

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790764

研究課題名(和文) 新しい肺高血圧症モデルを用いた骨髄由来内皮前駆細胞の病態学的役割の解明

研究課題名(英文) The pathogenesis of bone marrow-derived progenitor cells in the novel preclinical PAH model

研究代表者

阿部 弘太郎 (Abe, Kohtaro)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20588107

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：骨髄に由来する血管内皮前駆細胞(EPC)は、ヒト肺動脈性肺高血圧症(PAH)の血中で上昇していることが報告されているが、新生内膜や叢状病変といった増殖性病変に認められるか明らかでない。本研究はモデル動物を用いて、骨髄由来のEPCがどのように増殖性病変に動員されるかを明らかにすることを目的とする。

肺高血圧モデルとして、申請者の報告したラットモデルを用いた(Abe K. Circulation 2010)。骨髄由来細胞のマーカーとして、肺高血圧症発症早期の増殖性病変周囲にc-kit陽性細胞を認めた。PAH初期の増殖性病変形成にEPC関連細胞が関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Although circulating bone marrow-derived endothelial progenitor cells (BM-EPC) were reported to increase in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH), it remains unclear in the proliferative lesions such as intimal and plexiform lesions. The purpose of this study is to investigate the expression of EPC in PAH rat model, mimicking the occlusive lesion formation like human PAH (Abe K. Circulation 2010).

Pulmonary hypertension (right ventricular systolic pressure ~100 mmHg) and severe pulmonary arteriopathy, including concentric neointimal and complex plexiform-like lesions were developed. EPC-associated markers including c-kit were highly expressed around the early occlusive lesion formations in this model. It suggested that EPC probably could be involved in the development of these lesions in PAH.

研究分野：内科系臨床医学

科研費の分科・細目：循環器内科学

キーワード：循環器・高血圧 肺循環 再生医学 病理学

1. 研究開始当初の背景

骨髄に由来する血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell; EPC)は、ヒト肺動脈性肺高血圧症 (PAH)の血中で上昇しているが、増殖性病変の進展における役割は不明である。

2. 研究の目的

本研究では、申請者が開発したこれらのヒト PAH に認められる新生内膜や叢状病変 (plexiform lesion) といった増殖性病変を再現する新しいモデル動物を用いて、骨髄由来の EPC がどのように増殖性病変に動員されるかを明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) ヒト PAH に類似した血行動態と組織像を示す動物モデル (SHN モデル) : SHN モデル : VEGF 受容体拮抗薬 Sugen 5416 皮下注 + 低酸素 3 週 + 常酸素 10 週飼育。
- (2) 血行動態の解析 : 心エコー、ミラーカテーターを用いた心臓カテーター法により血行動態を評価。また、右心室と左心室の重量比を計測し、右心肥大の程度も確認。
- (3) 組織標本の増殖性病変の同定 : パラフィン切片を用い、新生内膜と plexiform lesion を同定する。病変は、H&E 染色、Veerhoeff-Van Gieson 染色 (弾性線維染色)、von Willebrand Factor (内皮マーカー)、 α -smooth muscle actin 染色 (平滑筋マーカー) で染色する。血行動態の計測とともに、各病変の占める割合を計測する。
- (4) 新生内膜と plexiform lesion における EPC のマーカーの解析 : 新生内膜と plexiform lesion における CD133, CD34, c-kit といった EPC 関連マーカーを染色。

4. 研究成果

肺高血圧と増殖性病変の進展における骨髄由来細胞の発現について解析した。SHN モデルにおいて、肺高血圧症の進展に伴って、病理学的には中膜肥厚 (3 週)、新生内膜 (5-8 週)、plexiform lesion (13 週) の進行を認めた。骨髄由来細胞のマーカーとしては、すべての週で検討したが、1-3 週の増殖性血管病変の外膜側を中心に、c-kit 陽性細胞を認めた。したがって、増殖性病変の形

成早期に EPC 関連マーカー陽性細胞の浸潤があることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

Toba M, Alzoubi A, O'Neill KD, Gairhe S, Matsumoto Y, Oshima K, Abe K, Oka M, McMurtry IF. Temporal hemodynamic and histological progress in Sugen5416/hypoxia/normoxia-exposed pulmonary arterial hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 306(2): 243-250, 2014. (査読有)
DOI : 10.1152/ajpheart.00728.2013

Toba M, Alzoubi A, O'Neill K, Abe K, Urakami T, Komatsu M, Alvarez D, Järvinen TA, Mann D, Ruoslahti E, McMurtry IF, Oka M. A novel strategy to selectively enhance pulmonary drug efficacy in pulmonary arterial hypertension. *Am J Pathol*. 184(2): 369-375, 2014. (査読有)
DOI : 10.1016/j.ajpath.2013.10.008

Abe K. Noninvasive and accurate evaluation of cardiac output in patients with pulmonary hypertension. *Circ J*. 77(9): 2251-2252, 2013. (査読無)
DOI : 10.1253/circj.CJ-13-0893

Alzoubi A, Toba M, Abe K, O'Neill KD, Rocic P, Fagan KA, McMurtry IF, Oka M. Dehydroepiandrosterone restores right ventricular structure and function in rats with severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 304(12): 1708-1718, 2013. (査読有)
DOI : 10.1152/ajpheart.00746.2012

阿部弘太郎、廣岡良隆、砂川賢二 : 特発性肺動脈性肺高血圧症はどんな病気
Heart View 7 月号 Vol.17, No.7 p24-29, 2013. (査読無)

