

令和 5 年 6 月 29 日現在

機関番号： 8 4 4 0 4
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2022 ~ 2022
課題番号： 2 2 H 0 4 3 7 9
研究課題名 IL-6ファミリーサイトカインが肺高血圧症の病態形成に果たす意義の解明

研究代表者

桐野 友美 (Kirino, Tomomi)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・実験補助員

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000 円

研究成果の概要：肺高血圧症のモデルマウスである低酸素誘発性肺高血圧症（HPH）マウスの系を用いて、肺高血圧症病態におけるIL-6ファミリーサイトカインの動態について検討した。肺において、IL-6のmRNAは低酸素負荷後48時間後にはベースラインの約10倍に発現が上昇したが、4週後にはほぼベースラインレベルに復した。IL-6以外のファミリーサイトカインのmRNAレベルは、低酸素負荷による変化はほぼみられなかった。CD4陽性T細胞におけるIL-6ファミリーサイトカイン受容体構成分子の発現も検討した結果、IL-6Raは定常状態でも低酸素負荷状態でも同様に高レベルに発現していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension; PAH）は、予後不良の疾患であり、厚生労働省の指定難病となっている。現在使用可能な薬剤はいずれも血管平滑筋の収縮・弛緩を標的としたものであり、予後向上のためには分子病態に基づいた新たな治療法の開発が求められている。本研究の成果は、炎症性サイトカインを標的としたPAHの新規治療法の開発へ向けた基盤となると考えられる。

研究分野： 免疫内科学

キーワード： 肺高血圧症 炎症性サイトカイン

1. 研究の目的

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、肺動脈に原因不明の狭窄・閉塞病変を生じ、肺動脈圧の上昇から右心不全に至る疾患であり、厚生労働省指定難病となっている。現在治療に用いられている薬剤は、いずれも血管平滑筋の収縮・弛緩を標的としたものであり、治療成績向上のためには、病態解明に基づいた新たな治療法の解決が必要とされている。

研究代表者の所属グループでは、炎症性サイトカインであるインターロイキン-6 (IL-6) や IL-21 が肺動脈性肺高血圧症の病態形成を促進することを明らかにしてきた (Hashimoto-Kataoka T, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:E2677)。さらに、IL-6 の受容体を構成する分子である glycoprotein 130 (gp130) を CD4 陽性 T 細胞特異的に欠損させることにより、低酸素誘発性肺高血圧症 (HPH) マウスモデルの肺高血圧症病態が改善することも最近見出ししており、CD4 陽性 T 細胞における gp130 依存性サイトカインシグナルが肺高血圧症の病態形成に重要であることが明らかとなっている。

gp130 は IL-6 の受容体を構成する分子であり、リガンドが結合すると下流分子である Stat3 のリン酸化を介して、標的遺伝子が発現する。gp130 は IL-6 以外にも IL-27 や白血球阻止因子 (LIF)、オンコスタチン M (OSM) などの IL-6 ファミリーサイトカインの受容体を共通して構成する分子であり、gp130 を欠損することによりこれらのサイトカインシグナルも遮断される。しかし、IL-6 以外の IL-6 ファミリーサイトカインが PAH の病態形成に寄与するかについては不明な点が多い。本研究では、肺高血圧症の病態形成における IL-6 ファミリーサイトカインの意義について、特に IL-6 以外の分子に焦点を当てて明らかにすることを目的とした。

2. 研究成果

低酸素誘発性肺高血圧症 (HPH) モデルを用いて、低酸素負荷による IL-6 ファミリーサイトカインの動態を検討した。HPH モデルの肺における IL-6 ファミリーサイトカインの mRNA 発現をリアルタイム PCR により解析したところ、IL-6 は低酸素負荷 48 時間後にはベースラインの約 10 倍に発現が上昇したが、HPH モデルの血行動態を評価するタイミングである低酸素負荷 4 週間後にはほぼベースラインと同レベルに復した。このとき、IL-6 以外の IL-6 ファミリーサイトカインの mRNA レベルは低酸素負荷による変化はほぼみられなかった。肺における IL-6 の発現レベルが 48 時間後にピークをとったことから、このときの CD4 陽性 T 細胞における IL-6 シグナルの下流分子である Stat3 のリン酸化をフローサイトメトリーで確認したところ、ベースラインと比較してリン酸化 Stat3 のシグナルが増強していた。CD4 陽性 T 細胞特異的に gp130 を欠損させることにより、このリン酸化が完全に抑制されることも確認した。低酸素負荷 5 日目では、定常状態と比較して IL-17A および IL-21 を産生する CD4 陽性 T 細胞が肺で増加するが、この増加も CD4 陽性 T 細胞特異的に gp130 を欠損させることで抑制されることを確認した。低酸素負荷時の肺における IL-6 ファミリーサイトカインの動態から、gp130 を欠損による IL-6 シグナル遮断によって、Stat3 リン酸化や IL-17A/IL-21 産生 CD4 陽性 T 細胞の増加が抑制されたものと考えられた。

定常状態および低酸素負荷状態の肺 CD4 陽性 T 細胞における IL-6 ファミリーサイトカインの受容体構成分子の発現についても検討した。フローサイトメトリー解析の結果、CD4 陽性 T 細胞は定常状態において IL-6Ra を強く発現しており、低酸素負荷によっても高発現を維持していた。CD4 陽性 T 細胞特異的 gp130 欠損マウスにおいては、CD4 陽性 T 細胞は gp130 をほぼ完全に欠損している一方で、IL-6Ra の発現は野生型と同様に高発現を維持していることも確認した。IL-6a 以外の IL-6 ファミリーサイトカイン構成分子については、IL-27 受容体は発現していたが、他の IL-6 ファミリーサイトカイン受容体構成分子の発現レベルは低かった。

これらの結果から、HPH モデルの病態形成においては、IL-6 ファミリーサイトカインの中でも主として IL-6 が寄与していることが示唆された。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
石橋 知彦	(Ishibashi Tomohikko)