

平成30年 5月18日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19390

研究課題名(和文)先天性心疾患に伴う肺高血圧症の病態進展における炎症シグナルの役割

研究課題名(英文) Role of inflammatory signaling in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease

研究代表者

相馬 桂 (SOMA, KATSURA)

東京大学・医学部附属病院・特任臨床医

研究者番号：90755696

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：シャント性心疾患における肺血流増加は著しい肺血管リモデリングを引き起こすが、これまでその病態機構は明らかでなかった。我々は肺血流量増加と低酸素血症を合併するマウス病態モデルを構築しこのモデルを用いた解析を行った。マウスの左肺を切除した後、低酸素飼育を行うことにより、著しい肺血管リモデリングを呈するモデル(シャント性心疾患モデル)を作成した。このマウスモデルを用いて、肺血管周囲に浸潤するマクロファージをフローサイトメトリーを用いて経時的に解析したところ、間質のM2マクロファージの早期浸潤が血管平滑筋増殖に関わること、間質マクロファージの除去により肺血管リモデリングが軽減することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Pulmonary arterial overflow associated with cardiac shunt induces pulmonary arterial remodeling, while its precise molecular mechanisms are yet to be determined. We established a novel murine pulmonary arterial overflow model. First, we resected left lung and induced redistribution of the cardiac output to the remaining right pulmonary artery, consecutively we exposed these mice to chronic hypoxia for 3 weeks, which elicited pulmonary arterial hypertension and right ventricular hypertrophy. Using this murine model, we performed histological study and Flow cytometry (FACS) analysis to track the population of lung inflammatory cells. FACS analysis showed an acute but transient accumulation of F4/80 positive, Ly6C low M2 macrophages in interstitial area. Depletion of these interstitial macrophages reduced pulmonary arterial remodeling. These results indicate that pharmacological inhibition of M2 macrophages can be a therapeutic target for the management of patients with PAH.

研究分野：医歯薬学 循環器内科学

キーワード：肺高血圧 血管リモデリング 右室リモデリング マクロファージ 炎症細胞 低酸素

1. 研究開始当初の背景

先天性心疾患 (congenital heart disease :CHD)の発症頻度は出生時の約 1%である。近年、小児期の CHD の診断技術、ならびに心臓外科手術の進歩により 90%以上の CHD 患者が成人期に達するようになった。現在我が国には約 40 万人の成人先天性心疾患 (Adult-CHD:ACHD)の患者がおり、年々その患者数は増加し続けている。多くの ACHD 患者の予後は改善してきたにも関わらず、肺高血圧症合併 ACHD 患者の予後は依然として悪いことが知られている。ACHD に合併する肺高血圧症の背景にはシャント性心疾患(心房中隔欠損症、心室中隔欠損症など)がある (*J Am Coll Cardiol.* 2011)。シャント性の ACHD の特徴としてシャント血流による肺血流量の増加(High flow) と、右左シャントの合併時に低酸素血症に陥る点が挙げられる。臨床的にシャント単独、あるいは低酸素単独の負荷により引き起こされる肺血管リモデリングは軽度である一方、シャント性心疾患において低酸素血症を合併すると、著しい肺血管リモデリングを引き起こすことが知られている。しかしながら、その詳細な分子機構は依然として明らかでない。

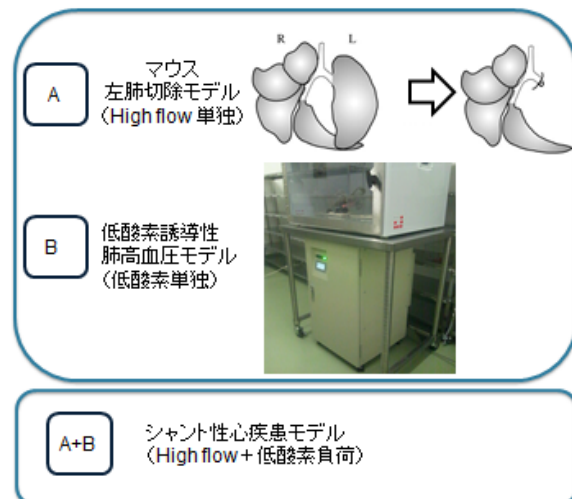
2. 研究の目的

先天性シャント性心疾患の病態の特徴として肺血流量増加と低酸素血症が挙げられる。特に低酸素血症を伴うシャント性心疾患における肺血流増加は著しい肺血管リモデリングを引き起こすが、これまでその病態機構は明らかにされて来なかった。今回我々は、肺血流量増加と低酸素血症を合併するマウス病態モデルを独自に構築することに成功した。このモデルを用いた解析から、低酸素シグナルが炎症プロセスを活性化すること、更に炎症細胞の浸潤が肺血管リモデリングを増悪させるとの予備的知見を得ている。本研究では、低酸素ストレスによる炎症細胞浸潤がシャント性疾患において肺血管リモデリングを増悪させる機構の解析を通じて、炎症制御というアプローチを新たな治療法開発の一助とすることを目指す。