阿部弘太郎、廣岡良隆、砂川賢二 : 肺高血圧症の成因 呼吸と循環 特集号
Vol.61, p1097-1103, 2013. (査読無)

Abe K. Do electrocardiography scores predict the presence of right ventricular dysfunction in patients with pulmonary hypertension? *Intern*

Med. 51(17): 2261-2262, 2012. (査読無)
DOI:10.2169/internalmedicine.51.8297

阿部弘太郎: 新しい肺高血圧症動物モデル
医学のあゆみ Vol.240, No1,
p24-30, 2012. (査読無)

阿部弘太郎、廣岡良隆、砂川賢二、江頭
健輔: Small-vessel diseaseと肺高血圧
症 循環器内科 2月号 71(2):
119-124, 2012. (査読無)

阿部弘太郎: 新しい肺高血圧症実験モデ
ルからの知見 Cardiac Practice
Vol.24, No.1, p26-30, 2012. (査読無)

[学会発表](計14件)

Abe K, Shinoda M, Kuwabara Y, McMurtry
IF, Hirooka Y, Oka M, and Sunagawa K.
Occlusive Vascular Remodeling is a
Consequence of Hemodynamic Stress in
Rats with Severe Pulmonary Arterial
Hypertension.
2014 American Thoracic Society
International Conference (May 21, 2014,
San Diego, USA)

Abe K, Oka M, Shinoda M, Kuwabara Y,
McMurtry IF, Hirooka Y, Sunagawa K.
Left Unilateral Pulmonary Artery
Banding Prevents the Development of
Plexogenic Arteriopathy in Rats with
Severe Pulmonary Arterial
Hypertension.
第78回日本循環器学会総会(3月23日、
2014、東京)

Kuwabara Y, Abe K, Hirano M, Hirooka
Y, Hirano K, Sunagawa K. Preventive
Effects of Thrombin Receptor
Antagonist on Hemodynamic
Parameters and Histological
Findings in Monocrotaline-Induced
Pulmonary Hypertension Rats.
第78回日本循環器学会総会(3月21日、
2014、東京)

Kuwabara Y, Abe K, Hirano M, Sunagawa
K, Hirano K. Chronic Administration
of Proteinase-Activated Receptor 1
(PAR₁) Antagonist Attenuated
Monocrotaline-Induced Pulmonary
Hypertension in Rats.
Scientific Meeting of the American

Heart Association 2013 (November 18,
2013, Dallas, Texas, USA)

Kunita M, Abe K, Hirooka Y, Kuwabara
Y, Hirano K, Sunagawa K. A Novel
endothelin receptor antagonist,
macitentan markedly improved severe
pulmonary arterial hypertension in
rats by a near complete blockade of
endothelin receptors.
Scientific Meeting of the American
Heart Association 2013 (November 17,
2013, Dallas, Texas, USA)

國田 睦、阿部 弘太郎、廣岡 良隆、
桑原 志実、平野 勝也、砂川 賢二:
新薬マシテンタンは肺高血圧モデルラ
ットの病態進行を抑制する。
第1回日本肺高血圧症学術集会(10月14
日、2013、東京)

桑原 志実、阿部 弘太郎、平野 真
弓、廣岡 良隆、平野 勝也、砂川 賢
二: トロンビン受容体拮抗薬はモノクロ
タリン誘発肺高血圧を抑制する。
第1回日本肺高血圧症学術集会(10月14
日、2013、東京)

阿部 弘太郎:(パネルディスカッショ
ン) ヒト肺高血圧症に類似した病理組織
を示す疾患モデルからの知見。
第1回日本肺高血圧症学術集会(10月13
日、2013、東京)

國田 睦、阿部 弘太郎、廣岡 良隆、砂
川 賢二: 新しいエンドセリン受容体拮
抗薬、マシテンタンの慢性投与は肺高
血圧モデルラットの病態進行を抑制す
る。
第61回日本心臓病学会学術集会(9月21
日、2013、熊本)

Abe K. (Special Session)
Pathophysiology of Pulmonary
Hypertension.
IEEE EMBC 2013 (July 5, 2013, Osaka,
Japan)

Abe K, Kunita M, Hirooka Y, Kuwabara
Y, Hirano K, Sunagawa K. Long-term
Treatment with Novel Endothelin
Receptor Antagonist Macitentan
Markedly Attenuated Severe
Pulmonary Hypertension with

Angioproliferative Occlusive
Lesions in Rats.

2013 American Thoracic Society
International Conference (May 21,
2013, Philadelphia, USA)

Kuwabara Y, Abe K, Hirano M, Hirooka Y,
Hirano K, Sunagawa K. Chronic
administration of
proteinase-activated receptor 1
(PAR-1) antagonist attenuated
monocrotaline-induced pulmonary
hypertension in rats.

第77回日本循環器学会総会(横浜、3月
17日、2013)

Abe K, Hirooka Y, Oka M, McMurtry IF,
Sunagawa K. Vasoconstriction is an
important therapeutic target in severe
pulmonary arterial hypertension.

第77回日本循環器学会総会(横浜、3月
15日、2013)

Kunita M, Abe K, Hirooka Y, Hirano K,
Sunagawa K. A new endothelin receptor
antagonist macitenta is a potent
vasodilator in intrapulmonary
arteries in rats with severe pulmonary
hypertension.

第77回日本循環器学会総会(横浜、3月
15日、2013)

〔図書〕(計0件)

なし

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

http://www.med.kyushu-u.ac.jp/cardiol/kyoshi_tsu/lung/theme.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部 弘太郎 (ABE, Kohtaro)

九州大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：20588107

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし