

令和 6 年 5 月 9 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08462

研究課題名（和文）組織におけるナトリウム代謝異常をターゲットとした全身性強皮症の病態解明

研究課題名（英文）Elucidation of the pathophysiology of systemic sclerosis targeting abnormal sodium metabolism

研究代表者

峯岸 薫 (Minegishi, Kaoru)

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号：40616877

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：全身性強皮症は、自己免疫現象を背景に、皮膚や肺など内臓諸臓器の線維化が進行する膠原病である。食塩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ている。本研究では、「皮膚に蓄積するNaが、強皮症を進展・増悪させるメカニズムを解明する」ことを目的として、組織Na量を評価できるツールとして開発されたNa-MRIを「日本に初導入」し、強皮症モデルマウスを用いた皮膚のNaに注目した実験を行った。この結果、Na蓄積が皮膚の線維化を悪化させている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

強皮症の病因としては、線維芽細胞の活性化、血管障害、免疫異常が知られている。皮膚硬化は浮腫期、硬化期、萎縮期という経過をとり、浮腫期であれば副腎皮質ホルモンの投与も検討されるが、治療効果は限定的であり、局所の電解質動態は今までに検証されていなかった。本研究に用いたNa-MRIの手法は、そのまま他の疾患への臨床応用も可能である。血清Na濃度は体内の総Na量の動きを示すものではない。Na-MRIは、画像診断対象外とされてきた疾患の異常を捉える可能性があり、こうした技術が進化すれば難治性疾患における治療薬の開発もいっそう進むと期待される。

研究成果の概要（英文）：Systemic sclerosis is a rare, chronic autoimmune connective tissue disorder characterized by degenerative changes and scarring in the skin, lungs, and other internal organs against a background of autoimmune phenomena. It has been shown that localized Na accumulation in tissues, such as skin, due to excessive salt intake leads to increased autoimmune disease due to T cell polarization toward pathogenic Th17 cells via the p38/MAP kinase pathway. In this study, with the aim of “elucidating the mechanism by which Na accumulation in the skin causes the development and exacerbation of scleroderma,” (1) Na-MRI, which was developed as a tool to evaluate tissue Na levels, was “first introduced in Japan,” and (2) experiments focusing on Na in the skin were conducted using scleroderma model mice. The results suggested that Na accumulation may exacerbate skin fibrosis.

研究分野：膠原病

キーワード：全身性強皮症 Na代謝 Na-MRI

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

電解質・体液の恒常性維持は生命維持において不可欠であり、中でもナトリウム(Na)代謝は、脳・心血管・腎疾患など様々な疾患に直結するため、極めて重要である。生体内の Na 調節は、これまで腎臓のみで行われていると考えられてきたが、近年、Na が皮膚、肝臓、筋肉など多臓器と連携して制御されていることが明らかとなり、Na 代謝異常は様々な疾患をもたらすことが判明した。

全身性強皮症は、自己免疫現象を背景に、皮膚や肺など内臓諸臓器の線維化が進行する膠原病であるが、未だ病態の解明が不十分で、有効な治療法の乏しい難治性疾患である。食塩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ており、強皮症患者において 皮膚 Na 量と皮膚硬化の重症度が相関すること、②皮膚に蓄積された Na は皮膚硬化進行の予測因子となることが明らかにされている。

強皮症の病因としては、線維芽細胞の活性化、血管障害、免疫異常が知られている。皮膚硬化は浮腫期、硬化期、萎縮期という経過をとり、浮腫期であれば副腎皮質ホルモンの投与も検討されるが、治療効果は限定的であり、局所の電解質動態は今までに検証されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「皮膚に蓄積する Na が、強皮症を進展・増悪させるメカニズムを解明し、この調整機構をターゲットとした新規治療法の開発を目指す」ことである。

3. 研究の方法

²³Na-MRI の日本への導入と強皮症患者における検討

組織 Na 量を評価できるツールとして開発された ²³Sodium-magnetic resonance imaging (²³Na-MRI)を「日本に初導入」し、強皮症患者での検証を行う。医療用 MRI は生体を主に構成する ¹H 原子を画像化しており、臨床で使用している MRI 装置では ²³Na 原子は検出できない。本プロジェクトを遂行するにあたって最も重要である ²³Na-MRI の導入には、Multinuclear Option を搭載した高磁場 MRI 装置が必須である。日本国内ではこのオプションを搭載した MRI 装置は限定されており、本申請研究では、シーメンス社製の装置を用いて ¹H 以外の多核種を用いた MR 測定に成功している国立スポーツ科学センターに ²³Na-MRI の設置を行った。

