

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10061

研究課題名(和文) デクスメドミジンをを用いた肺高血圧症に対する新規治療戦略

研究課題名(英文) New therapeutic tool of Dexmedetomidine for pulmonary arterial hypertension

研究代表者

土井 庄三郎 (Doi, Shozaburo)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・非常勤講師

研究者番号：80262195

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)：本研究では、モノクロタリン誘発肺高血圧ラットに対するデクスメドミジン(DEX)の効果を検討した。DEXはラットの生存率、右室収縮期圧ともに改善した。また組織学的には肺動脈平滑筋細胞の中膜肥厚を改善し、またリン酸化p65発現量も低下した。ヒト肺動脈平滑筋細胞(hPASMCs)に線維芽細胞増殖因子2で刺激をし、DEXを投与したところ、hPASMCsの増殖が濃度依存性に抑制された。またhPASMCsにおけるインターロイキン6(IL-6)のmRNA発現量がDEXによって抑制された。このことから、肺動脈性肺高血圧症において、DEXはIL-6を介したNF-κBの発現を阻害することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺高血圧症は難治性疾患であり、現行の治療はその病態の一つである肺血管過収縮を軽減するものである。しかしながら進行した肺高血圧症では、肺血管の器質化が主病変となり、その病変に対する治療法は存在しないが、炎症反応が強く関与する。本研究では、従来鎮静剤として使用されているデクスメドミジンが、炎症反応のキーとなる転写因子NFκBを部分的に阻害することを明らかにしたものである。本研究の結果から、DEXは肺高血圧症の新規治療薬として期待される薬剤と考える。

研究成果の概要(英文)：We examined the effect of dexmedetomidine (DEX) on monocrotaline (MCT)-induced pulmonary arterial hypertension in rats.

In vivo analysis, DEX ameliorated survival rate of MCT-induced PAH rats and right ventricular systolic pressure. It also reduced medial wall thickness of pulmonary arterioles and phosphorylated p65 expression in human pulmonary arterial smooth muscle cells (hPASMCs) of the rat lung histologically. In vitro analysis, hPASMCs proliferation stimulated with fibroblast growth factor 2 (FGF2) was inhibited by DEX dose dependently. Furthermore interleukin-6 mRNA expression in hPASMCs stimulated with FGF2 was also suppressed by DEX, whose downstream is nuclear factor kappa B. These results suggest that DEX has a role as a partial inhibitor of nuclear factor kappa B through interleukin-6 signaling pathway in pulmonary arterial hypertension.

研究分野：小児科学

キーワード：肺動脈性肺高血圧症 デクスメドミジン 肺動脈平滑筋細胞増殖 線維芽細胞増殖因子2 インターロイキン6

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

難治性疾患である肺高血圧症の成立機構に炎症反応が関与していることが以前から言われているが、詳細な機構についてはよくわかっていない。現行の治療では肺血管拡張薬が使用されており、進行した病態の主座である肺血管の器質化に対する新規治療薬の開発が求められている。デクスメトミジン(DEX)は、鎮静薬としてすでに臨床の現場では幅広く使用されているが、その他の効果として抗炎症作用を持つことが知られている。

