

機関番号：10107

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20790716

研究課題名（和文）

肺高血圧の進行度とボセンタンによる肺血管リモデリング抑制作用の他覚的評価法の開発

研究課題名（英文）

Non-invasive evaluation of the pulmonary hypertension and inhibition of pulmonary vascular remodeling by bosentan.

研究代表者

杉本 昌也 (SUGIMOTO MASAYA)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号：20400096

研究成果の概要（和文）：

本研究の目的である肺高血圧患者の進行度を他覚的に評価するため、種々の血中バイオマーカーを測定し、肺高血圧の重症度との比較検討を行った。心不全マーカーである、血中 BNP と NT-proBNP は肺高血圧患者で有意に上昇していた。心筋のコラーゲン代謝のマーカーである P III P も、肺高血圧などの右心室圧負荷で上昇していた。心筋障害の最も鋭敏なマーカーである高感度トロポニン I を測定したところ、肺高血圧患者で有意に上昇が見られ、さらに、肺体血圧比 (Pp/Ps) と良く相関していることがわかった。

研究成果の概要（英文）：

We measured various kinds of blood biomarkers to evaluate the progression of pulmonary hypertension. Serum BNP and NT-proBNP which are known as heart failure marker were significantly increased in patients with pulmonary hypertension. PIIIIP which is a marker of the myocardial collagen metabolism was increased by right ventricle pressure overload such as pulmonary hypertension. High sensitivity troponin I (cTnI) which is the most sensitive marker of the myocardial injury was significantly increased in patients with pulmonary hypertension. Furthermore, serum cTnI levels significantly correlated with pulmonary systemic blood pressure ratio (Pp/Ps).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：肺高血圧、ボセンタン、リモデリング、シンチグラフィ

## 1. 研究開始当初の背景

肺高血圧 (PH) は心臓疾患あるいは肺疾患の最終的な病態のひとつであり、難治性で生

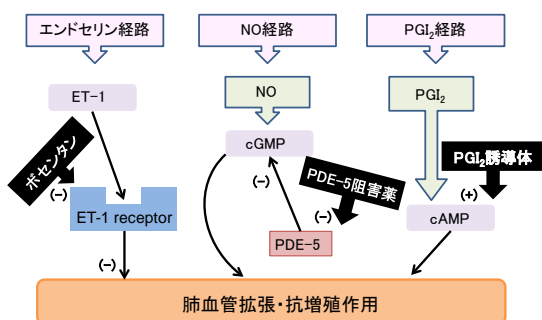
命予後が非常に悪い。PH は、肺血管の病理像として平滑筋細胞層の著明な増殖および肥大、平滑筋細胞による細胞外マトリックスの著しい産生とそれによる血管自体の硬化を

伴う。さらに、PHは右心室へ圧負荷をもたらすことで、過伸展や圧迫による心筋細胞の直接的なダメージを伴うこと、心筋の微小循環障害すなわち虚血性変化が引き起こされることが知られている。さらにPHが長期に及ぶと、リモデリングによる肺血管自体の硬化が起こり、Eisenmenger化という不可逆変化を引き起こす。また、心筋にもリモデリングがおきる可能性が示唆されている。PHの最終的な病態として右心不全を伴うとともに、心機能は次第に悪化していく。

先天性心疾患は解剖学的異常に伴い種々の血行動態異常(心室圧負荷、心室容量負荷)や低酸素を認めることが多い。中でもPHは心室中隔欠損や心内膜床欠損の新生児期早期から認める重篤な合併症であるが、多くは手術により改善が見られる。しかし、術後にPHが残存する症例や、出生直後から重症PHをきたす症例が存在する。酸素投与やNO吸入療法を行うなど、適切な治療によって多くは改善する。しかし、一部で治療に対する反応性の乏しい例や術後早期の突然の低拍出症候群により救命できない症例も多数経験する。そこで近年、肺高血圧治療薬の投与が試みられている。

肺血管を拡張させる経路として(図1)が知られており、それぞれの経路をターゲットにした治療薬が開発されている(Humbert M, N Engl J Med, 351: 1425-1436, 2004)。エンドセリン(ET-1)受容体拮抗薬であるボセンタンには、肺高血圧症213例に対し16週間にわたる二重盲検プラセボ対照試験を行い、治療群で6分間歩行距離とNYHA心機能分類が改善したとする報告がある(Rubin L, N Engl J Med, 896-903, 2002)。一方、血管平滑筋の細胞内でNOや心房性Na利尿ペプチドなどにより生成されるcGMPは血管拡張や細胞増殖抑制に作用する。ホスホジエステラーゼ5(PDE-5)阻害薬であるシルデナフィルは、cGMPを特異的に分解しPHに対し容量依存性に血行動態を改善する(Galiè N, N Engl J Med, 353: 2148-2157, 2005)。また、PGI<sub>2</sub>誘導体であるエポプロステノールの持続静注療法は

