

令和元年5月28日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15997

研究課題名(和文)肺高血圧症の病態における血管新生因子(VEGF)の役割の解明研究

研究課題名(英文)The role of VEGF in pulmonary hypertension

研究代表者

足立 史郎 (Adachi, Shiro)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：60782430

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：肺高血圧症は肺動脈が狭窄していき心不全から死に至る疾患である。この狭窄の過程に血管新生因子(VEGF)が関連していると考えられ、VEGF165とVEGF165bの役割の解明を目的とした。33例の肺高血圧患者を登録した。コントロール群と比較しVEGF-A、165b共に肺高血圧症群で有意に上昇していた。さらに原因疾患毎に解析した結果、VEGF-A、165b共に慢性血栓塞栓性肺高血圧症の膠原病に伴う肺高血圧症で有意な上昇が見られた。以上よりVEGF-Aおよび165bは肺高血圧症の原因を分類するにあたって有用である可能性があることが結論付けられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺高血圧症は多岐にわたる原因がある。その原因により治療方針は大きく変わるため、背景疾患の正確な診断は予後の改善に極めて重要である。本研究結果では血管新生因子は肺血管の変性に関与していることが判明した。さらに1群の中で解析をした結果、VEGFは膠原病、慢性血栓塞栓性肺高血圧症において有意に上昇していた。1群を除いた肺高血圧症の解析では3群(肺疾患関連)において有意な上昇をみた。これらより肺疾患に関連する肺高血圧症、膠原病、慢性血栓塞栓性肺高血圧症において上昇するマーカーと考えられる。肺高血圧治療における背景疾患の診断に有用な情報であり、今後さらなるバイオマーカー研究に拍車をかけるであろう。

研究成果の概要(英文)：Pulmonary hypertension is severe condition with stenosis of pulmonary artery leading to lethal heart failure. VEGF has a potential relating to this stenosis, obstruction. Therefore, the aim of this study was to clarify roles of VEGF-A and VEGF-A165b on pulmonary hypertension. VEGF-165 and VEGF-165b were significantly increased in patients with pulmonary hypertension compared to control. in the sub-analysis that verified the difference among etiology of pulmonary hypertension, VEGF-A and VEGF-165b were significantly increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension and connective tissue disease associated pulmonary hypertension compared to other etiologies. VEGF-A and 165b was useful

研究分野：肺高血圧症

キーワード：肺高血圧症 VEGF VEGF-A VEGF-A165b 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 膠原病

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

### 1. 研究開始当初の背景

肺高血圧症は肺動脈内皮細胞、平滑筋細胞の増生による肺血管抵抗の上昇により右心不全から死に至る予後不良な疾患である。重症肺高血圧症では、これらに加え plexiform lesion という特徴的な病変を伴う。これは異常に増殖した新生血管と考えられており、VEGF の発現が亢進していると報告されている(1)。肺高血圧症の病態に血管新生が関係していることを示唆している。また肺高血圧症では血中の VEGF-1 受容体の上昇も証明されている(2)。しかし研究開始時点ではその関連性は明確ではない。主たる血管新生因子として VEGF-A が挙げられるが、これは血管新生促進型 VEGF-A165a だけでなく、抑制型 VEGF-A165b も存在する。肺高血圧症において血管新生促進型および抑制型のバランスがどのようになっているかは報告がない。

### 2. 研究の目的

本研究では肺高血圧症における VEGF-A および、抑制型の VEGF-A165b のバイオマーカーとしての意義の解明を目的とする。

### 3. 研究の方法

2015年7月から2017年8月までに名古屋大学医学部附属病院にて右心カテーテル検査を施行し、肺高血圧症(平均肺動脈圧 25mmHg以上)と診断された肺高血圧症患者107人を登録した。左心疾患を伴わず(肺動脈楔入圧 15mmHg以下)、また骨髄増殖性疾患及び急性感染症を除外した48例について検討を行った。右心カテーテル検査時に採血を施行し、VEGF-A、VEGF-A<sub>165b</sub>、PIGF、エンドスタチンを測定した。control群として、2016年10月に名古屋大学医学部附属病院に外来もしくは入院加療中で骨髄増殖性疾患及びがん、急性感染症、肺高血圧症をのぞいた33例の採血の残余検体を使用し、同項目を測定した。VEGF-A165bの測定方法は研究協力者の文献を基に行った(3)。今回計測した VEGF は血清のものを使用した。

