

令和 2 年 9 月 11 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09551

研究課題名(和文)肺高血圧症病状進行での血管新生抑制型アイソフォームVEGF-A165b役割解明

研究課題名(英文)Role of VEGF165b, an inhibitory vascular endothelial growth factor splice variant, in pulmonary hypertension

研究代表者

近藤 隆久(Kondo, Takahisa)

名古屋大学・医学系研究科・特任教授

研究者番号：00303644

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：肺高血圧症は肺動脈内皮細胞、平滑筋細胞の増生による肺血管抵抗の上昇により右心不全から死に至る予後不良な疾患である。肺高血圧症は、進行すると無秩序な毛細血管増生が認められ、血管新生の調整破綻が生じている。血管新生抑制型アイソフォームVEGF-A165bは、肺疾患による肺高血圧症において増加しており、膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症においても上昇が認められた。VEGF-A165bは、これらの肺高血圧症の病態に関与している可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺高血圧症では、肺動脈の血管内皮細胞や平滑筋細胞の増殖が重要なことは明らかではあるが、これらの細胞を制御する血管内皮増殖因子(VEGF)の関与については報告が一定していなかった。今回使用した我々の手法では、従来の報告では区別がされていなかった血管新生抑制型アイソフォームVEGF-A165bの測定が可能であり、血清中のVEGF-A165bが特定のタイプの肺高血圧症において上昇していることを見出した。血清VEGF-A165bの上昇は、特定のタイプの肺高血圧症の病態推移の把握に有用であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Pulmonary hypertension (PH) is a pathophysiological disorder that involves dysregulated proliferation of pulmonary arterial endothelial cells and of smooth muscle cells, resulting in an increase in pulmonary vascular resistance, right-sided heart failure and death. In patients with advanced PH, dysfunctional angiogenesis is one of the main mechanisms of disease progression. Therefore, understanding the balance between angiogenic and antiangiogenic factors is important. In the present study, Role of VEGF165b, an inhibitory vascular endothelial growth factor splice variant, were investigated. In lung disease associated PH (LD-PH), serum levels of VEGF165b were elevated. Among patients with pulmonary arterial hypertension (PAH), serum levels of VEGF165b were elevated in PAH associated with connective tissue disease. VEGF165b may be involved in the pathophysiological disorder of LD-PH and PAH associated with connective tissue disease.

研究分野：循環器内科学

キーワード：肺高血圧症 バイオマーカー VEGF165

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

肺高血圧症は、肺動脈内皮細胞および平滑筋細胞の増生による肺血管抵抗の上昇により肺動脈圧が上昇し、最終的には右心不全から死に至りうる予後不良な疾患である。特定のタイプの肺高血圧症が進行すると、これらに加え叢状病変 (plexiform lesion) といわれる異常に増殖した新生血管が認められ、同部位に VEGF の発現が亢進していると報告されている (1)。肺高血圧症では血中の VEGF 受容体 2 (VEGFR-2) の上昇も証明されている (2)。叢状病変の出現は、その形態からも血管新生因子 VEGF-A の関連が示唆されるが、その関連性は明確ではない。その原因の一つに、従来の報告では総 VEGF-A 濃度を測定しており、血管新生促進型 VEGF-A165a と同時に抑制型 VEGF-A165b も合わせた濃度で検討していたことが挙げられる。また、測定も血漿で行われており、血小板由来の VEGF の影響が避けられず、血清での報告は認められていなかった。

## 2. 研究の目的

種々の肺高血圧症ならびにその重症度と、総血清 VEGF-A 濃度および血管新生抑制型 VEGF-A165b の血清濃度ならびに関連血管新生因子との関係を明らかにすること。

