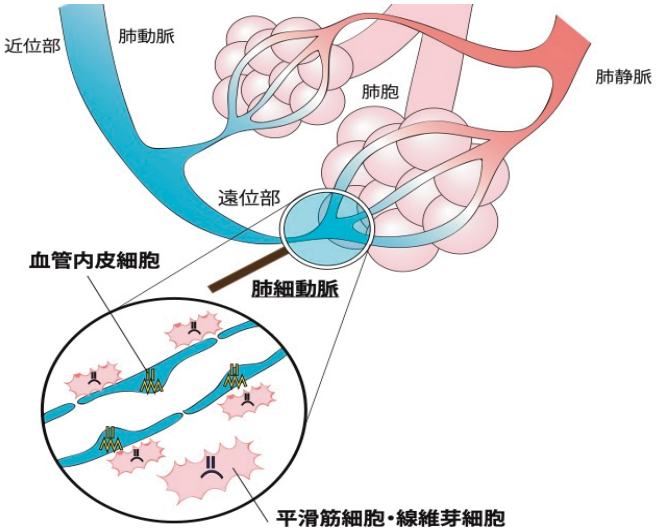
研究対象疾患　肺動脈性肺高血圧症

肺細動脈内皮細胞を基軸とした肺高血圧症の病態解明研究

名古屋大学医学部附属病院　病院助教　**加藤　勝洋**

背景と目的

肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension：PAH）は、若年成人、特に女性に多く発症し、肺動脈圧の上昇に伴い、進行する呼吸困難と心不全が原因となり、未治療の場合には発症後２-３年で死亡することが知られている難病です。これまで治療法が皆無であったために、1990年代には５年生存率が42.5％でしたが、次々と治療薬が開発され以前より予後が改善しました。しかしながら、現在でも治療が奏功しない患者さんや診断された時点ですでに重症となっている患者さんも多く、新規治療薬および早期診断法の開発が重要な課題となっています。病理組織では、本来であれば筋層がほとんど存在しない遠位部の細動脈に筋層が出現する筋性動脈化現象、平滑筋細胞や筋線維芽細胞など細胞成分、弾性・膠原繊維や細胞外基質の増加による内膜・中膜の肥厚、複合血管病変などが認められ、細動脈を中心に病変が認められることが知られています。PAHの病態解明の進展に伴って、BMPR2, ALK1, endoglin, SMAD9やcaveolin-1などの遺伝子の変異が病因の１つとして発見されてきました。しかしながらこれらの遺伝子の変異を持っていても、PAHを発症するのはごく一部の症例に限られており、病態形成機構に関してはあまり多くはわかっていません。PAHの主な病巣は末梢の肺細動脈に認められることが知られており、その部分にアプローチすることで病気についてより詳細に理解することが期待されます。これまでは細動脈の部分のみを特異的に取り出すことは技術的に困難でしたが、私はマウスの肺組織から細動脈の血管内皮細胞をfluorescence activated cell sorting（FACS）により分離する手法を確立しました。この手法を用いて、肺高血圧症モデルマウスから肺細動脈内皮細胞を分離し、解析することで病変形成機構を解明できると考え研究に取り込んできました。



主病変部位である肺細動脈では筋層の出現、内膜・中膜の肥厚が見られることから、細動脈に着目した。

方法と結果

PAHのモデル動物の１つとして知られる低酸素負荷誘発性肺高血圧モデルマウスを用いて、正常酸素圧下で飼育したマウスと比較検討しました。両方のマウスより肺細動脈の血管内皮細胞を単離し、その内皮細胞で発現が変化している遺伝子を調べるために、RNAを抽出して次世代シークエンサーを用いて解析を行いました。解析の結果、1000種類以上の遺伝子の発現が有意に変化していることがわかりました。さらにパスウェイ解析やGene Ontology解析などの２次的な解析を行うことで、細胞同士の接着や血管新生、細胞外基質に関与している遺伝子の発現量が特に変化していることが明らかとなりました。得られた結果の中から病態形成に関与が疑われる遺伝子に関して候補遺伝子としてリストアップし、マウス肺組織に対して免疫染色法を用いて検証を行いました。興味深いことに、通常他の臓器の動脈血管には発現していませんが、肺の動脈には特異的に発現しているタンパク質を同定することができました。現在、他の候補遺伝子を加えて検証を進めており、今後メカニズムの解明をするために、細胞培養実験や動物実験を実施していく予定です。検証した結果を元に、さらにヒトの肺動脈の組織や患者血液検体を用いて検討を行っていくことで、病態形成機構の解明や新規治療薬の開発、早期診断のためのバイオマーカーの確立につなげていきたいと考えております。

謝　辞

このような研究の機会を与えていただいた難病医学研究財団ならびにご支援を賜りました方々に、心より深く感謝申し上げます。