

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08080

研究課題名(和文)肺高血圧症と脂質代謝異常の接点-治療標的・バイオマーカーとしてのMT1-MMP

研究課題名(英文)Effects of high-fat diet on pulmonary hypertension and role of MT1-MMP as a biomarker

研究代表者

杉本 浩一 (Sugimoto, Koichi)

福島県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30404867

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：8週齢の雌のC57 / B16マウスを低酸素症(4週間10%酸素)に曝露後、正常酸素状態に戻し、通常の食事(ND)グループと高脂肪食(HFD)グループに分け、それぞれの食事を12週間与えた。その結果、右室収縮期圧とFulton indexは、NDグループよりもHFDグループで有意に高値であった。肺動脈の中膜肥厚はHFDグループでより亢進していた。HFDグループの肺組織内のカスパーゼ3活性は低下しており、TUNEL染色により、肺動脈平滑筋細胞のアポトーシスはHFD群で抑制されていた。また、肺高血圧患者において膜型1マトリックスメタロプロテアーゼは右室収縮期圧と逆相関関係であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は肺高血圧症の回復過程における高脂肪食の影響を分子機序的に明らかにし、肺高血圧症の治療戦略の1つとして代謝異常症への介入が重要であることを示した。さらに、血清学的に簡便に肺動脈圧を推定する方法として、血中の膜型1マトリックスメタロプロテアーゼ濃度の測定が有用であり、肺高血圧症の早期診断に役立つ可能性が有ることを示した。

研究成果の概要(英文)：Eight-week-old female C57 / B16 mice were exposed to hypoxia (10% oxygen for 4 weeks) and returned to normal oxygen. They were divided into normal diet (ND) group or high fat diet (HFD) groups and each diet was given for 12 weeks.

As a result, the Fulton index and right ventricular systolic pressure were significantly higher in the HFD group than in the ND group. Medial thickening of the pulmonary artery was more increased in the HFD group. Caspase 3 activity in the lung tissue of the HFD group was reduced, and TUNEL staining showed that apoptosis of pulmonary artery smooth muscle cells was suppressed in the HFD group.

It was also shown that matrix metalloproteinase is inversely related to right ventricular pressure systolic pressure.

研究分野：肺高血圧症

キーワード：肺高血圧症 脂質異常症 matrix metalloproteinase

1. 研究開始当初の背景

肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension; PAH)は原因不明の肺動脈内皮、平滑筋細胞の増殖から肺血管抵抗と肺動脈圧の上昇をきたし、右心不全に至る致命的疾患である。本国内では指定難病の1つであり、患者数は増加の一途を辿っており、若年者が多く、社会復帰症例の支持など今後社会的にも重要な疾患である。

PAHは、以前は有効な治療方法がなく、予後は診断後2年程度と極めて不良であったが、近年、特異的肺血管拡張薬の開発により、5年生存率は90%近くまで改善している。しかしながら、それまでの治療と比較すれば劇的な改善ではあるものの、十分とはいえず、また、薬剤が高額であることや、副作用による生活の質の低下が問題となっている。これらの状況から、肺血管拡張療法とは別のアプローチによる治療方法が必要と考えられていた。

近年 PAH と代謝異常との関連が注目され、PAH に代謝異常が合併することは稀ではなく、3000例の PAH 患者を対象とした RAVEL registry において、高血圧症、肥満、糖尿病、虚血性心疾患の合併率はそれぞれ 40%、33%、12%、9%であった。代謝異常症と PAH 両者の関係を理解することは、不明点の多い PAH の病態解明や治療戦略につながると考えられるようになってきた。

さらに、膜型1マトリックスメタロプロテアーゼ (membrane type 1 matrix metalloproteinase; MT1-MMP)は、動脈硬化症の細胞内シグナル伝達に関わる分子として知られていたが、PAHにも関与する可能性が示唆されていた。しかしながら、代謝異常症を伴う肺血管リモデリングにおいて、MT1-MMP がどのような役割を果たすかについて検討した報告はなかった。

2. 研究の目的

脂質異常症が肺動脈圧、右室機能、肺血管リモデリングに及ぼす影響、および血清バイオマーカーとしての MT1-MMP の役割を明らかにする。

3. 研究の方法

8週齢の雌の C57/B16 マウスを低酸素症 (4週間 10%酸素) に曝露後、正常酸素状態に戻し、通常の食事 (ND) グループと高脂肪食 (HFD) グループに分け、それぞれの食事を12週間与え、肺動脈圧、右室肥大、肺動脈リモデリングの評価、肺高血圧症患者の血中の MT1-MMP 測定を行った。

4 . 研究成果

右心室収縮期圧と Fulton index は、ND グループよりも HFD グループで有意に高値であった。肺動脈の中膜肥厚は HFD グループでより亢進していた。HFD グループの肺組織におけるカスパーゼ 3 活性は低下しており、TUNEL 染色により、肺動脈平滑筋細胞のアポトーシスは HFD 群で抑制されていた。肺血管リモデリングに対して抑制的に作用する分子である proliferator-activated receptor- γ およびアペリンの発現レベルは、ND グループよりも HFD グループの方において低下していた。

また、膜型 1 matrix metalloproteinase; と右室圧収縮期圧は逆相関関係を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Koichi Sugimoto, Tetsuro Yokokawa, Tomofumi Misaka, Takashi Kaneshiro, Akiomi Yoshihisa, Kazuhiko Nakazato, Yasuchika Takeishi.	4. 巻 -
2. 論文標題 High-Fat Diet Attenuates the Improvement of Hypoxia-induced Pulmonary Hypertension in Mice During Reoxygenation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cardiovascular Disorders	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Koichi Sugimoto
2. 発表標題 High fat diet delays reverse remodeling of pulmonary artery in hypoxia-induced pulmonary hypertension mice.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉本 浩一
2. 発表標題 High-fat diet delays pulmonary artery reverse remodeling in mice with hypoxia-induced pulmonary hypertension
3. 学会等名 第84回 日本循環器学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------