## 3. 研究の方法

2015年7月から2017年8月までに名古屋大学医学部附属病院にて右心カテーテル検査を施行し、肺高血圧症 (平均肺動脈圧 25mmHg 以上) と診断された肺高血圧症患者 107 人を登録した。右心カテーテル検査時に採血を施行し、血清 VEGF-A、VEGF-A<sub>165b</sub>、PIGF、エンドスタチンを測定した。control 群として、2016年10月に名古屋大学医学部附属病院に外来もしくは入院加療中で骨髄増殖性疾患及び癌、急性感染症、肺高血圧症を除いた 33 例の採血の残余検体を使用し、同項目を測定した。総 VEGF-A 濃度ならびに VEGF-A165b の測定方法は、血漿ではなく血清を用いて測定した (3)。肺高血圧症は 2013 年第 5 回 肺高血圧症ワールド・シンポジウムで提案された分類法 (ニース分類) を用い、1 群から 4 群まで分類をした。1 群は肺動脈性肺高血圧症、2 群は左心疾患、3 群は肺疾患、4 群は慢性血栓塞栓性肺高血圧症である。この中で特に 1 群に関しては特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH)、膠原病に伴う肺高血圧症 (CTD-PH)、先天性心疾患に伴う肺高血圧症 (CHD-PAH) 門脈圧亢進に伴う肺高血圧症 (PoPH) に分類して検討した。各パラメーターと WHO 機能分類・血行動態指標 [肺血管抵抗 (PVR)、混合静脈血酸素飽和度 (SvO<sub>2</sub>)、運動耐容能 [6 分間歩行距離 (6MWD)、最高酸素摂取量] との関係を検討した。本研究は、名古屋大学臨床研究審査委員会の承認のもとで行った。

## 4. 研究成果

107 人の肺高血圧症患者の背景は、1 群 48 人 (4.7%)、2 群 5 人 (4.7%)、3 群が 4 人 (3.7%)、4 群 50 人 (46.7%) であった。1 群の中では、IPAH 16 人、CTD-PAH 17 人、CHD-PAH 6 人、PoPH 5 人であった。

1 群から 4 群間の患者背景の比較では、1 群と 4 群に有意に女性が多く、3 群では血中ヘモグロビン値が有意に高値であった。年齢別では、1 群は有意に若年であった。WHO 機能分類による自覚症状や体血圧においては群間に有意差を認めなかった。6MWD、最高酸素摂取量で評価される運動耐容能は群間に有意差を認めなかった。右心カテーテル検査で得られる血行動態指標では、肺動脈楔入圧と右房圧が 2 群において有意に上昇していた。平均肺動脈圧は群間で有意差を認めなかったが、拡張期肺動脈圧は有意差を認め、4 群が上昇していた。心臓超音波検査で得られる右心機能 (TAPSE, s', RVFAC) は群間に有意差を認めなかった。

1 群の中の比較では、IPAH が CTD-PAH、そのほかに比べ有意に年齢が若かった。自覚症状は有意差を認めなかったが、PVR は IPAH で有意に上昇しており (10.4 ± 7.8 Wood 単位) していた。運動耐容能においては、CTD-PAH では 6MWD が 219 ± 50m と高度に制限されていた。右心機能においては有意差を認めなかった。

肺高血圧症患者 1 群から 4 群における血清 VEGF-A 値、血清 VEGF-A165b 値の比較

コントロール群と肺高血圧症群 (1 群から 4 群) における VEGF-A、VEGF-A165b および VEGF-A165b/VEGF-A ratio を Figure 1 に示す。VEGF-A と VEGF-A165b/VEGF-A ratio においては明らかな有意差を認めなかった。3 群 PH は n=3 と極めて限られたサンプル数ではあるが、VEGF-A165b では、他の群と比較し有意な上昇を認めた (Figure1)。

1 群 (肺動脈性肺高血圧症) における血清 VEGF-A 値、血清 VEGF-A165b 値の比較

1 群の中のサブグループの比較では、コントロール、IPAH、CTD-PAH、ACHD、PoPH の各群において VEGF-A、VEGF-A165b/VEGF-A ratio に有意な差を認めなかった。一方、VEGF-A165b ではコントロール群と比較し、CTD-PAH、ACHD において有意な上昇を認めた (Figure2)。