図1. 肺動脈を拡張する経路とPH治療薬



PH患者の長期生存率を大幅に改善させることが知られている(McLaughlin VV, Circulation, 106: 1477-1482, 2002)。

## 2. 研究の目的

以下の2点を研究目的として、実験計画を立案した。

- (1)肺高血圧の重症度とET-1受容体(ETA受容体、ETB受容体)の時間的・空間的分布の変化を明らかにする。
- (2)肺高血圧ラットにET受容体拮抗薬のボセンタンを投与し、肺血管リモデリングが抑制されるかを血管内皮細胞の核内転写因子を用いて明らかにする。

そして、本研究の最終目的はPH患者の進行度を他覚的に評価することである。

## 3. 研究の方法

- (1)肺高血圧モデルの作成：生後6週のSDラットにモノクロタリン75mg/kgを皮下注射し、肺高血圧モデルとして用いた。
- (2)トレーサーの作成：ボセンタン結合<sup>99m</sup>Tc-アルブミンを作成
- (3)薬物処置：100mg/kgになるよう調製したボセンタンを反復経口投与する。
- (4)検体の採取と保存
- (5)評価：各種バイオマーカーの測定。

## 4. 研究成果

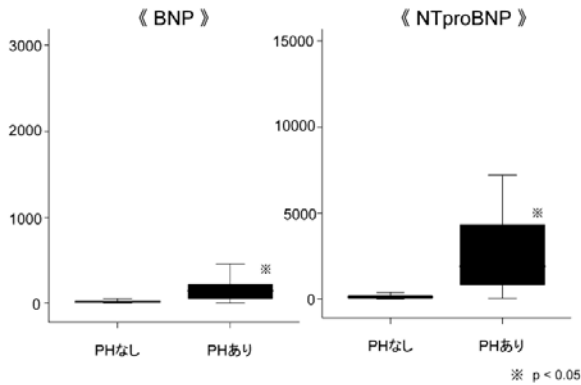
(1)まず初めに、肺高血圧モデルラットを作成し、ボセンタンシンチグラフィをおこないET-1受容体の空間的分布を評価することを試みた。しかし、平成21年5月、カナダ原子力公社の原子炉(NRU炉)に重水漏れがおこり稼働が停止した。このため、同社から全体の7割の<sup>99</sup>Moを輸入して医療用テクネチウムを製造しているわが国では、テクネチウムの入手が困難となり実験計画に大幅な遅延が生じた。現在、ボセンタンシンチグラフィの撮影を進めているところである。

(2)一方、肺高血圧の評価および肺血管のリモデリングを評価する目的でPHラットの血中バイオマーカーの測定をする予定であった。(1)の状況から、ラットでの実験は遅延しているため、最終目的であるPH患者の重症度評価について、実際の臨床現場でPHの小児患者から得られた検体を用いて評価をできないかと考えた。

①心不全マーカーである、血中BNPとNT-proBNPを測定した。PH患者で有意に上昇

が見られた(図 2)。さらに、これらのバイオマーカーは心不全の重症度と良く相関した。特に『NT-proBNP は BNP に比べ心不全の重症度の検出精度に優れ、小児の心不全評価のバイオマーカーとして有用である。』という報告を行うことができた (Sugimoto M, Circulation Journal, 74: 998-1005, 2010)。

図 2. BNP, NTproBNP と肺高血圧



②心筋のコラーゲン代謝のマーカーである P III P が、PH などの右心室圧負荷で上昇していることを示した。このことは、心筋の線維化の活動性の亢進を意味し、PH 患者において心筋リモデリングが進行していることを示した。この報告は今後、抗肺高血圧薬によるリモデリング抑制効果の判定に用いることができる可能性を示唆する。(Sugimoto M, Heart, 95: 2023-8, 2009)

③心筋障害の最も鋭敏なマーカーである高感度トロポニン I (cTnI) を測定したところ、PH 患者で有意に上昇が見られた(図 3)。さらに、cTnI は肺体血圧比(Pp/Ps)と良く相関していることが分かった(図 4)。このことは、心室中隔欠損に伴う PH 患者の他覚的評価につながる可能性がある(Sugimoto M, Circulation Journal, 2011, in press)。

図 3. cTnI と肺高血圧疾患

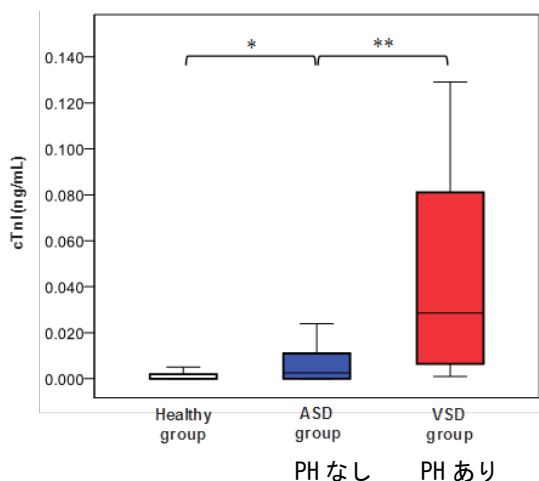
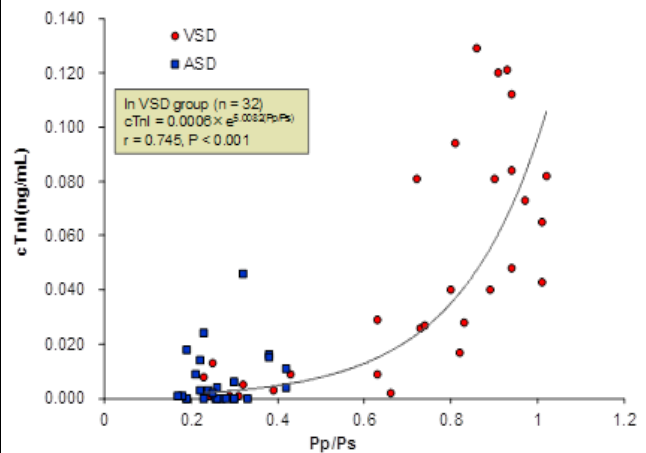