### 2. 研究の目的

モノクロタリン(MCT)誘発ラット肺高血圧モデルにおける DEX の効果について検討する。

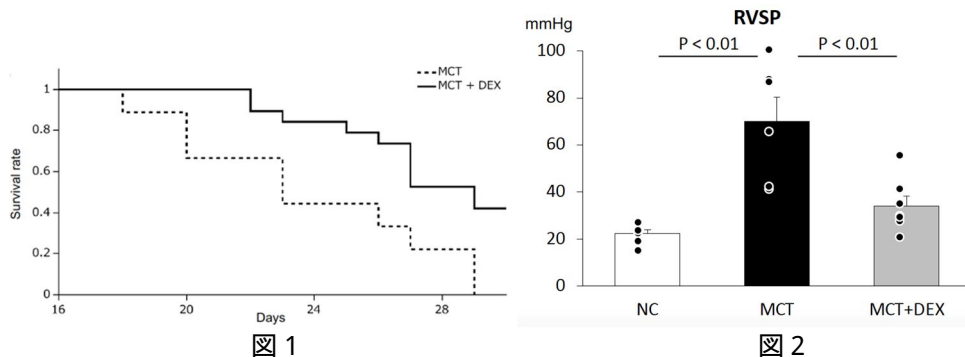
### 3. 研究の方法

in vivo では、6 週齢のオス SD ラットを使用し、60mg/kg の MCT 皮下投与により作成した PH 群、MCT 投与後 14 日目から DEX 2  $\mu$ g/kg/hr を持続皮下投与した MCT+DEX 群を再度作成し、心臓カテーター検査による右室圧測定、および右室/(左室+心室中隔)重量比を測定し、これらのラットから肺組織を採取し、免疫組織化学染色、mRNA、およびタンパク定量の検討に使用した。一方 in vitro では、ヒト肺動脈平滑筋細胞(hPASMC)を用いて細胞増殖アッセイを行った。肺高血圧症で上昇するとされる線維芽細胞増殖因子 2(FGF2)をリガンドとして、DEX の投与の有無で細胞増殖の変化を検討した。また同様の FGF2 で刺激をした hPASMC を用いて、炎症に関するサイトカインについて mRNA の発現量を調査した。

### 4. 研究成果

#### (1) 生存率の改善(図1)、右室収縮期圧の改善(図2)

MCT 群に比べて、DEX 治療群では優位に生存率の改善を認めた(生存率 42% vs. 0% MCT 投与後 29 日)



#### (2) ヒト肺動脈平滑筋細胞(hPASMC)を用いた細胞増殖アッセイ(図3)

hPASMC を用いた細胞増殖アッセイでは、FGF2 による細胞増殖が、DEX 投与により濃度依存性に抑制された。また DEX 単独投与による細胞毒性がないことも示した。

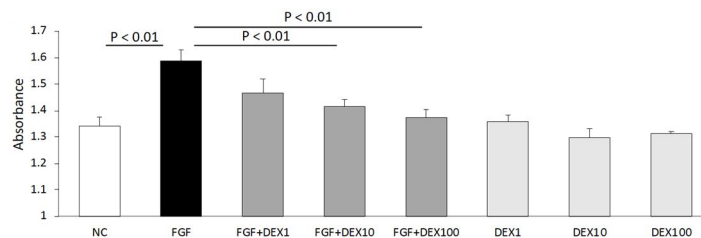


図3

#### (3) FGF2 で刺激された hPASMC における mRNA 発現量(図4)

FGF2 で刺激された hPASMC で上昇した IL-6 が、DEX 投与により抑制されることを mRNA レベルで明らかにした。

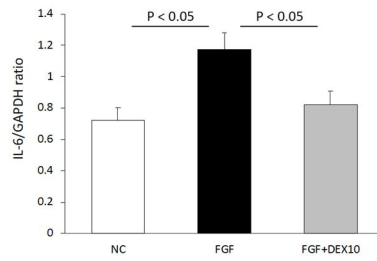


図 4

以上の結果から、肺高血圧ラットモデルにおいて、DEXは *in vivo* において生存率および右室圧の改善を認めた。その作用機序のひとつとして、IL-6を介したNF- $\kappa$ Bのシグナル伝達経路が抑制され、その結果肺動脈平滑筋細胞の増殖が抑制される可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山口洋平 細川 奨 土井庄三郎 他4名
2. 発表標題 肺高血圧症進展過程におけるデクスメデトミジンの効果
3. 学会等名 第26回日本小児肺循環研究会
4. 発表年 2019年～2020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
研究協力者	細川 奨  (HOSOKAWA Susumu)		
研究協力者	山口 洋平  (YAMAGUCHI Yohei)		