

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09591

研究課題名(和文)肺高血圧症の閉塞性病変進展における炎症誘導機構の解明および新規治療法の開発

研究課題名(英文)The role of inflammation on the development of occlusive lesions in pulmonary arterial hypertension

研究代表者

阿部 弘太郎 (Kohtaro, Abe)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：20588107

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、肺高血圧症の炎症誘導機構の解明を目的とする。雄SDラットにモノクロタリン投与したところ、肺高血圧の進展とともに1,3,7,14日後の血漿ミトコンドリアDNA(mtDNA)マーカー、肺内cleaved toll-like receptor 9 (TLR9)タンパク増加を認めた。また、血管周囲の炎症細胞浸潤とIL-6 mRNAの経時的な上昇を認めた。モノクロタリン投与14日目から3日間、非選択的TLR9阻害薬クロロキン投与したところ、IL-6およびマクロファージの有意な低下を認めた。肺高血圧症の炎症誘導機構にmtDNAおよびTLR9が深くかかわっている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺高血圧症の病態進展に深くかかわる炎症誘導機構の解明は、難治性疾患の肺高血圧症の新規治療法につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to analyze mtDNA and TLR9 activities in the development and maintenance of obstructive lesions in pulmonary hypertension. When monocrotaline was administered to male SD rats, plasma mtDNA markers and lung cleaved TLR9 protein were time-dependently increased after days 1,3,7,14 after monocrotaline injection. In parallel with TLR9 activation, inflammatory cell infiltration around pulmonary small blood vessels and increase in IL-6 mRNA with time were observed. When non-selective TLR9 inhibitor chloroquine was administered for 3 days from day 14, significant reductions of IL-6 and macrophages was observed, suggesting that mtDNA and TLR9 may be deeply involved in the inflammatory mechanism of pulmonary hypertension.

研究分野：肺高血圧症

キーワード：肺高血圧症 炎症

## 1. 研究開始当初の背景

- (1) 肺動脈性肺高血圧症(以下、肺高血圧症)は希少疾患で予後不良:40歳代の若者を中心に100万人あたり1~2名に発症し、未治療では5年生存率が40%未満予後不良の希少疾患である。本邦では、積極的な肺血管拡張薬の導入により生命予後は改善傾向にあるが、進行した肺高血圧症の予後は未だ不良であり、有効な治療戦略の開発が急務である。
- (2) 申請者らは、圧負荷右心不全モデルにおいて、血行動態ストレス上昇により障害されたミトコンドリアDNA(mtDNA)が、*tool-like receptor 9*(TLR9)が活性化し、感染を伴わない炎症(無菌性炎症)が誘導され、右心不全が増悪することを報告した(*Cardiovasc Res* 2018)。
- (3) 肺高血圧の進行に従って血管周囲に多くの炎症細胞浸潤を認め、閉塞性病変を増悪させることが知られているが、炎症誘導の機序は不明である。肺高血圧進展に関わる炎症誘導機構を解明することは新たな治療法の提案につながる可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究では、肺高血圧症の進展における閉塞性病変の進展における mtDNA および TLR9 活性について解析することを目的とした。

## 3. 研究の方法

- (1) オス SD ラットに対して、モノクロタリン(60mg/kg)単回皮下注射を行い、肺高血圧症ラットモデルを作製した。
- (2) モノクロタリン投与 2-3 週目にかけて肺高血圧が進展するが、経時的に病理組織解析、炎症細胞浸潤、NFkB 活性化、IL-6 の評価を行った。
- (3) モノクロタリン投与 2 週目に非選択的 TLR9 阻害薬クロロキン 50mg/kg/day を投与し、短期投与(3日間)による炎症浸潤や NFkB, IL-6 抑制効果と、長期投与による肺高血圧抑制効果について検討した。

## 4. 研究成果

- (1) モノクロタリン投与 1,3,7,14 日後の血漿 mtDNA マーカー(COX2, ATP)の経時的な上昇、および肺内 cleaved TLR9 タンパク増加を認めた。
- (2) TLR9 活性化と並行して、肺小血管周囲のマクロファージを主体とした炎症細胞浸潤と IL-6 mRNA の上昇を認めた。
- (3) モノクロタリン投与 14 日目から 3 日間、非選択的 TLR9 阻害薬クロロキン 50mg/kg/day を投与したところ、NFkB 活性、IL-6 および血管周囲へのマクロファージ浸潤の有意な低下を認めた。
- (4) モノクロタリン投与 14 日目から 10 日間、非選択的 TLR9 阻害薬クロロキン 50mg/kg/day を投与したところ、肺高血圧は抑制され、中膜肥厚も退縮した。
- (5) 本研究は、肺高血圧発症・進展の新たな機序と新規治療開発の突破口として国内外から注目されている(2015~2020年日本循環器学会総会シンポジウム・プレナリ、2015・2016年日本肺循環学会・肺高血圧症学会シンポジウム・学会奨励賞受賞、2016年日本呼吸器学会学術講演会シンポジウム、2016年日本心臓病学会学術集会シンポジウム、2017年米国胸部疾患学会シンポジウム招待講演)。
- (6) 肺高血圧症分野において、mtDNAやTLR9を介した炎症機構について検討は国内外をみてもない。難治性疾患の肺高血圧症の血管病変進展における炎症制