図 4. cTnI と Pp/Ps



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

① Sugimoto M(1), Ota K(2), Kajino H(6), 計 6 名 (査読あり)

Volume overload and pressure overload due to left-to right shunt induced myocardial injury: evaluation using a highly sensitive cardiac troponin-I assay in children with congenital heart disease. Circulation Journal (2011, in press)

② Nakamura E(1), Sugimoto M(6), Kajino H(9), 計 10 名 (査読あり)

5.78 Mb terminal deletion of chromosome 15q in a girl, evaluation of NR2F2 as candidate gene for congenital heart defects.

Eur J Med Genet, 2011; 54(3): 354-6.

③ Sugimoto M(1), Manabe H(2), Kajino H(10), 計 10 名 (査読あり)

The role of N-terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) in the diagnosis of congestive heart failure in children: Correlation with the CHF grading score and comparison with BNP

Circulation Journal, 2010; 74: 998-1005.

④ Sugimoto M(1), Kajino H(4), Senzaki H(6), 計 6 名 (査読あり)

High serum levels of procollagen type III N-terminal amino peptide in patients with congenital heart disease.

Heart, 2009; 95(24):2023-8.

〔学会発表〕（計 10 件）

① Sugimoto M(1), Kajino H(2) 計 5 名  
Pulmonary hypertension causes myocardial injury: evaluation using a highly sensitive cardiac troponin-I assay in children with congenital heart disease. AHA scientific sessions 2010, Chicago, US 2010. 11. 15

② Sugimoto M(1), Kajino H(2) 計 5 名  
Pulmonary hypertension increases highly sensitive cardiac troponin-I levels: a comparison between children with ventricular septal defects and children with atrial septal defects. XXth World Congress of the International Society for Heart Research, (京都), 2010. 5. 14

③ Sugimoto M(1), Kajino H(2) 計 5 名  
Pulmonary hypertension increases serum cardiac troponin-I levels in children with ventricular septal defects. 2010 Pediatric Academic Societies' Annual Meeting, Vancouver, 2010. 5. 03

④ 杉本昌也(1), 梶野浩樹(2), 藤枝憲二(6)計 6 名  
心室中隔欠損患者において血中高感度心筋トロポニン I 値は肺高血圧の程度を反映する  
第 46 回日本小児循環器学会学術集会, 東京, 2010. 7. 10

⑤ Sugimoto M(1), Senzaki H(2), Kajino H(9) 計 9 名  
Left and Right ventricular-vascular pathophysiology after arterial switch operation  
第 46 回日本小児循環器学会学術集会, 東京, 2010. 7. 10

⑥ Sugimoto M(1), Senzaki H(2), Kajino H(8) 計 8 名  
Serum Levels of Procollagen Type III-N-terminal Amino Peptide (PIIIP) in Patients with Single Ventricular Circulation  
第 46 回日本小児循環器学会学術集会, 東京, 2010. 7. 10

⑦ 杉本昌也(1), 梶野浩樹(2), 藤枝憲二(7)計 8 名  
One and a half ventricular repair 後の上大静脈の血行動態の評価  
第 45 回日本小児循環器学会学術集会, 神戸,

2009. 7. 16

⑧ Sugimoto M(1), Kajino H(2), Fujieda K(6) 計 6 名  
Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide reflects the grade of congestive heart failure in children. AHA scientific sessions 2008, New Orleans, US, 2008. 11. 11

⑨ 杉本昌也(1), 梶野浩樹(2), 藤枝憲二(6)計 6 名  
先天性心疾患の病態と心臓バイオマーカーの関係  
第 111 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2008. 4. 26

⑩ 杉本昌也(1), 梶野浩樹(2), 藤枝憲二(6)計 6 名  
先天性心疾患の診療における心臓バイオマーカーの有用性  
第 44 回日本小児循環器学会学術集会, 郡山, 2008. 7. 9

〔図書〕（計 1 件）

① 杉本昌也、梶野浩樹、藤枝憲二 他共著、南江堂、小児・新生児診療ゴールデンハンドブック、2009.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

杉本 昌也 (SUGIMOTO MASAYA)  
旭川医科大学・医学部・助教  
研究者番号：20400096

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：