

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11505

研究課題名(和文)先天性横隔膜ヘルニアにおける肺低形成と肺高血圧への薬物治療の研究

研究課題名(英文) Investigation of candidate drugs for pulmonary hypertension associated with congenital diaphragmatic hernia

研究代表者

高安 肇 (Takayasu, Hajime)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：10359614

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：先天性横隔膜ヘルニアの肺高血圧に対する胎児薬物治療の候補として、研究代表者の既存研究から候補と考えたエリスロポエチンは効果を示さなかった。原因としては分子量が大きく血液胎盤関門を通過しないため、と考察された。最近、肺高血圧の原因として注目されているTSP1とCD47の発現量を調べたところ、発現量の異常高値を認めた。抗CD47抗体は抗がん剤として治験が始まっており、日本でも2020年から治験が開始されている。この抗CD47抗体が、新たに薬物治療の候補となりうると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺高血圧におけるEpoとRhoキナーゼ両方の系に関わる物質で治療につながる経路の物質としてTSP1とCD47に着目した。特に肺高血圧の動物実験や臨床検討でも上昇が報告されていたTSP1は、本CDHモデルにても発現レベルの上昇をmRNAのレベルにおいても蛋白レベルにおいても認めた。TSP1のレセプターであり、肺高血圧の調節にとり重要なNOの上流に位置するCD47についても発現レベルの上昇を認めた。肺高血圧に、両者が強く働いていることが示唆された。また、TSP1の発現調節を行っているRunx3とEgr1の高発現も認め、本CDHモデルにおける肺高血圧の重要なメカニズムと考えられた。

研究成果の概要(英文)：The authors has already presented that erythropoietin would be a candidate drug for the treatment for pulmonary hypertension associated with congenital diaphragmatic hernia (CDH). However, erythropoietin showed no effect for pulmonary hypertension in this studies. The authors thought that erythropoietin was too big to pass the blood placenta barrier. Then the authors focused on TSP1 and CD47, which were reported to be involved in the mechanism of pulmonary hypertension. The authors found elevated expression of TSP1 and CD47 in CDH model. Therefore, anti CD47 antibody is thought to be another candidate for CDH patients. Because anti CD47 antibody will used clinically near in the future for cancer treatment, anti CD47 antibody is one of the hopeful candidate for treatment of CDH.

研究分野：小児外科

キーワード：先天性横隔膜ヘルニア ラットモデル ナイトロフェン 肺高血圧

1. 研究開始当初の背景

先天性横隔膜ヘルニア(CDH)は依然として新生児外科領域において最も治療困難な疾患の一つである。CDH 患児の多くは肺低形成と肺高血圧を有しており、それらが重症度を左右する。2016 年には本邦初の治療ガイドライン(新生児横隔膜ヘルニア研究グループ編集、研究責任者所属)も完成したが、原行の治療には改善の余地が多々あり、肺高血圧については「重傷肺高血圧にある新生児 CDH に対し最適な肺血管拡張薬として推奨できる薬剤はない」という結論に至っている。

2. 研究の目的

研究代表者は基盤研究(C)「エリスロポエチンの先天性横隔膜ヘルニアにおける肺高血圧への有用性の検討(25462769)」において CDH モデルの胎児期肝臓、腎臓におけるエリスロポエチン(Epo)の発現低下を認め、胎児期における Epo の産生量が低下していることが考えられた。また、肺血管における RhoA の発現の上昇を認めた。これらの結果を踏まえて、基盤研究(C)「先天性横隔膜ヘルニアにおける肺低形成と肺高血圧への薬物治療の研究(17K11505)」において Epo の CDH における肺高血圧治療への有用性を検討した。

3. 研究の方法

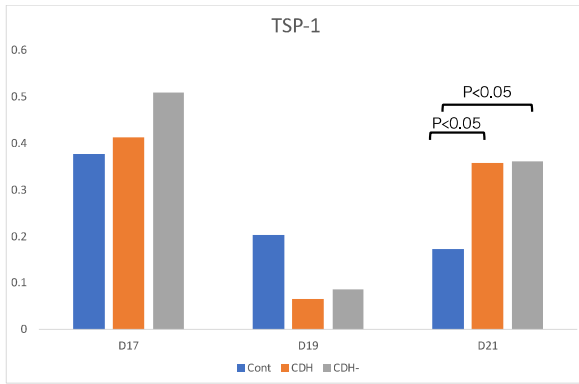
妊娠ラットやマウスにナイトロフェンを投与すると胎児に CDH が生じ、このモデル(CDH モデル)は肺低形成や肺高血圧の病態を再現するモデルとして利用されてきた。ナイトロフェン投与妊娠(CDH モデルの母体)ラットに Epo の投与を行った。