御の分子機構従来の肺血管拡張薬と独立した新たな機序に基づく治療法を提案することは極めて独自性の高い研究であるといえる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yoshida K, Abe K, Tanaka M, Saku K, Shinoda-Sakamoto M, Ishikawa T, Watanabe T, Oka M, Sunagawa K, Tsutsui H.	4. 巻 115
2. 論文標題 Inhibition of TLR9-NF-κB-Mediated Sterile Inflammation Improves Pressure Overload-Induced Right Ventricular Dysfunction in Rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cardiovasc Res.	6. 最初と最後の頁 658-668
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cvr/cvy209.	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 該当する
1. 著者名 Nishikawa T., Saku K., Kishi T., Tohyama T., Abe K, Oga Y., Arimura T., Sakamoto T., Yoshida K., Sunagawa K., Tsutsui H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Pulmonary arterial input impedance reflects the mechanical properties of pulmonary arterial remodeling in rats with pulmonary hypertension.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Life Sci.	6. 最初と最後の頁 225-232
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.lfs.2018.10.005.	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 -
1. 著者名 Yoshida K, Saku K, Kamada K, Abe K, Tanaka-Ishikawa M, Tohyama T, Nishikawa T, Kishi T, Sunagawa K, Tsutsui H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Electrical Vagal Nerve Stimulation Ameliorates Pulmonary Vascular Remodeling and Improves Survival in Rats With Severe Pulmonary Arterial Hypertension.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JACC Basic Transl Sci.	6. 最初と最後の頁 657-671
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jacbts.2018.07.007.	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 Kuwabara Y, Tanaka-Ishikawa M, Abe K, Hirano M, Hirooka Y, Tsutsui H, Sunagawa K, Hirano K.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Proteinase-activated Receptor 1 Antagonism Ameliorates Experimental Pulmonary Hypertension.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovasc Res.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cvr/cvy284.	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 -

1. 著者名 Kawakubo M, Yamasaki Y, Kamitani T, Sagiya K, Abe K, Hosokawa K, Uabuuchi H, Honda H.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Right ventricular area strain with routine cine MRI after balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Comparison with 2D feature tracking MRI.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur Radiol.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-019-6008-3.	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 -

1. 著者名 Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, Ito H, Kuwana M, Matsubara H, Momomura SI, Nishimura M, Ogino H, Satoh T, Shimokawa H, Yamauchi-Takahara K, Tatsumi K, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Yoshida S, Abe K, et al	4. 巻 25
2. 論文標題 Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 842-945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-66-0158.	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 -

1. 著者名 Abe K, Hosokawa K, Tsutusi H.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Traditional Screening Tool in the Era of Modern Treatment for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2019.01.030.	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 -

1. 著者名 Kuebler WM, Nicolls MR, Olschewski A, Abe K, Rabinovitch M, Stewart DJ, Chan SY, Morrell NW, Archer SL, Speikerkoetter E.	4. 巻 315
2. 論文標題 A Pro - Con debate: Current Controversies in PAH Pathogenesis at the American Thoracic Society International Meeting in 2017.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.	6. 最初と最後の頁 L502-L516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajplung.00150.2018.	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 該当する

1. 著者名 Hosokawa K, Abe K, Horimoto K, Yamasaki Y, Nagao M, Tsutsui H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Balloon Pulmonary Angioplasty Relieves Hemodynamic Stress towards Untreated-Side Pulmonary Vasculature and Ameliorates Its Resistance in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EuroIntervention	6. 最初と最後の頁 2069-2076.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4244/EIJ-D-17-00888.	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 該当する

1. 著者名 Tanaka M, Abe K, Oka M, Saku K, Yoshida K, Ishikawa T, McMurtry IF, Sunagawa K, Hoka S, Tsutsui H.	4. 巻 5
2. 論文標題 Inhibition of Nitric Oxide Synthase Unmasks Vigorous Vasoconstriction in Established Pulmonary Arterial Hypertension.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Physiol Rep	6. 最初と最後の頁 275-276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13537.	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 該当する

