

平成 21 年 3 月 18 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19590884

研究課題名（和文） 原発性肺高血圧症の分子機序解明と治療戦略

研究課題名（英文） Dissecting the pathological mechanism of the pulmonary arterial hypertension

研究代表者

氏名（ローマ字）：多田 裕司（TADA YUJI）

所属機関・部局・職：千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50344990

研究成果の概要：

原発性肺高血圧の原因遺伝子である **BMPR2** の発現を抑制できるトランスジェニックマウスを用い、外因性エストロゲンの病態への影響を調べた。米国の共同研究者からマウスの譲渡を受け、コロニーの繁殖と肺高血圧の表現系を再確認した。結果的にエストロゲン持続投与は肺高血圧の進展に有意な影響を及ぼさなかった。また治療実験として **RhoK** 阻害剤、**PDGFB** 阻害剤の投与により当該マウスの肺高血圧が改善した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：肺高血圧・**BMPR2**・トランスジェニックマウス・エストロゲン

1. 研究開始当初の背景

原発性肺高血圧症の発症機序には複数の分子の関与が推測されているが、家族性肺高血圧では原因遺伝子として **Bone Morphogenic**

Protein Receptor 2 (BMPR2) が同定された。そこで私達は **BMPR2** をドミナントネガティブに制御できるトランスジェニックマウス (**dn-BMPR2**) を、米国コロラド大学心血管研

研究所の研究グループとともに共同開発し、実際に BMP の発現異常単独でも肺高血圧の表現系を示す事を分子生物学的機序も合わせて確認した。

(2004. Circ Res)

2. 研究の目的

上述のように原発性肺高血圧の発症には遺伝子素因が深く関与している。

しかしながらヒトにおいてはベースになる遺伝子素因の他にも、発症のトリガーになる因子の存在が必要であると推測されている。

原発性肺高血圧症の患者には男女比がある（女性に多い）ことから、そのトリガー因子としてエストロゲンを1つの候補と考え、マウスモデルを用いてこれを検証することとした。

3. 研究の方法

このトランスジェニックマウスの肺高血圧の表現系は米国デンバー（標高 1600M）の結果であったため、まずは sea level で肺高血圧の表現系が再現できるかどうかを調べる。また発現したマウスに外因性エストロゲンを皮下注入ポンプを用いて持続投与し、右室圧や右室肥大の表現系に変化を与えるかどうか、2 種類のエストロゲン受容体（ER α 、ER β ）の発現強度と BMPR2 異常に相関があるかどうかを調べる。

4. 研究成果

ER α 、 β の発現に関しては血管内皮細胞、血管平滑筋細胞には明らかな分布の相違が見られたが、外因性 estrogen 投

与の有無では受容体の発現に変化が認められなかった。また右室圧は estrogen を与えた群でやや低下の傾向があったものの有意な差を検出するには至らなかった。以上の結果から BMPR2 シグナルとエストロゲン受容体のシグナルに明らかなクロストークの存在を見出すことはできなかった。同様に BMPR2 の発現異常によりエストロゲンの感受性に差が出るという結果は証明できなかった。

しかしながら共同研究者であるコロラド大学グループ（現バンダービルト大学、Dr. West J）は BMPR2 の細胞内ドメインにはエストロゲン代謝関連遺伝子異常が存在することを明らかにし（European Respiratory Journal 2009）報告している。私たちの研究系ももう一工夫し改善する余地があると思われる。

また、当該マウスを用いて別に肺高血圧の治療に有効と推測される2つの薬剤を用いて治療実験を行った。2つの薬剤とは RhoK 阻害剤の Fasudil と PDGFB 阻害剤の Imatinib（商品名：グリベック）で、ヒトでは、現時点では症例報告や少数例での報告がなされているに過ぎない。この2剤の治療効果をわれわれのマウスを用いて検証した。両方で右室圧低下、右室肥大、肺動脈の remodeling の阻害作用が認められた。Imatinib は分子標的剤で GIST や慢性骨髄性白血病に臨床応用されている抗ガン剤である。

血管内皮細胞や血管平滑筋細胞の異常増殖が病態と推測されている原発性肺高血圧の治療にこれらの薬剤が作用する機序は興味深く、この分野では現在、最も Hot な話題の 1 つである。

私たちの研究グループでは、これらの治療効果のメカニズムを分子生物学レベルで解析し、さらに同類の分子標的薬剤（血管新生阻害剤など）の有効性を当該マウスを用いて検証し続けているところである。

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 1 件）

Murine pulmonary response to chronic hypoxia is strain specific.

Experimental Lung research 2008 34(6)
313-23

Tada Y, Laudi S, Harral J, Carr M, Ivester C, Tanabe N, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T, Nichols WC, West J.

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

多田裕司 (TADA YUJI)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50344990

(2) 研究分担者

・栗山喬之 (KURIYAMA TAKAYUKI)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：20009723

・巽浩一郎 (TATSUMI KOICHIRO)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：10207061

・滝口裕一 (TAKIGUCHI YUICHI)

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30272321

・田邊信宏 (TANABE NOBUHIRO)

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40292700

(3) 連携研究者

- ・ 巽浩一郎 (TATSUMI KOICHIRO)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：10207061

- ・ 滝口裕一 (TAKIGUCHI YUICHI)

千葉大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：30272321

- ・ 田邊信宏 (TANABE NOBUHIRO)

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40292700