ブレオマイシン誘導性強皮症モデルマウスを用いた検討

6-8 週齢の野生型マウス(C57BL/6)を用いて、マウスの背部に bleomycin を連日皮下注射することで皮膚硬化を誘導する。4 週後に解剖し、皮膚を一部採取して病理組織標本を作成する。残りの皮膚は、灰化-原子吸光法により、水分量と Na 含有量の測定を実施した。

4. 研究成果

3.0 テスラの MRI(MAGNETOM Skyra, Siemens)に、Na 量を測定できる特注コイル(Stark-Contrast, Erlangen, Germany)を搭載し、コイルファイルのインストール、セッティング、撮像シーケンスのパラメータの登録を行った。次に、NaCl 入りのファントムを使用し、テストスキャンを行い、撮像可能な事を確認した(図 1)。テストスキャンにおいては、画像の信号雑音比およびノイズの周波数特性を検証し、撮影した画質の精度が良質であることが確認できた(図 2)。

さらに、健常人の左下腿で、テストスキャンで設定した撮影条件を用いて、Na-MRI の撮影を実施した。この撮影においては、濃度の異なる NaCl 溶液(10, 20, 30, and 40 mmol/L)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で、組織 Na 量の定量を行うことができた。今回撮影を行ったのは、34 歳男性であるが、Na 量は、皮膚 14.2 mmol/L で筋肉 14.6 mmol/L であった(図 3)。今後はこの技術を用いて、強皮症における ²³Na-MRI の撮影を実施していく予定である。

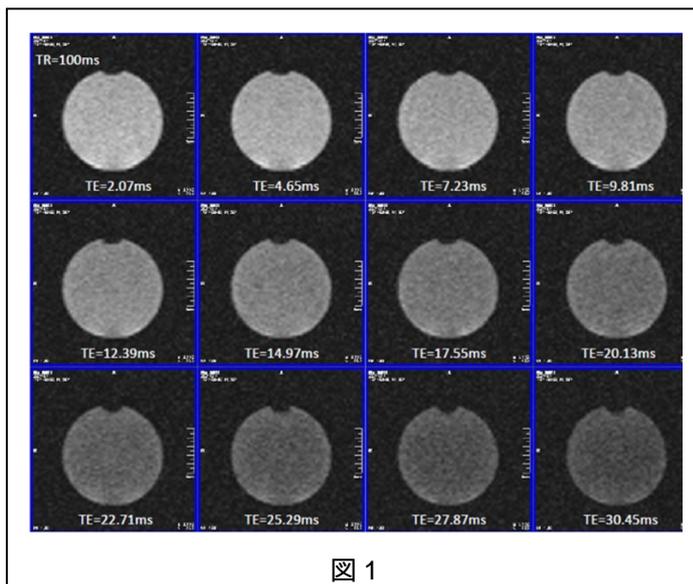
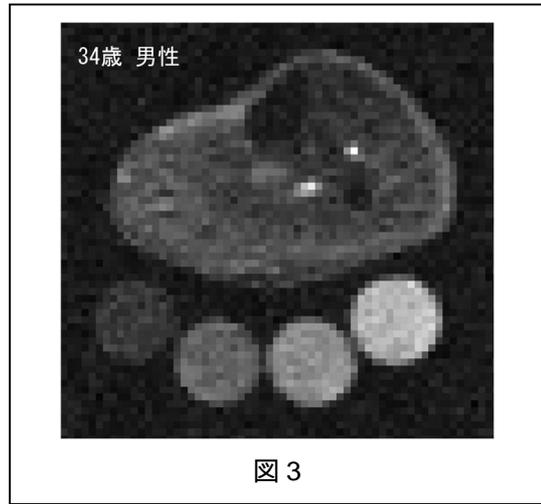
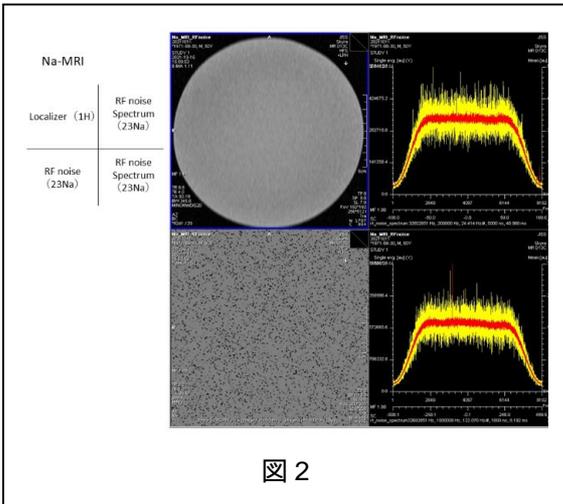


