

令和元年5月23日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10068

研究課題名(和文) 肺高血圧症における血管外膜およびvasa vasorumの役割解明と治療応用

研究課題名(英文) Role of vascular adventitia and vasa vasorum in pulmonary hypertension

研究代表者

早淵 康信 (HAYABUCHI, Yasunobu)

徳島大学・病院・特任教授

研究者番号：20403686

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)：小児における肺高血圧症では病態の進行とともに内中膜肥厚、線維化病変などの像を呈する病変が認められ、心不全の増悪を引き起こし、予後に大きく影響していると報告されている。しかし、これら内中膜と比較して血管外膜や同部位の微小血管(vasa vasorum)の病変進行や病態への作用に関する研究はほとんど施行されていないため、肺高血圧症病態進行に対する作用機序を検討した。肺高血圧の病態進行とvasa vasorumの増生については一定の傾向が認められなかったが、低酸素血症や低肺血流量を呈する状態では、vasa vasorumが増生して血管リモデリングが進行していることが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児における肺高血圧症は非常に予後不良な疾患であり、その予防と治療方法の確立は重要である。本研究では小児における肺高血圧の原因と病態生理および治療法の確立のために、通常は注目されることのない血管外膜の影響に注目し、外膜における微小血管(vasa vasorum)の増生、炎症細胞・線維芽細胞の浸潤などを検討して、肺高血圧症に対する作用機序を明らかにしようとした。肺高血圧の程度と血管外膜およびvasa vasorumの関係は明確には認められなかったが、低酸素血症や低肺血流量によってVasa vasorum増生と血管リモデリングが認められたことは今後の小児肺循環病態の解明に有用であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：It is reported that the development of intima-media thickness and fibrosis results in exacerbation of right heart failure and worse prognosis in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. However, the role of vascular adventitia and vasa vasorum for the development of pulmonary arterial hypertension is not fully elucidated. We investigated the pathological effect of adventitia and vasa vasorum to pulmonary arterial hypertension. Although the statistically significant effects were not revealed between the development of vasa vasorum and the grade of pulmonary hypertension, it was shown that hypoxia and low pulmonary arterial blood flow stimulate the development of systemic-to-pulmonary collateral blood vessels and vasa vasorum, which lead to the vascular remodeling.

研究分野：小児循環器学

キーワード：肺高血圧 肺動脈 vasa vasorum 血管外膜 光干渉断層像

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 小児における肺動脈性肺高血圧症は非常に予後不良な疾患であり、日常生活は著しく支障を来し、強い心不全症状を呈して生命予後も極めて悪いことが報告されている。そのため、本疾患の予防や治療方法の早期確立が強く望まれている。肺動脈性肺高血圧の詳細な発症機序は不明である。BMP2、ALK1、Endoglin などの遺伝子異常が存在するものと、未だ遺伝子異常があきらかでないものがある。遺伝子異常によって肺動脈平滑筋細胞の異常増殖が起こっている可能性がある。また、なんらかの炎症機転が働くことも示唆されている。小児の肺高血圧症では病態の進行とともに血管内膜の肥厚、線維化、中膜の平滑筋層肥大、叢状病変などの病理像を呈することが知られており、血管内中膜の病態と疾患の進行についてはこれまでに多くの研究が施行されてきており、知見が積み重ねられてきた。

(2) しかし、肺血管外膜の病理組織学的所見や外膜における微小血管である vasa vasorum の増生、外膜から内中膜に侵入する炎症細胞・線維芽細胞による肺高血圧症に対する病態進行解明を目的とした研究はこれまでにない。我々は肺血管外膜の本疾患における病態寄与に注目し、血管外膜および vasa vasorum の肺高血圧症に対する作用機序を研究し、予防および治療応用の開発を目的とした。

2. 研究の目的

(1) 血管外膜の病理組織学や外膜における微小血管(vasa vasorum)の増生とその形態学的変化、vasa vasorum を浸潤経路とする炎症細胞・線維芽細胞、筋線維芽細胞による肺高血圧症病態進行解明を目的とした研究報告はこれまでにない。我々は血管外膜の病態に注目し、血管外膜および vasa vasorum の肺高血圧症に対する作用機序を検討し、予防および治療応用の開発を目的とした。

(2) また、血管外膜の病理学的変化、vasa vasorum の増生がどのような病理学的因子や血行動態的变化で進行するのかを検討し、その変化が肺循環病態に如何に影響するのかを解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 小児心疾患症例における肺血管組織の観察を行った。この検討は、正常肺動脈圧症例および肺高血圧症例における血管外膜および vasa vasorum の発達の相違を検討することで確認することとした。これら臨床症例に対する検討としては、本施設で心臓カテーテル検査を施行する症例に対して光干渉断層像(Optical Coherence Tomography ; OCT)による肺動脈組織の観察を行うことで検討した。Vasa vasorum は血管外膜から内中膜へ炎症細胞やマクロファージ、血管内皮前駆細胞が侵入する経路として重要であると考えられるが、OCT によって明瞭に描出されることを我々は既に示してきた。さらに肺動脈外膜の線維化や発達については OCT のシグナルの強度や減衰距離を計測することによって検討できることを報告している。本検討を行うことに加えて、診療上において肺生検を実施する必要がある症例については、OCT 画像所見と病理組織学所見とを比較検討するようにした。以上のような方法によって臨床的画像診断の確実性を検証し、血管外膜の病理組織学所見と肺循環病態の関連性を検討した。