2. 研究の方法

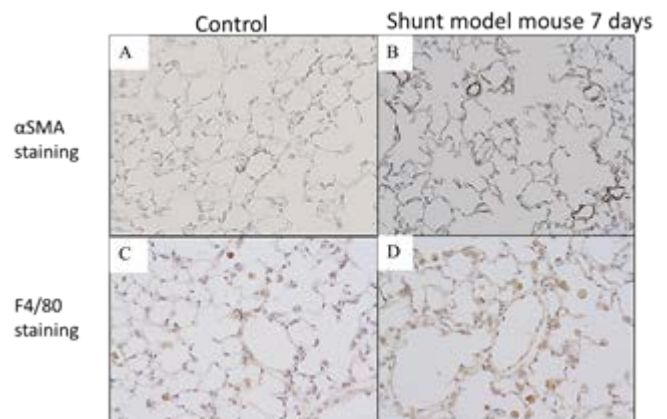
まず、左肺切除により残存した右肺動脈の肺血流を増大させ、右肺動脈に定量的な High flow を引き起こすマウスモデルを構築する。この High flow 病態モデルマウスを酸素濃度 8.5%の低酸素環境下で飼育することで著明な肺血管リモデリング、肺高血圧を引き起こす。この肺高血圧マウスモデルは低酸素ストレスと肺血流負荷を背景とした、臨床上のシャント性心疾患の病態を反映した病態モデル、“シャント性心疾患モデル”である。構築したシャント性心疾患モデル、および低酸素飼育のみ施行したマウス(低酸素単独)、左肺切除のみ施行したマウス(High flow 単独)を用いて、肺血管周囲に浸潤する M1/M2 マクロファージをフローサイトメトリーを用いて経時的に解析する。

図 1：マウスモデルの構築

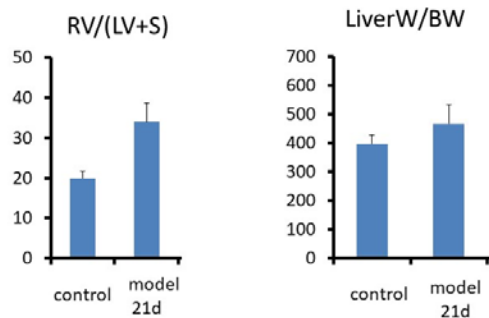


4. 研究成果

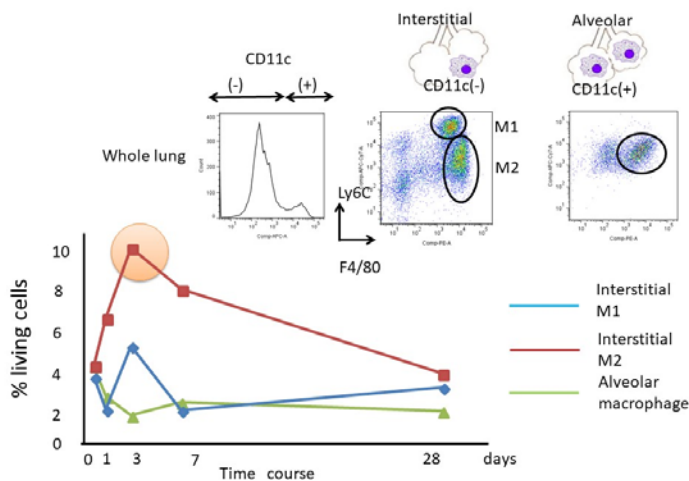
作成したシャント性心疾患モデルマウスでは day7 の時点で血管リモデリングが生じており、また、この血管周囲には F4/80 陽性マクロファージの浸潤を認めた。



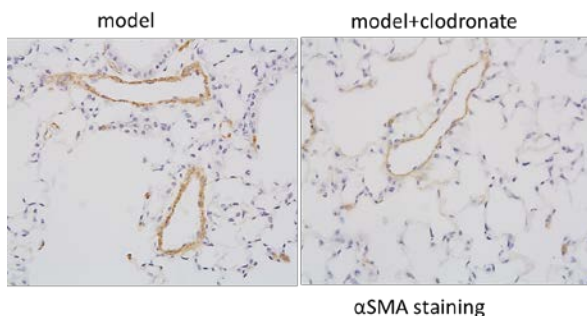
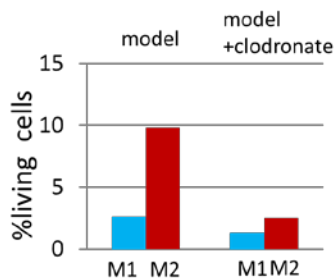
シャント性心疾患モデルマウスでは経時的に右室/左室重量比が増加していき、day21 時点では右室リモデリング、右室肥大、肝重量増加をきたしていた。