血清 VEGF-A 値、血清 VEGF-A165b 値と運動耐容能・血行動態との関係

運動耐容能と血行動態と VEGF-A、VEGF-A165b との関係を検証した。VEGF-A は PVR と有意な相関を認めたが、運動耐容能や循環指標である SvO<sub>2</sub>、WHO 機能分類とは相関を認めなかった (Figure3)。一方、VEGF-A165b では、PVR、6MWD、SvO<sub>2</sub>、WHO 機能分類全てにおいて有意な相関を認めなかった (Figure4)。

血清 PIGF 値ならびに血清エンドスタチン値と運動耐容能・血行動態との関係

血清 PIGF 値は、血行動態指標である PVR や SvO<sub>2</sub> との相関は認められなかったが、運動耐容能指標である 6MWD と有意に相関を示し (r=-0.324, p=0.020) WHO 機能分類とも有意な相関を示した (p=0.007)。血清エンドスタチン値は、PVR (r=0.254, p=0.008)、SvO<sub>2</sub> (r=-0.295, p=0.003)、6MWD (r=-0.542, p<0.0001)、WHO 機能分類 (p<0.001) すべてに有意な相関を示した。

Figure 1. 背景疾患ごとのVEGF-A,VEGF-A165bの比較

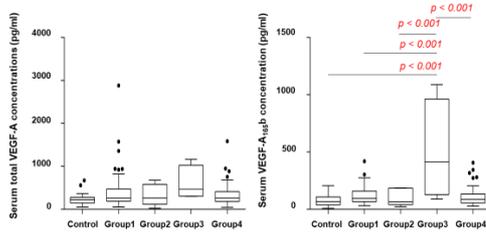


Figure 2. 1群の中のVEGF-A,VEGF-A165bの比較

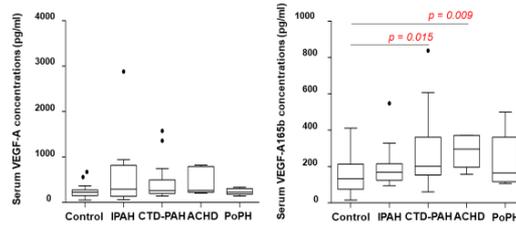


Figure 3

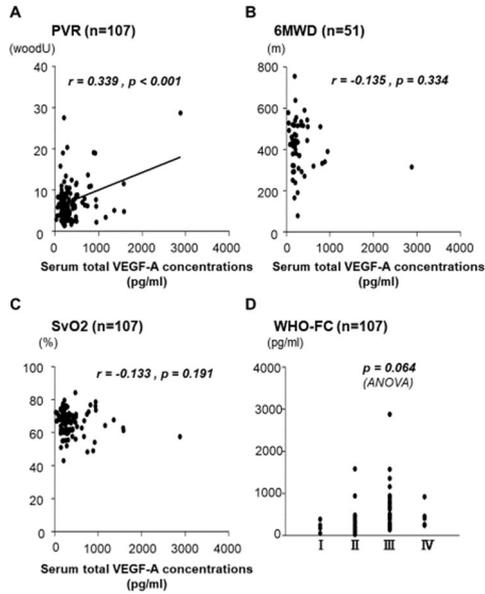
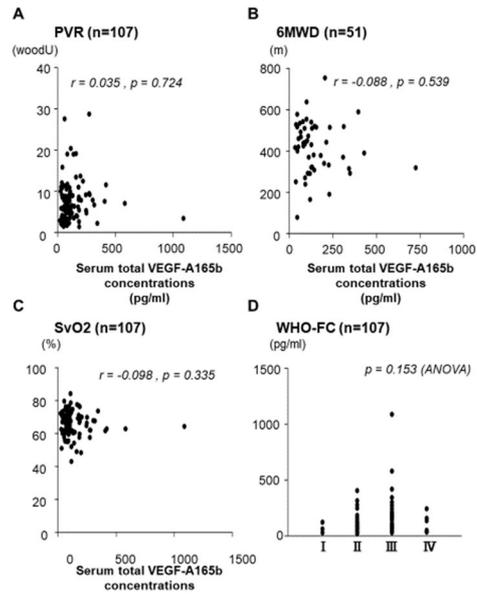