(2) コントロール(正常肺動脈圧)ラットおよび肺高血圧症ラットにおける肺血管組織を摘出し、血管外膜の病理組織学的変化について検討した。Vasa vasorum の発達、炎症細胞やマクロファージ、筋線維芽細胞の増生などの所見について両者で比較検討した。また、従来から肺高血圧症の治療に使用されているプロスタグランジン I₂ 製剤、エンドセリン受容体拮抗剤、PDE-V 阻害剤などを両群ラットに加えて、その治療効果と肺血管外膜の病理組織学的変化や免疫組織学的変化を観察した。これらによって、治療に伴う血管外膜の変化は肺高血圧症の新たな治療ターゲットとなり得るか否かを検討した。

4. 研究成果

(1) 臨床的検討である小児心疾患症例における肺血管組織の観察においては、肺高血圧症例では OCT による観察によって明瞭に内中膜の肥厚と線維化を確認できた。とくに血管径が 2~3mm 径である肺動脈においては内中膜の肥厚と線維化が肺高血圧症例では有意に認められた(図 1)。

(2) しかし、血管外膜および vasa vasorum 発達の相違については、シグナルの強度や減衰距離を計測したり、vasa vasorum の発達の指標とした W area ratio を検討したが、これらにおいては統計学的な有意差が両群間では認められなかった。この点については、今後検討方法や症例数を増加させての再度の検討が必要であるかも知れない。

(3) この研究を行う段階において低酸素血症や低肺血流量を呈した症例においては、Vasa vasorum 増生を示す W area ratio が有意に上昇していた(図 2)。Vasa vasorum 増生が低酸素を呈する症例で顕著であることは今回の検討で新たに確認されたことである。さらに、このような病理学的変化は血管リモデリングの進行に関連していることが示唆される

図 1

OCT における肺動脈内中膜壁厚と肺血管抵抗との関係

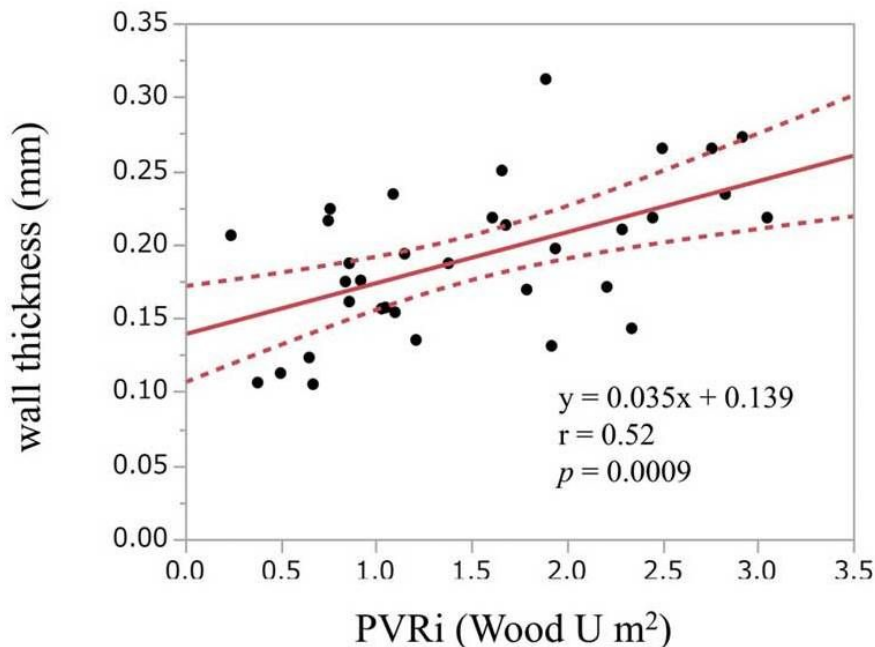
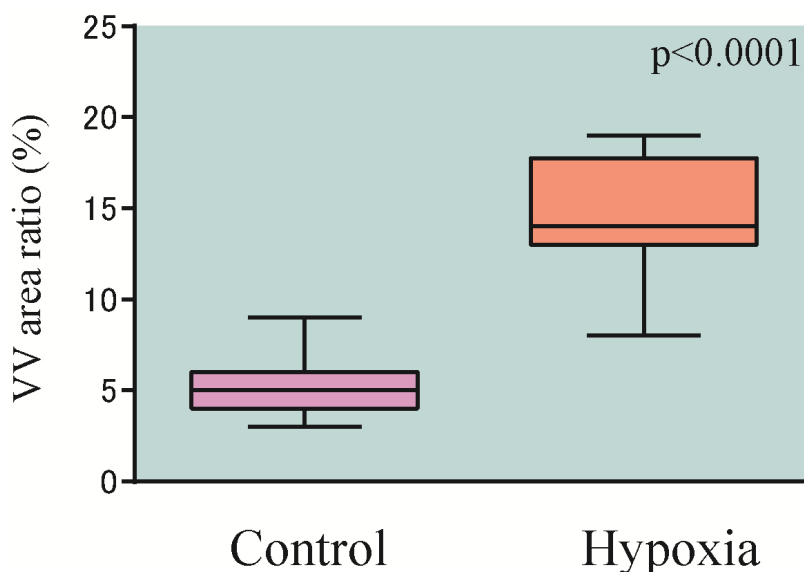


