

寄稿

世界初 CTEPH 病因蛋白を同定

循環器内科学分野 下川 宏明 教授



下川 宏明 教授

難病治療に力

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH) は、肺動脈内に器質化血栓を生じることで肺高血圧症を呈し、最終的には心不全を来し死に至る疾患である。

この疾患は比較的女性に多く、一度発症すると生命予後が悪い。youthに、症状が息切れや易疲労感などの非特異的な症状しかなく、初期の診断は困難を極める。

全国には2000名前後の患者があり、年々患者数は増加している。このようにCTEPHは初期の診断が困難で、診断された時期には既に致死的になっていることもあり、難病に指定されている。

このようなCTEPHだが、最近開発された経皮的肺動脈形成術によりその生命予後は改善しつつある。東北大学病院は本邦の中で開発当初から経皮的肺動脈形成術を行っている数少ない専門施設の一つとなっている。

そのため、東北から北関東までのCTEPHの患者が東北大学病院に紹介されてくる。このように東北大学病院は以前か

研究と臨床表裏一体

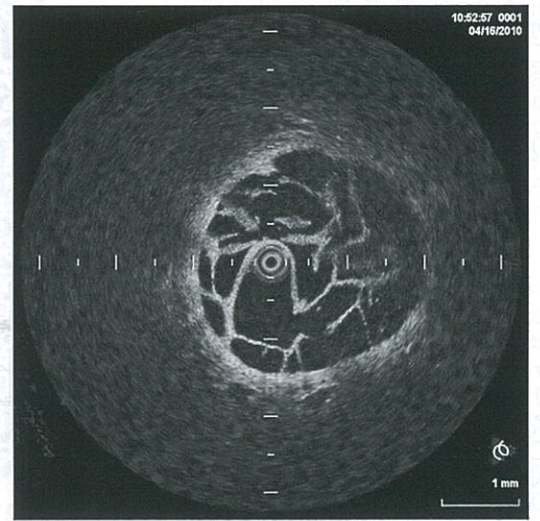


図1 OCTによる慢性血栓塞栓性肺高血圧患者の肺動脈内器質化血栓

ら難病であるCTEPHの治療に対して力を注いでおり、世界からも注目される施設である。

TAFIを病因特定

治療に関して東北大学病院は力を注いでいる一方で、CTEPHの発症機序についても研究を続けてきた。

我々は、血管内イメージングであるOCT (Optical Coherence Tomography) を用いて、CTEPH患者の肺動脈内に器質化血栓が認められることを世界に先駆けて報告した(図1)。

通常肺循環の線溶系により肺動脈内の血栓は溶解されることが一般的であるが、CTEPHでは肺動脈内に血栓が形成されても溶解されずに残存し器質化する。しかしながら、これまで凝固系の異常は報告さ

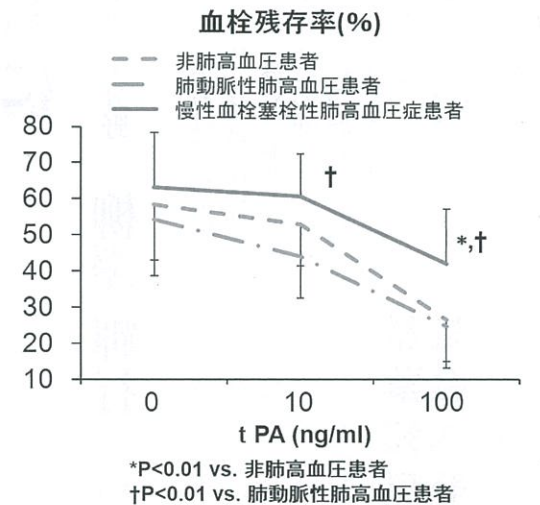


図2 血栓に対するtPAの反応

れておらず、CTEPHの器質化血栓形成の原因は不明なままであった。今回我々は、CTEPH患者で血栓が溶解されないのであれば、血栓自体の線溶系への反応が低下しているのではないかと推察し、研究を開始した。我々はCTEPH患者の血栓を作成し、血栓にウロキナーゼやtPAなどの線溶系物質を反応させた。その結果、tPAに対する血栓の溶解反応が低下しており(図2)、ウロキナーゼでは反応の低下が認められなかった。このことからtPAとウロキナーゼの作用の差がCTEPHに関与している可能性が考えられた。線溶系は体内の血栓を溶解する体内の反応系である。具体的にはプラスミノゲンがプラスミンに切り替えられ、プラスミンが血栓(フィブリン塊)を分解する。ウロキナーゼやtPAはプラスミノゲンをプラスミンに切り替える物質である。ウロキナーゼは血漿中でプラスミンに切り替えるが、tPAはフィブリン上のリジン残基に結合しフィブリン上でプラスミンに切り替える効率の良い線溶系で、体内の線溶系のメインである。TAFI (Thrombin-activatable Fibrinolysis inhibitor) は血漿中及び血小板中に存在し、フィブリン上のリジン残基を切除することで血栓を線溶系に対し安定化させる蛋白質である。従って、tPAとウロキナーゼへの反応がCTEPH患者の血栓では異なることから我々はTAFIに注目した。実際に血漿中及び血小

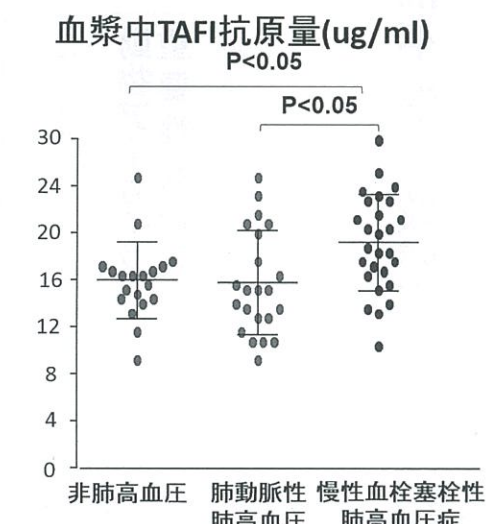


図3 各患者の血漿中のTAFI抗原量

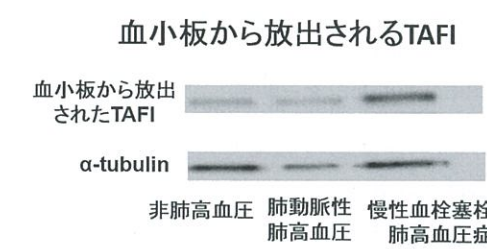


図4 各患者の血小板中のTAFI抗原量

これらことからCTEPH患者ではTAFIが増加しており血栓が線溶系では溶解されにくい。このため、残存した血栓が器質化し最終的に肺高血圧症を発症し、最悪の場合は死に至ることが

新たな創薬へ

通常であれば、肺動脈内血栓は線溶系により完全に溶解され肺高血圧症に至ることはない。しかし、CTEPH患者では元々TAFIが増加しており、肺動脈内に生じた血栓を完全に溶解することが出来ない。

このように我々は難病であるCTEPHに対して、治療の面だけでなく病因に対する研究についても全力を注いでいる。医学分野の研究は患者を数多く診察して、その中で病因に関する研究のヒントを探ることが大切である。本研究も多くの患者から得られたヒントから開始した。治療に全力を注ぐからこそ患者が集まり、そして患者が集まるからこそ病因に迫ることが出来る。そのような意味で、本研究は医学研究と臨床は表裏一体であることを改めて気づかされる研究でもあった。

文献
Yaota N, Shimokawa H, et al. *ATVB* 2016;36:1293-1301.