Figure 4



< 引用文献 >

- (1)Tuder et al. J pathol. 2001; 195: 367-374.
- (2)Tieda et al. Eur Respir J. 2015; 46: 1390-1396.
- (3)Kikuchi et al. Nat Med. 2014; 20: 1464-1471.
- (4)Suzuki S et al. Int J Cardiol. 2016; 222:416-420.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hirashiki A, Adachi S, Nakano Y, Kamimura Y, Shimokata S, Takeshita K, Shimizu A, Toba K, Murohara T, Kondo T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Circulatory power and ventilatory power over time under goal-oriented sequential combination therapy for pulmonary arterial hypertension.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pulm Circ.	6. 最初と最後の頁 448-454
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/2045893217703954.	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 -

1. 著者名 Hirashiki A, Adachi S, Nakano Y, Kamimura Y, Ogo T, Nakanishi N, Morisaki T, Morisaki H, Shimizu A, Toba K, Murohara T, Kondo T	4. 巻 7
2. 論文標題 Left main coronary artery compression by a dilated main pulmonary artery and left coronary sinus of valsalva aneurysm in a patient with heritable pulmonary arterial hypertension and flna mutation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pulm Circ.	6. 最初と最後の頁 734-740
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/2045893217716107.	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 -

1. 著者名 Nakano Y, Okumura N, Adachi S, Shimokata S, Tajima F, Kamimura Y, Murohara T, Kondo T.	4. 巻 33
2. 論文標題 Left ventricular end-diastolic dimension and septal e' are predictors of cardiac index at rest, while tricuspid annular plane systolic excursion is a predictor of peak oxygen uptake in patients with pulmonary hypertension.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 521-528
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00380-017-1086-0.	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 -

1. 著者名 Kamimura Y, Okumura N, Adachi S, Shimokata S, Tajima F, Nakano Y, Hirashiki A, Murohara T, Kondo T.	4. 巻 33
2. 論文標題 Usefulness of scoring right ventricular function for assessment of prognostic factors in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1220-1228
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00380-018-1168-7.	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 -

1. 著者名 Kondo T, Okumura N, Adachi S, Murohara T.	4. 巻 81
2. 論文標題 Pulmonary Hypertension: Diagnosis, Management, and Treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nagoya J Med Sci	6. 最初と最後の頁 19-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18999/nagjms.81.1.19.	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 -