肺高血圧症はニースの国際会議で決まった背景疾患ごとの分類を用い、1群から4群まで分類をした。1群は肺動脈性肺高血圧症、2群は左心疾患、3群は肺疾患、4群は慢性血栓塞栓性肺高血圧症である。この中で特に1群に関しては特発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH)、膠原病に伴う肺高血圧症(CTD-PH)、先天性心疾患に伴う肺高血圧症(CHD-PAH)門脈圧亢進に伴う肺高血圧症(PoPH)に分類して検討した。

### 4. 研究成果

107人の肺高血圧症患者の内訳は、1群48人(4.7%)、2群5人(4.7%)、3群が4人(3.7%)、4群50人(46.7%)であった。1群の中では、IPAH16人、CTD-PAH17人、CHD-PAH6人、PoPH5人という結果であった。

1群から4群間の患者背景の比較では、1群と4群に女性が多く、3群では血中ヘモグロビン値が高値であった。さらに1群では若年であり、それぞれ有意差を認めた。WHO機能分類による自覚症状や体血圧においては有意差を認めなかった。6分間歩行距離(6MWD)、心肺運動負荷試験で評価される運動耐容能は4群間有意差を認めなかった。右心カテーテル検査で得られる血行動態指標では、肺動脈楔入圧(PAWP)と右房圧が2群において有意に上昇していた。これは左心不全による変化と考えられた。平均肺動脈圧は4群間で有意差を認めなかったが、拡張期肺動脈圧は有意差を認め、4群が上昇していた。心臓超音波検査で得られる右心機能(TAPSE, s', RVFAC)は全群間に差を認めなかった。

1群の中の比較では、IPAHがCTD-PAH、そのほかに比べ有意に年齢が若かった。自覚症状は有意差を認めなかったが、肺血管抵抗はIPAHで有意に上昇しており $10.4 \pm 7.8$  Wood単位と非常に高値であった。運動耐容能においては、CTD-PAHでは6分間歩行距離 $219 \pm 50$ mと高度に制限されていた。右心機能においては有意差を認めなかった。

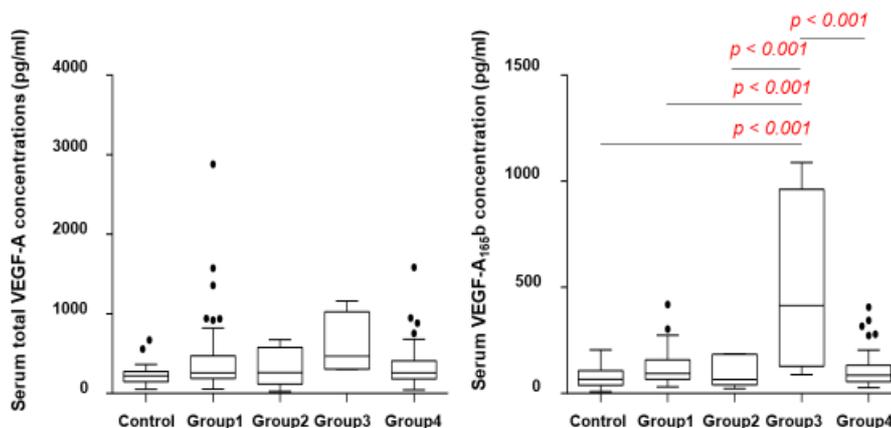
#### 1群から4群におけるバイオマーカーの比較 Figure1

コントロール群と肺高血圧症群(1群から4群)における VEGF-A、VEGF-A165b および VEGF-A165b/VEGF-A ratio を Figure 1 に示す。VEGF-A と VEGF-A165b/VEGF-A ratio においては明らかな有意差を認めなかった。一方、VEGF-A165b では、3群において他の群と比較し有意な上昇を認めた。