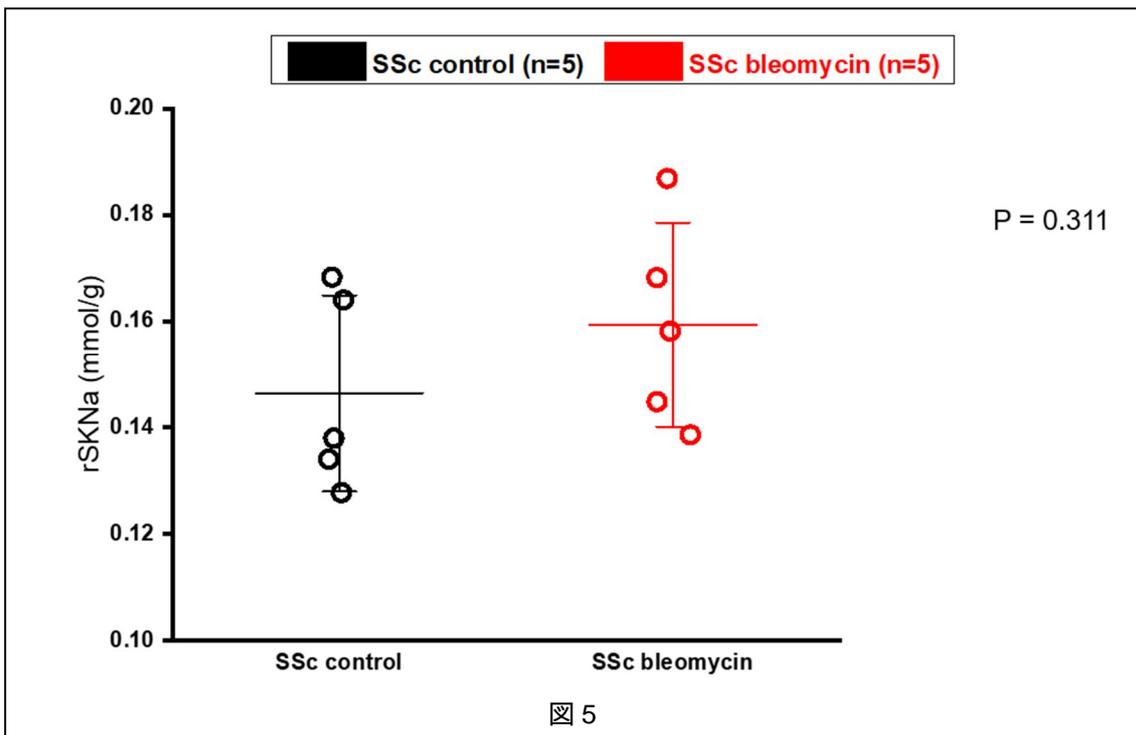
図 1

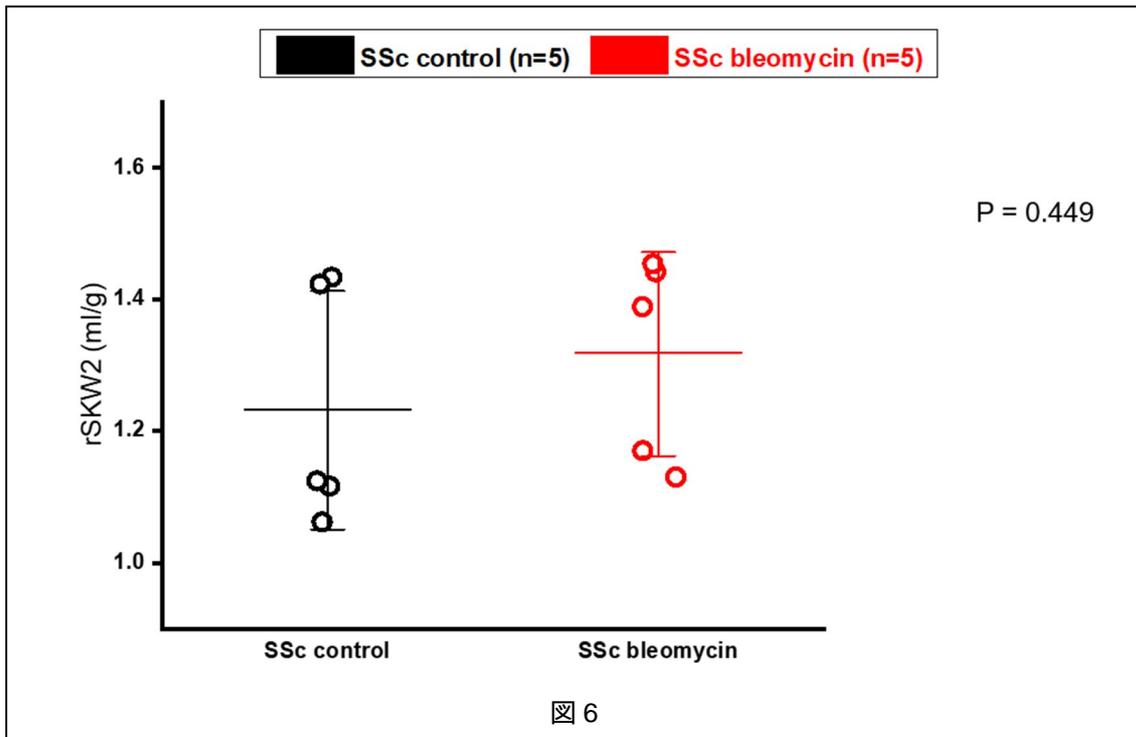


次に、プレオマイシン誘発強皮症モデルマウスでの検討を行った。以下のような手順でマウスの組織の灰化を行い（図 4）灰を硝酸で溶解し原子吸光光度計で Na 量の測定を実施した。



コントロール群（n=5）との比較では、症例数が少なく、有意差はつかなかったが、強皮症モデルマウス群（n=5）の線維化した皮膚で Na 量が増加していた（図 5）。一方で、水分量には差が見られず、Na 蓄積が皮膚の線維化を悪化させている可能性が示唆された（図 6）。





海外で行われた ^{23}Na -MRI を用いた臨床研究により、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 量が高くなることが示されている ¹⁾。また、高血圧症患者においては、皮膚および筋肉の Na 量が健常者より高いことも判明している ²⁾。本研究に用いた ^{23}Na -MRI の手法は、そのまま他の疾患への臨床応用も可能である。血清 Na 濃度は体内の総 Na 量の動きを示すものではない。 ^{23}Na -MRI は、画像診断対象外とされてきた疾患の異常を捉える可能性があり、こうした技術が進化すれば難治性疾患における治療薬の開発もいっそう進むと期待される。

本研究遂行にあたり、多くのご支援を戴きました中嶋耕平先生、国立スポーツ科学センターの皆様には厚くお礼申し上げます。

- 1) Kopp C, et al. ^{23}Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension*. 2013;61:635-40.
- 2) Kopp C, et al. (^{23}Na) magnetic resonance imaging of tissue sodium. *Hypertension*. 2012; 59:167-72.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Higashitani Kana, Takase-Minegishi Kaoru, Yoshimi Ryusuke, Kirino Yohei, Hamada Naoki, Nagai Hideto, Hagihara Maki, Matsumoto Kenji, Namkoong Ho, Horita Nobuyuki, Nakajima Hideaki	4. 巻 33
2. 論文標題 Benefits and risks of haematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 330 ~ 337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roac026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Higashitani Kana, Takase-Minegishi Kaoru, Yoshimi Ryusuke, Kirino Yohei, Hamada Naoki, Nagai Hideto, Hagihara Maki, Matsumoto Kenji, Namkoong Ho, Horita Nobuyuki, Nakajima Hideaki	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Benefits and risks of haematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 Online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mr/roac026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 峯岸 薫
2. 発表標題 23Na-MRI: rethinking sodium balance concept in human.
3. 学会等名 第95回 日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中島 秀明 (Nakajima Hideaki) (30217723)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	桐野 洋平 (Kirino Yohei) (50468154)	横浜市立大学・医学部・講師 (22701)	
研究分担者	吉見 竜介 (Yoshimi Ryusuke) (70585265)	横浜市立大学・医学部・講師 (22701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関