1. 著者名 Hirashiki A, Kondo T, Adachi S, Nakano Y, Kamimura Y, Shimokata S, Okumura N, Shimizu A, Washimi Y, Arai H, Muroaha T.	4. 巻 1
2. 論文標題 Goal-Oriented Sequential Combination Therapy Evaluated Using Cardiopulmonary Exercise Parameters for the Treatment of Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension Goal-Oriented Therapy Evaluated by Cardiopulmonary Exercise Testing for Pulmonary Arterial Hypertension (GOOD EYE)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ Rep	6. 最初と最後の頁 303-311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1253/circrep.CR-19-0047">https://doi.org/10.1253/circrep.CR-19-0047</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件(うち招待講演 1件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 中野嘉久、足立史郎、奥村尚樹、下方茂毅、田島史崇、上村佳大、室原豊明、近藤隆久
2. 発表標題 肺血管拡張薬と BPA の併用療法における効果
3. 学会等名 第2回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田島史崇、下方茂毅、上村佳大、中野嘉久、足立史郎、奥村尚樹、近藤隆久、室原豊明
2. 発表標題 CTEPH 患者における CT での RVEF と RV-MPI との関連性
3. 学会等名 第2回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下方茂毅、菊地良介、上村佳大、田島史崇、中野嘉久、足立史郎、奥村尚樹、近藤隆久、室原豊明
2. 発表標題 Differential Increase in Circulating Pan VEGF-A and VEGF-A165b Levels among Subtype of Pulmonary Hypertension
3. 学会等名 第82回日本循環器学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上村佳大、奥村尚樹、田島史崇、下方茂毅、中野嘉久、足立史郎、近藤隆久、室原豊明
2. 発表標題 Usefulness of Scoring Right Ventricular Function for Assessment of Prognostic Factors in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension
3. 学会等名 第82回日本循環器学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堤貴紀、岩野信吾、加藤克彦、奥村尚樹、足立史郎、近藤隆久
2. 発表標題 Dual - Energy CT による慢性血栓性肺高血圧症の重症度評価
3. 学会等名 第82回日本循環器学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shimokata Shigetake, Kikuchi Ryosuke, Adachi Shiro, Okumura Naoki, Tajima Fumitaka, Kamimura Yoshihiro, Nakano Yoshihisa, Kondo Takahisa, Murohara Toyooki
2. 発表標題 Differential increase in circulating pan VEGF-A and VEGF-A165b levels among subtype of pulmonary hypertension
3. 学会等名 World Symposium on Pulmonary Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Adachi Shiro, Nakano Yoshihisa, Tajima Fumitaka, Shimokata Shigetake, Kamimura Yoshihiro, Okumura Naoki, Murohara Toyoaki, Kondo Takahisa
2. 発表標題 Balloon pulmonary angioplasty (BPA) as an additional treatment option for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) treated with riociguat
3. 学会等名 World Symposium on Pulmonary Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下方茂毅
2. 発表標題 肺高血圧症におけるバイオマーカーの有用性
3. 学会等名 第22回日本心臓病学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Imai Ryo, Yoshida Masahiro, Shimokata Shigetake, Nakano Yoshihisa, Adachi Shiro, Okumura Naoki, Kondo Takahisa, Murohara Toyoaki
2. 発表標題 Prognostic impact of the risk stratification by 2015 European pulmonary hypertension guideline in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension
3. 学会等名 The Sixteenth International Conference on Endothelin (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimokata Shigetake, Imai Ryo, Yoshida Masahiro, Nakano Yoshihisa, Adachi Shiro, Kondo Takahisa, Murohara Toyoaki
2. 発表標題 Switching from bosentan to macitentan in Japanese patients with pulmonary hypertension
3. 学会等名 The Sixteenth International Conference on Endothelin (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Adachi Shiro, Imai Ryo, Yoshida Masahiro, Shimokata Shigetake, Nakano Yoshihisa, Murohara Toyoaki, Kondo Takahisa
2. 発表標題 Effects of combination therapy on exercise tolerance of risk table was modest compared to other risk categories in patients with idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension.
3. 学会等名 The Sixteenth International Conference on Endothelin (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 肺高血圧症における血中血管内皮増殖因子(VEGF)測定の意義.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 170
3. 書名 別冊B10 Clinica慢性炎症と疾患	

〔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
研究分担者	足立 史郎  (Adachi Shiro)  (60782430)	名古屋大学・医学部附属病院・病院助教   (13901)	
研究分担者	奥村 尚樹  (Okumura Naoki)  (60788371)	名古屋大学・医学系研究科・寄附講座助教   (13901)	削除:2019年4月11日
研究分担者	室原 豊明  (Murohara Toyoaki)  (90299503)	名古屋大学・医学系研究科・教授   (13901)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	下方 茂毅  (Shimokata Shigetake)		
研究協力者	菊地 良介  (Kikuchi Ryosuke)		