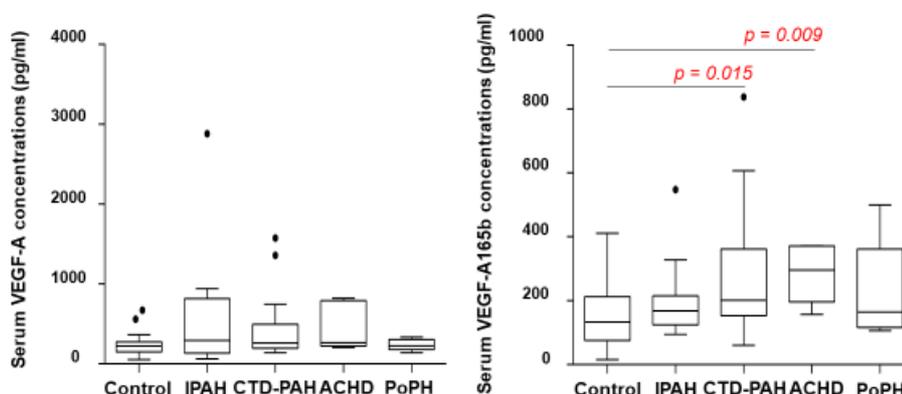
#### 1群の中におけるバイオマーカーの比較 Figure2

1群の中のサブグループの比較では、コントロール、IPAH、CTD-PAH、ACHD、PoPHの各群において VEGF-A、VEGF-A165b/VEGF-A ratio に有意な差を認めなかった。一方、VEGF-A165b ではコントロール群と比較し、CTD-PAH、ACHDにおいて有意な上昇を認めた。

**Figure 1. 背景疾患ごとのVEGF-A,VEGF-A165bの比較**



**Figure 2. 1群の中のVEGF-A,VEGF-A165bの比較**



**バイオマーカーと運動耐容能、血行動態との関係 Figure 3、Figure 4**

運動耐容能と血行動態と VEGF-A, VEGF-A165b との関係を検証した。VEGF-A は肺血管抵抗 (PVR) と有意な相関を認めたと、運動耐容能や循環指標である SvO<sub>2</sub>、自覚症状とは相関を認めなかった。VEGF-A165b では、PVR, 6MWD, SvO<sub>2</sub>, 自覚症状全てにおいて有意な相関を認めなかった。

**考察**

肺高血圧症は一つのあらゆる疾患の表現型であり、その原因を追究することが治療には重要であると考えられる。このためニースで行われた国際会議に病因不明を除き1群から4群に分類されている。肺高血圧治療においては、この分類が非常に重要で、背景疾患を明確にすることで、その原因に応じた適切な治療戦略を練ることができる。しかし、例えば1群+2群、2群+3群のように、疾患の重複も認められ、原因を明確にすることに難渋することもある。このため、肺高血圧症の背景疾患を明確に分類することができるバイオマーカーは有用であると考えられる。これまでの報告より肺高血圧症には血管新生が関与していると考え、本研究では血管新生因子である VEGF に着目した。VEGF-A は血管新生促進因子だが、それを抑制する VEGF-A165b が発見されている。今回抑制型の VEGF-A165b と VEGF-A がバイオマーカーとしてどのような意義を持つのかを検証した。VEGF-A165b は3群において有意に上昇していた。3群は肺疾患に伴う肺高血圧症である。肺疾患においては低酸素により VEGF 自体が誘導されるが、ほかに低酸素が主体の4群では上昇していないことを考えると、肺自体のリモデリングが関与している可能性がある。過去の報告では IPAH において VEGF-A165b が上昇するとされているが、そ

の研究では血漿中の VEGF を計測している。血漿は血小板の凝集の影響を受けやすく信頼性が低いと考えられたため、今回研究代表者は血清中の VEGF を測定している。