4. 研究成果

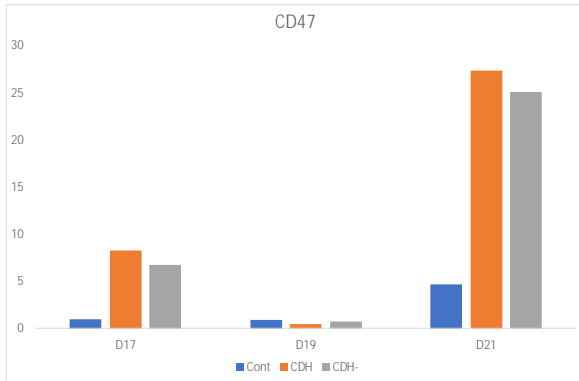
Epo の CDH における肺高血圧治療への有用性を検討したところ、効果を認めなかった。このため、肺高血圧における Epo と Rho キナーゼ両方の系に関わる物質で治療につながる経路の物質として TSP1 と CD47 に着目した。

特に肺高血圧の動物実験や臨床検討でも上昇が報告されていた TSP1 は、本 CDH モデルにても発現レベルの上昇を mRNA のレベルにおいても蛋白レベルにおいても認めた(図1)。TSP1 のレセプターであり、肺高血圧の調節にとり重要な NO の上流に位置する CD47 についても発現レベルの上昇を認めた(図2)。免疫染色において TSP1 と CD47 の共発現を認め、肺高血圧に両者が強く働いていることが示唆された。また、TSP1 の発現調節を行っている Runx3 と Egr1 の高発現も認め、本 CDH モデルにおける肺高血圧の重要なメカニズムの一つを見出したと考えられた。

☒ 1



☒ 2



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 Takayasu H, Masumoto K, Sasaki T, Chiba F, Ono K, Gotoh C, Urita Y, Shinkai T.	4. 巻 43
2. 論文標題 Long-term follow-up in surgical newborns: A single-institution experience.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asian Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 1160-1164
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.asjsur.2020.03.005	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4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Hajime Takayasu, Kouji Masumoto, Kazuki Shirane, Yasunari Tanaka, Tsubasa Aiyoshi, Takato Sasaki, Kentaro Ono, Fumiko Chiba, Chikashi Gotoh, Yasuhisa Urita, Toko Shinkai
2. 発表標題 Long-term Follow-up in Surgical Newborns: A single institution's experience
3. 学会等名 52nd PAPS Congress（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高安 肇, 増本 幸二, 田中 保成, 相吉 翼, 佐々木 理人, 小野 健太郎, 千葉 史子, 五藤 周, 瓜田 泰久, 新開 統子
2. 発表標題 当院における新生児外科手術症例の長期フォローの状況について
3. 学会等名 第55回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高安 肇, 増本 幸二, 田中 保成, 相吉 翼, 佐々木 理人, 小野 健太郎, 千葉 史子, 五藤 周, 瓜田 泰久, 新開 統子
2. 発表標題 当院における新生児外科手術症例の長期フォローの状況について
3. 学会等名 第56回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hajime Takayasu, Kouji Masumoto, Kazuki Shirane, Yasunari Tanaka, Tsubasa Aiyoshi, Takato Sasaki, Kentaro Ono, Fumiko Chiba, Chikashi Gotoh, Yasuhisa Urita, Toko Shinkai
2. 発表標題 Long-term Follow-up in Surgical Newborns: A single institution's experience
3. 学会等名 Pacific Association of Pediatric Surgeons 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019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
研究分担者	増本 幸二 (Kouji Masumoto) (20343329)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究分担者	五藤 周 (Chikashi Gotoh) (80598889)	筑波大学・医学医療系・講師 (12102)	
研究分担者	瓜田 泰久 (Yasuhisa Urita) (90361352)	筑波大学・医学医療系・講師 (12102)	

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