

学位論文の要旨

Prognostic impact of HNF4  $\alpha$  expression in interstitial lung  
disease

(間質性肺疾患における HNF4  $\alpha$  発現と予後指標としての有用性)

July, 2023

(2023 年 7 月)

Tomoe Sawazumi

澤住 知枝

Department of Pathology

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学医学部 病態病理学

(Deputy Doctoral Supervisor: Satoshi Fujii)

代行指導教員：藤井 誠志 教授

(Supervisor: Koji Okudela, Associate Professor)

研究指導教員：奥寺 康司 准教授

## 学位論文の要旨

### Prognostic impact of HNF4 $\alpha$ expression in interstitial lung disease

(間質性肺疾患における HNF4  $\alpha$  発現と予後指標としての有用性)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34643024/>

【目的】 間質性肺疾患 (Interstitial lung disease; ILD) は、両肺びまん性に、肺の間質に炎症や線維化病変が広がる疾患群の総称である。原因不明の特発性間質性肺炎を代表として、鑑別疾患が多岐に渡る。間質性肺疾患のなかでも特発性間質性肺炎は、多様な遺伝的背景に加え、環境因子の影響を受ける慢性炎症や、繰り返す肺胞上皮傷害の関与が想定されているが、いまだに全容が解明されておらず、治療に難渋することが多い疾患である。特に肺胞上皮傷害は、間質性肺疾患の重症度に影響を及ぼす重要な因子であると考えられている (石川ら, 2012)。

Hepatocyte nuclear factor  $\alpha$  (HNF4  $\alpha$ ) は、胃や小腸、大腸、肝臓などの消化管上皮に発現する転写因子である。消化管の分化や成熟、代謝、機能の制御に重要な役割を果たすとされている (Stegmann, A et al. 2006)。更に癌においては、胃癌や小腸癌、大腸癌、膵癌、腎癌、肝癌など幅広い癌に陽性となる。肺癌においては、TTF-1 陰性となる粘液性腺癌や、腸型腺癌の分子マーカーとして免疫染色が使用されている。今回我々は、間質性肺疾患や肺癌の診療、研究において、肺胞上皮傷害の結果生じるとされる器質化病変、すなわち線維芽細胞巣 (fibroblastic foci) や Masson 体、肺胞壁器質化を覆う再生上皮に、HNF4  $\alpha$  が強く発現することを見出した。本研究では、HNF4  $\alpha$  が肺胞上皮傷害を検出する免疫組織化学的マーカーとして有用であることを検証し、更に予後予測因子としての可能性を検討した。

【材料と方法】 2008年1月から2019年5月までに、神奈川県立循環器呼吸器病センターにおいて、胸腔鏡下に生検された間質性肺疾患患者309例 (Idiopathic pulmonary fibrosis; IPF 61例, non-IPF 173例、unclassifiable ILD 75名) の肺生検標本を収集した。組織型の診断は、2018年ATS (米国胸部学会) /ERS (欧州胸部疾患学会) /JRS (日本呼吸器学会) /ALAT (ラテンアメリカ胸部医学会) によるIPFガイドラインにおける病理診断基準に基づいて行い、最終診断は、臨床、放射線、病理所見に基づく集学的検討 (multidisciplinary discussion ; MDD) によって行われた (Raghu, G et al. 2018)。HNF4 $\alpha$ は、線維芽細胞巣 (fibroblastic foci) やMasson体、肺胞壁器質化を覆う再生上皮細胞に強く発現していた。それぞれの組織型においてHNF4 $\alpha$ 免疫染色の発現を調べ、陽性細胞の頻度 (/mm<sup>2</sup>) を算出した。なお、すべての患者から切除した材料を研究目的で使用することにつき、インフォームドコンセントを得た。横浜市立大学倫理委員会 (A180726009) および神奈川県立循環器呼吸器病センター病院倫理委員会 (KCRC-17-0015) により本研究は承認された。