図 2

正常群と低酸素群における WV area ratio の比較検討



結果が得られ、肺循環動態の悪化の原因として有意な所見として今後の新たな研究課題となることと考えられた。

(4) コントロール(正常肺動脈圧)ラットおよび肺高血圧ラットにおける肺血管組織を摘出し、血管外膜の病理組織学的変化および vasa vasorum の発達、炎症細胞やマクロファージ、筋線維芽細胞の増生などの所見について検討した。さらに、肺高血圧症の治療に使用されているプロスタグランジン 12 製剤、エンドセリン受容体拮抗剤、PDE-V 阻害剤などを加えて、その治療効果と肺血管外膜の病理組織学的変化や免疫組織学的変化を観察した。今回の検討では血管外膜と vasa vasorum の病理学的変化については有意な相違が認められず、血管外膜の肺動脈性肺高血圧へ寄与が明確には示すことが出来なかった。しかし、上記の如く、低酸素血症では Vasa vasorum の増生が顕著であることが確認されたため、今後、動物実験においても同様な検討を行い、肺血管の血管リモデリング進行と肺高血圧症へ増悪の関連が明らかになる可能性があるものと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

Hayabuchi Y, Homma Y, Kagami S. Optical coherence tomography for observing development of pulmonary arterial vasa vasorum after bidirectional cavopulmonary connection in children. PLoS One. 査読有 2019 Apr 8;14(4):e0215146. doi: 10.1371/journal.pone.0215146.

Hayabuchi Y, Homma Y, Sugano M, Kitaichi T, Kagami S. Development of acquired intrapulmonary venous anastomosis contributing to establishment of Fontan circulation. *Pulm Circ.* 査読有 2019 Jan-Mar;9(1):2045894018814774. doi: 10.1177/2045894018814774.

Homma Y, Hayabuchi Y, Ono A, Kagami S. Pulmonary Artery Wall Thickness Assessed by Optical Coherence Tomography Correlates With Pulmonary Hemodynamics in Children With Congenital Heart Disease. *Circ J.* 査読有 2018 Aug 24;82(9):2350-2357. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0379.

Hayabuchi Y, Ono A, Homma Y, Kagami S. Analysis of Right Ventricular Myocardial Stiffness and Relaxation Components in Children and Adolescents With Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 査読有 2018 Apr 19;7(9). pii: e008670. doi: 10.1161/JAHA.118.008670.

Hayabuchi Y, Ono A, Homma Y, Kagami S. Pulmonary annular motion velocity reflects right ventricular outflow tract function in children with surgically repaired congenital heart disease. *Heart Vessels.* 査読有 2018 Mar;33(3):316-326. doi: 10.1007/s00380-017-1061-9.

Hayabuchi Y, Ono A, Homma Y, Kagami S. Assessment of pulmonary arterial compliance evaluated using harmonic oscillator kinematics. *Pulm Circ.* 査読有 2017 Jul-Sep;7(3):666-673. doi: 10.1177/2045893217714781. Epub 2017 Jun 16.

〔学会発表〕(計 2 件)

早瀬康信、小野朱美、本間友佳子、香美祥二．右心室圧波形を用いた右室拡張能評価の有用性 - 肺高血圧症例における Elastic recoil/stiffness, relaxation 評価 - . 第54回日本小児循環器学会総会・学術集会 2018年7月5~7日

早瀬康信、小野朱美、本間友佳子、香美祥二．右室流入血流拡張早期波形解析による肺高血圧症患者の右室拡張能 (Elastic recoil/Stiffness, Relaxation, Load) の評価 . 第54回日本小児循環器学会総会・学術集会 2018年7月5~7日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：小野 朱美

ローマ字氏名：(ONO, akemi)

所属研究機関名：徳島大学

部局名：病院

職名：医員

研究者番号(8桁): 20771124

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。