

雨森美里 論文内容の要旨

主 論 文

HSP47 in lung fibroblasts is a predictor of survival  
in fibrotic nonspecific interstitial pneumonia

(和訳：肺線維芽細胞における HSP47 は  
線維型非特異的間質性肺炎の予後推測因子となり得る)

Misato Amenomori, Hiroshi Mukae, Noriho Sakamoto, Tomoyuki Kakugawa,  
Tomayoshi Hayashi, Atsuko Hara, Shintaro Hara, Hanako Fujita,  
Hiroshi Ishimoto, Yuji Ishimatsu, Takeshi Nagayasu, Shigeru Kohno.

(Respiratory Medicine, 2010;104:895-901)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系専攻

(主任指導教員：河野 茂 教授)

緒 言

特発性間質性肺炎の予後を判断するにあたり、現在最も重要とされているのは病理組織学的分類である。特発性間質性肺炎の代表的な組織型である特発性通常型間質性肺炎（特発性 UIP）と、特発性非特異的間質性肺炎（特発性 NSIP）の中でも線維化病変を主体とする特発性線維型非特異的間質性肺炎（特発性 fibrotic NSIP）はときに鑑別が非常に困難であり、これらの鑑別を可能とする指標が求められている。一方で、熱ショック蛋白 47（Heat shock protein 47 : HSP47）は生体内でのコラーゲン産生に必須の分子シャペロンである。特発性 UIP 症例と膠原病を基礎疾患に有する UIP 症例（CVD-UIP）の肺組織における HSP47 の発現は、特発性 UIP において高度であり、病理学的には同じ UIP でも、膠原病の有無で線維化の機序が異なる可能性が示されている。今回我々は、これまで検討がなされていない fibrotic NSIP の肺組織における HSP47 の発現、並びに予後との関連についての検討を行った。

## 対象 と 方法

対象は外科的肺生検でUIPあるいはfibrotic NSIPの病理診断を得た計63例（特発性fibrotic NSIP 19例、CVD-fibrotic NSIP 9例、特発性UIP 26例、CVD-UIP 9例）。これらの肺組織に対しHSP47の免疫染色を行い、肺線維芽細胞における陽性度を4段階で評価した。また、HSP47の発現の程度と各種検査所見や生存期間との相関の検討も行った。

## 結 果

- 1) 特発性fibrotic NSIPとCVD-fibrotic NSIPの肺線維芽細胞におけるHSP47の発現に有意差は認められなかった。
- 2) 特発性fibrotic NSIP症例の中で肺線維芽細胞におけるHSP47の発現が強い症例ほど予後が不良であった。

## 考 察

肺線維芽細胞におけるHSP47の発現が特発性UIPではCVD-UIPと比べて強いという報告はあったが、今回の検討で、特発性fibrotic NSIPとCVD-fibrotic NSIP間においてはその差が無いことを初めて示した。それは特発性UIPとCVD-UIPでは線維化の機序が異なっているが、fibrotic NSIPでは基礎疾患の有無に関わらず線維化機序が類似しているためと推測される。特発性NSIPとCVD-NSIPは予後が変わらず、特発性とそれ以外の鑑別が難しい症例が多数存在することなど、両者は類似した病態であるとの考えが広まりつつある。本検討でも特発性fibrotic NSIP群とCVD-fibrotic NSIP群の予後はほぼ同等（生検後の5年生存率：77.5% vs 77.8%）であり、肺線維芽細胞におけるHSP47の発現にも有意差を認めなかった。本検討ではさらに、HSP47の発現が高度な程、特発性fibrotic NSIP群の予後が不良となることを初めて示し、特発性fibrotic NSIP症例ではHSP47が予後推測因子となり得る可能性があることが示された。HSP47の合成はコラーゲン産生と強い相関を有しており、本検討で示された予後不良群におけるHSP47の強い発現は、肺における活発なコラーゲン産生と強い線維化を示唆し、高い死亡率をもたらしたと思われた。

NSIPの肺線維芽細胞におけるHSP47の発現は今後NSIPの病態を明らかにするうえで重要な役割を担う可能性を有していると思われる。