Figure 3

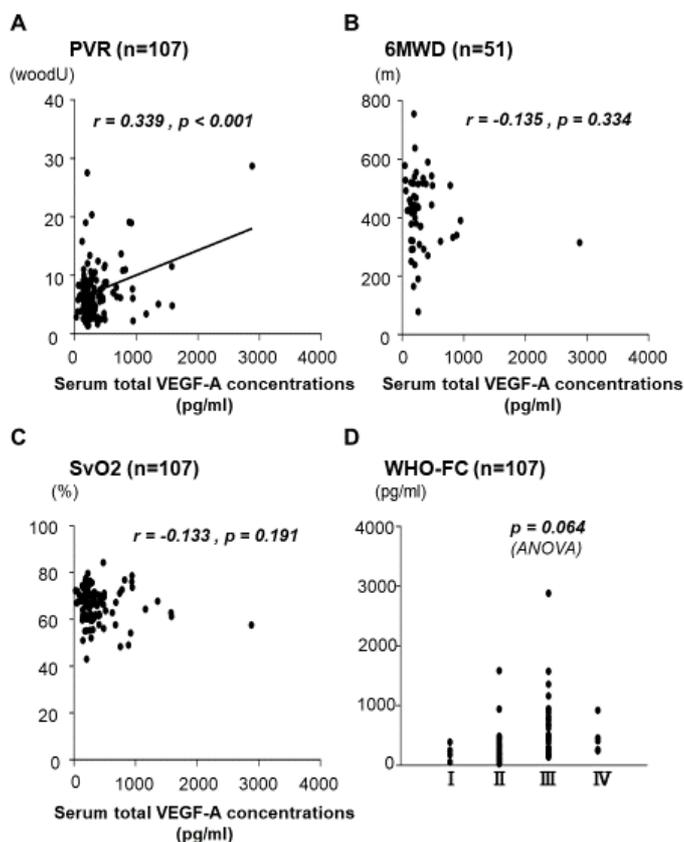
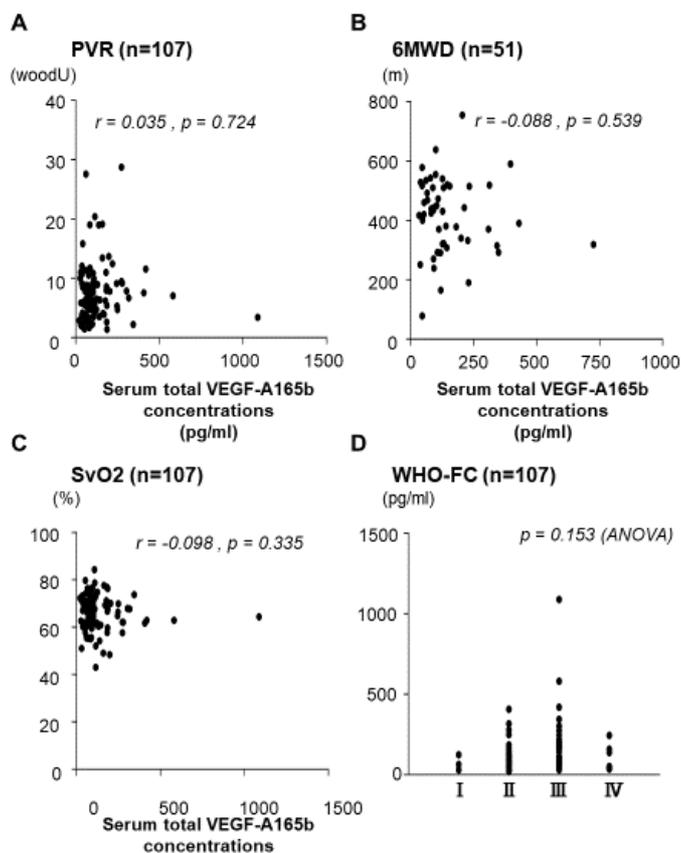


Figure 4



これらより、VEGF-A は肺高血圧症の分類には適さないが、VEGF-A165b は肺疾患に伴う肺高血圧症（3群）で上昇することが分かった。さらに1群の中でも膠原病では有意に高値であり、膠原病による肺疾患を反映している可能性がある。VEGF-A165b が血行動態や運動耐容能との有意な関連があるわけではないため、肺高血圧症の重症度を反映するわけではないが、その原因を明確にするために有用なバイオマーカーであることが示唆された。

#### 引用文献

- (1)Tuder et al. Journal of Pathology. 2001; 195: 367-374.
- (2)Tieda et al. European Respiratory Journal. 2015; 46: 1390-1396.
- (3)Kikuchi et al. Nat Medicine. 2014; 20: 1464-1471.

#### 5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計1件)

- 第22回日本心不全学会学術集会 2018年  
シンポジウム「肺高血圧症におけるバイオマーカーの有用性」  
発表者 下方茂毅

#### 6. 研究組織

(1)研究分担者  
なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

- 室原 豊明 (Murohara Toyoaki)  
近藤 隆久 (Kondo Takahisa)  
中野 嘉久 (Nakano Yoshihisa)  
菊地 亮介 (Kikuchi Ryosuke)  
下方 茂毅 (Shimokata Shigetake)