1. 著者名 Hosokawa K, Yamamoto T, Abe K, Tsutsui H.	4. 巻 18(12)
2. 論文標題 Delayed-onset Lung Injury After Balloon Pulmonary Angioplasty.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur Heart J Cardiovasc Imaging.	6. 最初と最後の頁 1426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjci/jex210.	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 該当する

1. 著者名 Hosokawa K, Abe K, Kashihara S, Tsutsui H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Three Dimensional SPECT/CT Fusion Imaging Guided Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JACC Cardiovasc Interv.	6. 最初と最後の頁 e193-e194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcin.2017.07.038.	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 該当する

1. 著者名 Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Abe K, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K	4. 巻 25
2. 論文標題 Effectiveness and Outcome of Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Therapy in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 275-282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-0139.	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 -

1. 著者名 Maruoka Y, Nagao M, Baba S, Isoda T, Kitamura Y, Yamazaki Y, Abe K, Sasaki M, Abe K, Honda H.	4. 巻 38
2. 論文標題 Three-dimensional fractal analysis of 99mTc-MAA SPECT images in chronic thromboembolic pulmonary hypertension for evaluation of response to balloon pulmonary angioplasty: association with pulmonary arterial pressure.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nucl Med Commun.	6. 最初と最後の頁 480-486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MNM.0000000000000673.	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 -

1. 著者名 Kawakubo M, Akamine H, Yamasaki Y, Takemura A, Abe K, Hosokawa K, Morishita J, Nagao M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Three-dimensional phase contrast magnetic resonance imaging validated to assess pulmonary artery flow in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Radiol Phys Technol.	6. 最初と最後の頁 249-255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12194-016-0383-0.	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 -

1. 著者名 Watanabe N, Abe K, Horimoto K, Hosokawa K, Ohtani K, Tsutsui H.	4. 巻 46
2. 論文標題 Subcutaneous Treprostinil was Effective and Tolerable in a Patient with Severe Pulmonary Hypertension Associated with Chronic Kidney Disease on Hemodialysis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heart Lung	6. 最初と最後の頁 129-130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrtlng.2017.01.004.	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 -

1. 著者名 Nagao M, Yamasaki Y, Abe K, Hosokawa K, Kawanami S, Kamitani T, Yamanouchi Y, Yabuuchi H, Fukushima K, Honda H.	4. 巻 87
2. 論文標題 Energy efficiency and pulmonary artery flow after balloon pulmonary angioplasty for inoperable, chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Analysis by phase-contrast MRI.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Radiology.	6. 最初と最後の頁 99-104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejrad.2016.12.015.	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10件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Abe K
2. 発表標題 Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension
3. 学会等名 The 9th Asian Pacific Congress of Heart Failure (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿部弘太郎
2. 発表標題 血行動態ストレスと肺血管病変・右心不全進展機序
3. 学会等名 第24回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿部 弘太郎
2. 発表標題 TLR9による無菌性炎症は肺高血圧症と右室不全の進展に重要な役割を担う
3. 学会等名 第22回日本心不全学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Abe K
2. 発表標題 TLR9-Mediated Sterile Inflammation Plays an Important role in the Development of Pulmonary Hypertension and RV Dysfunction
3. 学会等名 第83回日本循環器学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Abe K
2. 発表標題 Multicenter Registry for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Japan.
3. 学会等名 第83回日本循環器学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Abe K
2. 発表標題 Hemodynamic Stress Is the Most Important Driver in the Pathogenesis of Occlusive Neointimal Lesions in PAH.
3. 学会等名 2017 American Thoracic Society International Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Abe K
2. 発表標題 (Plenary Session) Update on management of Pulmonary Hypertension
3. 学会等名 The 26th Annual Scientific meeting of the Indonesian Heart Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Abe K
2. 発表標題 (ASMIHA-JCS Joint Symposium) Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients with CTEPH
3. 学会等名 The 26th Annual Scientific meeting of the Indonesian Heart Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Abe K
2. 発表標題 Vasoconstriction Plays a Crucial Role in Severe Pulmonary Arterial Hypertension
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Abe K
2. 発表標題 Inhibition of nitric oxide synthase unmasks potent vasoconstriction in established pulmonary arterial hypertension
3. 学会等名 2018 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>肺高血圧症グループ  <a href="https://www.cardiol.med.kyushu-u.ac.jp/research/ph/">https://www.cardiol.med.kyushu-u.ac.jp/research/ph/</a></p>
---

