

研究テーマ： 関節リウマチにおける心血管合併症の発症機序解明

Duke-NUS Medical School, Cardiovascular and Metabolic Disorders

Visiting Research Fellow

峯岸 薫

【研究計画の概要】

関節リウマチ(RA)は本邦でも約 70 万人が罹患している慢性の炎症性疾患で、生物学的製剤など薬物療法の進化により関節破壊抑止や身体機能保持が可能となったが、現在は関節予後に加えて、生命予後の改善を目的とする治療法の確立が重要な課題となってきた。特に、“心血管疾患”は、RA 患者の命を脅かす極めて重篤な合併症であり、高血圧や動脈硬化の制御を目指した RA の治療法が求められている。RA において、食塩摂取量の増加が RA の増悪のみならず、心血管疾患のリスク増加および生命予後を悪化させることが報告されているものの、その詳細なメカニズムは解明されていない。本研究では、ヒト組織のナトリウムイオン (Na^+) 量を可視化および測定できる ^{23}Na -MRI を用いた臨床研究とマウス関節炎モデルを用いた解析を行うことで、組織に蓄積する Na^+ が RA を増悪させるメカニズムおよび心血管系に与える影響を解明し、将来的に RA の生命予後の改善を目指す。

【研究背景】

1. Na^+ の摂取・排泄バランス

食塩摂取量が増加すると、口渇が生じて飲水量が増え、過剰に摂取した Na^+ と水分は数日以内に腎臓によって尿中へ排泄されるため、体内の Na^+ 量および体液量はほぼ一定に保たれていると考えられてきた。しかしながらこのコンセプトは、健常人を対象として極端な低食塩食と高食塩食を短期間負荷した研究によって証明されたものである。シンガポール Duke-NUS の Titze らは、宇宙飛行シミュレーショントレーニングを利用した、105 日 (Mars105) および 205 日 (Mars520) にも及ぶ長期間の塩・体液バランス研究 (Mars500 study) を行った。この結果、食塩摂取量を固定しても 24 時間尿中 Na^+ 排泄量は一定にならないことが明らかになった (Cell Metab 2013; 17: 125, J Clin Invest 2017; 127: 1932, Hypertension 2015; 66: 850)。

2. 組織における Na^+ 蓄積

このように、 Na^+ 摂取量が一定であっても尿中 Na^+ 排泄量は一定とならないことから、体内の Na^+ 量は常に一定ではない可能性が示された。Mar500 study では、実験期間を通して血中 Na^+ 濃度はほぼ一定であったため、血液中の Na^+ 量に変化しているとは考えづらく、生体内には Na^+ を保持・排泄できるリザーバーが存在する可能性が考えられた。 Na^+ のリザーバーに関する研究として、マウスおよびラットを用いた動物実験により、皮膚や筋肉に Na^+ が蓄積されることがすでに証明されている (Am J Physiol Renal Physiol 2003; 285: F1108, Am J

Physiol Renal Physiol 2005; 289: F793, Am J Physiol Renal Physiol 2008; 295: F1752)。また、ヒトにおいても、²³Sodium-magnetic resonance imaging (²³Na-MRI) により組織中の Na⁺を検出することで、皮膚や筋肉が Na⁺の蓄積部位であることが明らかにされている (Hypertension 2012; 59: 167, Kidney Int 2015; 87: 434)。

3. 組織に蓄積した Na⁺の調整機構と役割

皮膚や筋肉における Na⁺蓄積およびその制御機構の詳細に関しては、Titze らの動物実験により解明が進んでいる。マウスに高食塩食を摂取させると、皮膚間質に Na⁺が蓄積し、それに伴い間質浸透圧が上昇する。この皮膚間質の浸透圧上昇を、免疫細胞の単核貪食細胞系 (単球やマクロファージなど) が感知し、自身の tonicity-responsive enhancer binding protein (TonEBP) 発現を増大させる。増加した TonEBP が vascular endothelial growth factor (VEGF)-C の発現および分泌を上昇させ、皮膚にリンパ管の過形成を誘導し、リンパ管を介して過剰な Na⁺が除去される (図 1)。VEGF-C 経路の阻害や、単核貪食細胞の TonEBP を選択的にノックアウトすると、高食塩食摂取によって誘導されるリンパ管の過形成が阻害され、リンパ管を介した皮膚の Na⁺排泄が抑制され、その結果、皮膚に過剰な Na⁺が蓄積し、高血圧を呈することが明らかにされている (Nat Med 2009; 15: 545, J Clin Invest 2013; 123: 2803)。