【結果】 Non-IPF群、及びunclassifiable ILD群では、HNF4a陽性細胞が高頻度に発現している症例において有意に生存期間が短く、10年生存率も低いことが示された。更にnon-IPF群の生存期間、及び10年生存率と比較して (death due to ILD, log-rank test, P=0.0016; hazard ratio 2.6, Wald test, P=0.0023)、unclassifiable ILD群では予後との相関が特に顕著であり、10年生存率でも有意差が認められた (death due to ILD, log-rank test, P<0.0001; hazard ratio 11.1, Wald test, P=0.0003)。また、unclassifiable ILD群に注目した多変量解析では、HNF4 $\alpha$ 陽性細胞の発現が独立した予後因子であることが確認された (hazard ratio 28.6, Wald test, P=0.0033)。

【結論】 HNF4 $\alpha$ は肺胞上皮傷害の免疫組織化学的マーカーとして有用であり、特にunclassifiable ILD患者において、予後に影響を及ぼす可能性があると考えられる。

【考察】 間質性肺疾患のなかでも、unclassifiable ILDは、MDDを行っても病型を特定できない症例の他、外科的肺生検を実施しない、又はできない症例、更に慢性過敏性肺炎や膠原病関連間質性肺疾患等と鑑別が困難な症例等が含まれる可能性があり、多様で不均一な疾患群となっている (Cottin, V et al, 2018 ; Guler, S. A et al, 2018)。その疾患群で予後を予測することは、実際の診療において有益と考えられる。更に病型診断につながる可能性や、治療薬の適応の判断に結び付く可能性が期待される。

## 引用文献

- Cottin, V., Hirani, N. A., Hotchkin, D. L., Nambiar, A. M., Ogura, T., Otaola, M., Skowasch, D., Park, J. S., Poonyagariyagorn, H. K., Wuyts, W. & Wells, A. U. 2018. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*, 27.
- Guler, S. A., Ellison, K., Algamdi, M., Collard, H. R. & Ryerson, C. J. 2018. Heterogeneity in Unclassifiable Interstitial Lung Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*, 15, 854-863.
- Ishikawa, N., Hattori, N., Yokoyama, A. & Kohno, N. 2012. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig*, 50, 3-13.
- Raghu, G., Remy-Jardin, M., Myers, J. L., Richeldi, L., Ryerson, C. J., Lederer, D. J., Behr, J., Cottin, V., Danoff, S. K., Morell, F., Flaherty, K. R., Wells, A., Martinez, F. J., Azuma, A., Bice, T. J., Bouros, D., Brown, K. K., Collard, H. R., Duggal, A., Galvin, L., Inoue, Y., Jenkins, R. G., Johkoh, T., Kazerooni, E. A., Kitaichi, M., Knight, S. L., Mansour, G., Nicholson, A. G., Pipavath, S. N. J., Buendia-Roldan, I., Selman, M., Travis, W. D., Walsh, S., Wilson, K. C. 2018. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*, 198, e44-e68.
- Stegmann, A., Hansen, M., Wang, Y., Larsen, J. B., Lund, L. R., Ritie, L., Nicholson, J. K., Quistorff, B., Simon-Assmann, P., Troelsen, J. T. & Olsen, J. 2006. Metabolome, transcriptome, and bioinformatic cis-element analyses point to HNF-4 as a central regulator of gene expression during enterocyte differentiation. *Physiol Genomics*, 27, 141-55.

## 論文目録

### I 主論文

Prognostic impact of HNF4 $\alpha$  expression in interstitial lung disease

Sawazumi T, Baba T, Iwasawa T, Arai H, Matsumura Mai, Takemura T, Sugiyama M,  
Sekiya M, Saigusa Y, Ogura T, Inayama Y, Ohashi K, Okudela K,

Pathol Int (2022) 72: 25-34 doi:10.1111/pin.13176