HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Clinical significance of serum S100 calcium-binding protein A4 in idiopathic pulmonary fibrosis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-04-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 秋山, 訓通 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003703

博士（医学）　秋山　訓通
論文題目
Clinical significance of serum S100 calcium-binding protein A4 in idiopathic pulmonary fibrosis
（特発性肺線維症における血清S100カルシウム結合タンパク質A4の臨床的意義）

論文の内容の要旨
［はじめに］
特発性肺線維症（IPF）は、肺の不可逆的な線維化を特徴とする予後不良な間質性肺疾患（ILD）である。抗線維化薬は重要な治療選択肢であり、予後改善のためには、疾患進行に至る前の早期介入が重要と考えられている。一方、治療に関連した合併症や生活の質の低下、医療コストが問題となる場合があり、治療介入の決定には、重症度・疾患進行速度を考慮した慎重な検討が必要である。しかしながら、IPF 患者の臨床経過は多様であり、予測困難である。治療タイミングを適切に決定するために、疾患進行や予後不良を予測できる非侵襲的バイオマーカーが求められている。
S100 カルシウム結合タンパク質 A4（S100A4）は、カルシウム結合モチーフを有する S100 タンパクファミリーに属し、主に腫瘍細胞やマクロファージ、線維芽細胞に発現している。S100A4 は、上皮間葉転換や組織線維化において重要な役割を果たす。我々は、S100A4 が IPF 患者における肺線維化の活動性を反映し、予後と関連する新たなバイオマーカーになりうるのではないかという仮説を立てた。本研究では、IPF 患者における血清 S100A4 の臨床的有用性を検討する。
［材料ならびに方法］
2002 年から 2016 年に浜松医科大学医学部附属病院にて、IPF と診断された 95 人と、IPF 患者と統計学的に年齢および性別の分布に差がない健常人 50 人を対象とした。S100A4 の血中濃度は、IPF 診断時の保存血清を用いて酵素結合免疫吸着検査法（ELISA）によって測定された。肺病理組織における S100A4 の発現を免疫組織化学/免疫蛍光法で評価した。IPF 患者の外科的肺生検組織、およびコントロール肺として ILD のない肺がん患者切除肺の健常部分を用いた。「経過中の努力性肺活量の 10%以上の低下あるいは死亡」を疾患進行と定義し、カプランマイヤー法および Cox 比例ハザード解析を用いて、IPF 患者の S100A4 血中濃度と疾患進行や死亡率との関連性を評価した。なお、この研究は浜松医科大学の倫理委員会の承認を得ている（承認番号: 17-164）。
［結果］
血清 S100A4 は、すべての健常人で検出されなかったが、IPF 患者では 95 人のうち 26 人（27.3%）で検出された（$P < 0.01$）。肺病理組織の免疫染色におい

て、コントロール肺では肺胞マクロファージや正常肺胞構造の一部にかすかな S100A4 の発現が認められた。一方、IPF 患者の肺組織では、幼若な線維芽細胞巣や成熟した線維化組織と正常肺胞構造を介在する領域に、豊富な S100A4 の発現が認められた。血清 S100A4 値の高い IPF 患者は、血清 S100A4 値の低い患者よりも生存率が有意に低かった（2 年累積生存率: 41.7%対 77.0%、$P < 0.01$）。多変量解析では、診断時の血清 S100A4 値は、独立した疾患進行の予測因子（オッズ比: 1.06、$P = 0.01$）および独立した生命予後不良の予測因子（ハザード比: 1.18、$P = 0.03$）だった。

［考察］

本研究では、血清中の S100A4 は健常人からは検出されなかったのに対し、IPF 患者のおよそ 27%に検出された。免疫染色/蛍光染色では、IPF 患者の肺組織において S100A4 が豊富に発現していた。多変量解析では、IPF 患者における血清 S100A4 値は独立した疾患進行や死亡の予測因子だった。本研究は、血清 S100A4 の IPF 患者における臨床的重要性を明らかにした初めての研究である。

活性化した線維芽細胞および筋線維芽細胞は、IPF の線維化において重要な役割を果たす。一方、S100A4 は、線維芽細胞から筋線維芽細胞への移行を促進し、αSMA およびコラーゲン 1 の発現を誘導すると報告されている。さらに、ブレオマイシン肺線維症モデルにおいて、S100A4 遺伝子欠損マウスでは肺の線維化が弱まるが、そのマウスに S100A4 発現マクロファージを移植することによって、肺線維化が再び誘導されることも報告されている。すなわち、マウスモデルにおいては、S100A4 は肺線維化と関連することが示されている。

過去の研究において、IPF 患者の肺組織における S100A4 発現の増加が報告されている。今回の研究では、同様の結果が示されただけでなく、既に線維化した肺組織と隣接する領域に、S100A4 発現細胞が豊富に浸潤していた。すなわち、これらの所見は、線維化肺が S100A4 の主要な産生源のひとつであり、S100A4 高発現は IPF 患者の肺線維化の活動性を反映し、病態進行に関与する可能性を示唆している。

本研究の最も重要な点は、血清 S100A4 値が独立した疾患進行の予測因子および生命予後不良の予測因子となったことである。この結果から、血清 S100A4 が高値の IPF 患者は、疾患進行が速い予後不良なフェノタイプであることが予測されるため、疾患の重症度に関わらず早期治療介入の適応となりうることが示唆された。すなわち、治療介入決定において、患者層別化に有用なバイオマーカーとなりうる。本研究の結果を検証して日常診療に適用するためには、前向き研究が必要である。

［結論］

血清 S100A4 は、IPF 患者において、疾患進行や生命予後の予測に有用な血清バイオマーカーである。