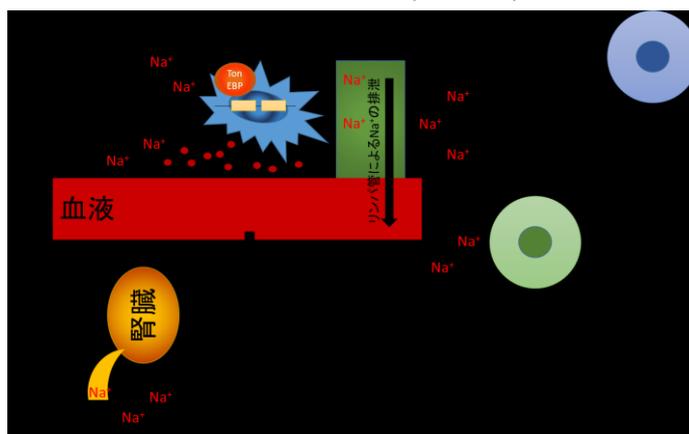


図 1. 皮膚の免疫細胞による電解質・体液調節機構

さらに、Na⁺の過剰摂取による皮膚を代表とする組織局所への Na⁺蓄積は、p38/MAP キナーゼ経路を介する病原性 Th17 細胞への T 細胞の分極による自己免疫疾患増加を導くことが示され (Nature. 2013; 496: 518)、²³Na-MRI を用いた臨床研究および基礎研究により、皮膚や筋肉に蓄積された Na⁺は、心肥大 (JASN. 2017; 2: 1867)、インスリン抵抗性 (Journal of cachexia, sarcopenia and muscle. 2017; 8: 500)、感染症 (Cell Metab. 2015; 21: 493) などとも関連していることが証明されている。従って、皮膚や筋肉の Na⁺代謝機構の解明が、高血圧症、自己免疫疾患、心血管系疾患、感染症など様々な疾患の新規予防・治療薬の開発に応用できる可能性がある。

【研究成果】

医療用 MRI は生体をおもに構成する水素原子核 (^1H) を画像化しており、それ以外の ^{13}C 、 ^{31}P 、 ^{23}Na などに関しては、研究レベルでは画像化が行われているが、臨床診断にはあまり用いられていない。しかしながら、近年の高度先進技術開発により、臨床用の 3T 超高磁場 MRI 装置が薬事許可され既に臨床応用されるようになり、専用コイルやソフトウェアの開発が進んだことで、本研究に使用する ^{23}Na -MRI も短時間で解像度の高い画像が得られるようになってきた。Titze らの方法では、 ^{23}Na -MRI の撮影時に、濃度の異なる NaCl 溶液を満たしたキャリブレーションチューブを同時に撮影することに成功しており、専用ソフトを用いて画像解析を行うことで、組織に蓄積している Na^+ の定量化が可能となった (図 2)。

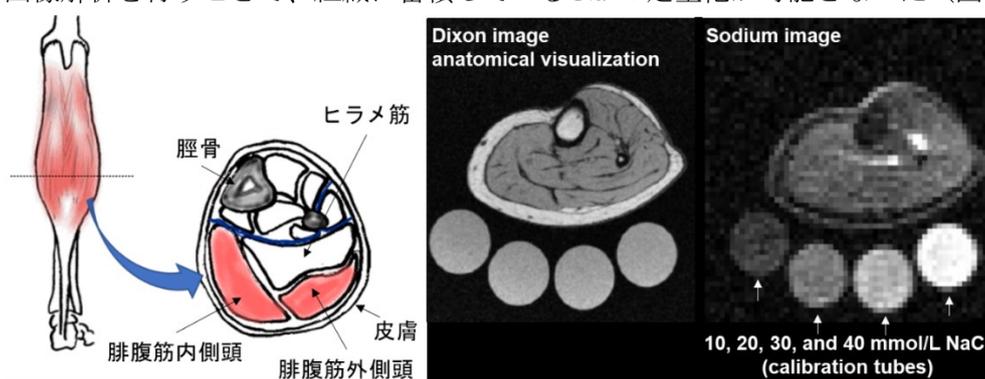


図 2. ^{23}Na -MRI の撮影部位と代表画像

この方法を用いて、RA を対象とした予備的検討を行ったところ、皮膚の Na^+ 量の高い症例で疾患活動性が高く、皮膚の Na^+ 量の低い症例より多くの関節腫脹が見られた (未発表データ)。また、我々の研究グループは、組織レベルで正確に Na^+ 量を測定できる灰化-原子吸光法などの技術を使用しており、これまでの検討により、灰化-原子吸光法で定量した組織の Na^+ 量と ^{23}Na -MRI で測定した Na^+ 量が動物実験およびヒトにおいても、非常に強く相関することを示している (Hypertension 2012; 59: 167)。現在、マウス関節炎モデルの解析のための準備を進めており、 Na^+ 代謝と RA の病態との関連を調べていく予定である。

【今後の展望】

食塩摂取量の増加は、心血管疾患だけではなく、自己免疫疾患など、様々な疾患を増悪する可能性があることが報告されているものの、その詳細なメカニズムは解明されていない。近年、種々の疾患に関わる遺伝学的基盤が明らかにされつつあるが、病気の発症には環境因子の変化も関与しているものと考えられる。Titze らは、 ^{23}Na -MRI により、皮膚および筋肉の Na^+ 量には、男女差があり、高齢になるほど Na^+ 量が高くなることを示した (Hypertension. 2013; 61: 635)。日本人を含むアジア人は、欧米人より冠動脈疾患発症率が低いことが知られているが、皮膚や筋肉における Na^+ 制御機構に関しても人種差が存在することが判明している (未発表データ)。アジア地域での ^{23}Na -MRI を用いた同様の疫学研究は現時点では未実施であり (シンガポールで準備中)、日本人における組織の Na^+ 制御機構を解明することは、

生活習慣病をはじめとした種々の疾患の病態を明らかにし、新たな治療戦略にもつながる可能性がある。今回の留学先で学んだことを活かして、今後は、日本に $^{23}\text{Na-MRI}$ を導入することを目指す。

【研究テーマに関する申請者の論文リスト】

なし