経時的にマクロファージの集積の様子をフローサイトメトリーで解析すると、間質のM2マクロファージが負荷後早期に集積することが明らかとなった。



クロドネートリポソームを用いてマクロファージを除去すると、肺血管リモデリングの程度は軽減した。



以上からシャント性心疾患モデルマウスにおいて早期の間質 M2 マクロファージの集積が肺血管リモデリングに重要な役割を果たしていることを明らかにした。

M1/M2 極性を至適に調節すること、あるいは M1/M2 マクロファージ特異的なケモカインレセプターの阻害薬を利用して肺血管リモデリングの軽減を図る治療法の開発につながる結果である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. Kubota K, Soma K, Uehara M, Inaba T, Saito A, Takeda N, Hatano M, Morita H, Inuzuka R, Hirata Y, Yao A, Komuro I Combined Surgical and Medical Therapy for Candida Prosthetic Endocarditis in a Patient with Repaired Tetralogy of Fallot *Int Heart J.* 2018 (in press)
2. Semba H, Takeda N, Isagawa T, Sugiura Y, Honda K, Wake M, Miyazawa H, Yamaguchi Y, Miura M, Jenkins DM, Choi H, Kim JW, Asagiri M, Cowburn AS, Abe H, Soma K, Koyama K, Katoh M, Sayama K, Goda N, Johnson RS, Manabe I, Nagai R, Komuro I. HIF-1 α PDK1 axis induced active glycolysis plays an essential role in macrophage migratory capacity. *Nature Communications* 7, Article number:11635, 2016
doi:10.1038/ncomms11635

[学会発表] (計 4 件)

1. Soma K, Takeda N, Isagawa T, Abe H, Semba H, Koyama K, Wake M, Kato M, Nakagama Y, Manabe I, Nagai R, and Komuro I Flt-1 in M1 macrophages promotes immature vascular formation. European Society of Cardiology Congress 2017 Fira Barcelona gran via 2017/8/28
2. Soma K, Takeda N, Isagawa T, Abe H, Semba H, Koyama K, Wake M, Kato M, Nakagama Y, Manabe I, Nagai R, Komuro I The Role of Eosinophils in Hypoxia

Induced Pulmonary Arterial Remodeling
The 24th Annual Meeting of the Japanese
Vascular Biology and Medicine
Organization The 14th Korea-Japan
Joint Symposium on Vascular Biology
2016年12月10日 長崎ブリックホール

3. 相馬桂 2016年12月 第242回日本循環器
学会関東甲信越地方会 小児成人先天性
心疾患セミナー 当院における成人先天
性心疾患診療における取組み (招待講演)
4. Soma K, Takeda N, Isagawa T, Abe H,
Semba H, Koyama K, Wake M, Kato M,
Manabe I, Nagai R, Komuro I The Role of
Eosinophils in Hypoxia Induced
Pulmonary Arterial Remodelling
European Society of Cardiology
Congress 2016 2016年8月29日 Fiera
Roma

[図書] (計 5 件)

1. 相馬桂, 八尾厚史 右心不全を考える
成人先天性心疾患における右心不全にど
う対処すべきか Heart view Vol.22
No.1, p36-43 Medical View
2. 相馬桂 日常診療に活かす診療ガイドラ
インUP-TO-DATE2018-2019 心疾患患者の
妊娠、出産の適応・管理 Medical Review
社
3. 相馬桂, 八尾厚史 成人先天性心疾患
正確な患者評価から適切な治療へ
成人先天性心疾患における心不全の薬物
治療 Heart view Vol.21 No.5, 2017
p76-82 Medical View
4. 相馬桂 日常診療に活かす診療ガイドラ
インUP-TO-DATE2016-2017 成人先天性
心疾患 心房中隔欠損 Medical Review
社
5. 相馬桂 いまこそ見直す右心機能の重要
性—先天性心疾患における右心機能 医
学のあゆみ 257巻13号 2016年6月

[産業財産権]

なし

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

相馬桂 (SOMA KATSURA)

東京大学・医学部附属病院・特任臨床医

研究者番号: 90755696

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし