

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	平 出 貴 裕
主 論 文 題 名				
Poor outcomes in carriers of the <i>RNF213</i> variant (p.Arg4810Lys) with pulmonary arterial hypertension (肺動脈性肺高血圧症において <i>RNF213</i> (p.Arg4810Lys)変異陽性患者は予後不良である)				
(内容の要旨)				
<p>肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) は肺血管抵抗が上昇し、右心不全を呈する生命予後不良の難治性疾患である。近年、次世代シーケンサー等の遺伝子解析技術の進歩により、PAH発症に関連する新規遺伝子候補が同定されている。もやもや病や末梢性肺動脈狭窄症等の難治性血管病の原因遺伝子としてRing finger protein 213 (<i>RNF213</i>) 遺伝子の変異 (p.Arg4810Lys) が同定され、また特発性PAH患者でも同変異を認められることが報告された。本研究では<i>RNF213</i> p.Arg4810Lys変異を有するPAH患者の生命予後と臨床的意義を検討した。</p> <p>慶應義塾大学病院、杏林大学病院に通院する特発性または家族性PAH患者139人の血液検体からDNAを抽出し、全エクソーム解析を施行した。患者背景や肺血管拡張薬の投与量、右心カテーテルによる血行動態評価のデータを収集した。死亡または肺移植をアウトカムとして生存解析を施行した。血行動態及び生命予後に関して、既知のPAH発症原因遺伝子で最も頻度が高い2型骨形成タンパク受容体 (bone morphogenetic protein receptor type 2: <i>BMPR2</i>) 遺伝子変異を有する患者群と比較した。</p> <p><i>RNF213</i> p.Arg4810Lys変異は11人 (7.9%) に認め、このうち2人は<i>BMPR2</i>変異も有していた。<i>RNF213</i> p.Arg4810Lys変異を有する患者の一部では、肺動脈造影での肺末梢の無血管領域、また肺血流スキャンで亜区域枝レベルの斑状陰影欠損像を認めた。肺血管拡張薬投与後の平均肺動脈圧や肺血管抵抗、拡張期圧較差は<i>RNF213</i> p.Arg4810Lys変異群 (n = 9) が<i>BMPR2</i>変異群 (n = 36) より有意に不良であり、肺血管拡張薬に対する治療抵抗性が示唆された。<i>RNF213</i> p.Arg4810Lys変異群は診断時からの予後 (3年生存率は80% vs. 100%、5年生存率は60% vs. 100%、p < 0.001)、及びプロスタグランジンI2点滴製剤投与からの予後 (3年生存率は75% vs. 100%、5年生存率は0% vs. 93%、p < 0.001) が<i>BMPR2</i>変異群より有意に不良であった。<i>RNF213</i> p.Arg4810Lys変異陽性患者の剖検での肺病理ではHeath-Edwards分類5度の重症PAHであり、肺静脈の血栓閉塞や毛細血管の拡張所見などの静脈病変を有する症例も認めた。</p> <p>以上より、<i>RNF213</i> p.Arg4810Lys変異を有するPAH患者は肺血管拡張薬に対する反応性が乏しく、生命予後不良であった。また、早期の肺移植も治療戦略の一つとして念頭におくことも必要と考えられた。今後はPAHの治療戦略として遺伝学的背景に基づく治療法選択の重要性が示唆された。</p>				