ERK 活性化を認めるとともに、ERK 阻害剤ないし抗 HE4 抗体の同時添加で線維化に関連するこれらの変化がすべて抑制された。以上より、DCM において血中 HE4 値が進行性の線維化を予測する有用なバイオマーカーとなりうるとともに、HE4 自体が心筋間質線維化に寄与する可能性、さらに腎臓由来の HE4 が心臓線維化を惹起する可能性が示唆された。

審査では、1) HE4 由来細胞と心臓での産生の可能性、2) DCM での HE4 上昇の機序と HE4 産生調節、3) HE4 の DCM における特異性と他の心疾患での意義、4) DCM の予後における血中 HE4 の独立性、5) reverse remodeling の機序、6) HE4 の標的プロテアーゼと炎症・線維化との関連、7) 他のプロテアーゼインヒビターとの関連と差異、8) HE4 産生の時間依存性と急性期・慢性期での意義、9) 心筋線維化における HE4 と Ang II など他の促進因子との相互作用、10) HE4 欠損マウスの表現型と肺での役割、11) ヒト疾患との関連および臨床応用への展望、などについて質問がなされ、申請者から概ね適切な回答と考察がなされた。

本研究は、DCM の病態の根幹をなす心筋間質線維化における HE4 の関与を臨床的・基礎的側面から詳細に検討したものであり、今後の DCM の病因・病態解明、治療法進展のために重要な研究と考えられ、学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 腎臓内科学担当教授

向山 政志