

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659393

研究課題名(和文)肺高血圧から右心不全に至る新たな視点としての自律神経系の役割解明・制御機構の開発

研究課題名(英文) Novel aspects for the role and therapy of autonomic nervous system in pulmonary hypertension toward right ventricular heart failure

研究代表者

廣岡 良隆 (HIROOKA, Yoshitaka)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90284497

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：肺高血圧は肺血管過収縮・リモデリング・病理学的変化から成り、右心不全を合併すると極めて治療困難・予後不良となる原因不明の病態である。本研究では、従来の肺血管病変形成における腫瘍的な変化の観点とは異なり、血行動態・自律神経系の関与に着目して研究を行った。

肺高血圧モデルラットを用いて新規エンドセリン受容体拮抗薬、トロンビン受容体拮抗薬が肺血管特異的に作用し血行動態の改善を介して病態の進行を抑制することを見出した。また、物理的に肺血管の減圧を行う手法を行うことによって同様の効果を認めた。肺高血圧では交感神経活性化が生じることを見出し、肺高血圧患者における心臓交感神経イメージングの有用性を提唱した。

研究成果の概要(英文)：Pulmonary arterial hypertension derives from pulmonary arterial hyperconstriction, remodeling, and pathological changes. Pulmonary hypertension is difficult to treat and its prognosis is with right ventricular failure. In the present study, we investigated whether hemodynamic change and autonomic nervous system alteration would be responsible for the pathophysiology of pulmonary hypertension in contrast to the aspect of tumor-like changes.

We found that a novel endothelin receptor antagonist and a thrombin receptor blocker acted on pulmonary artery with relative selectivity thereby improved pathological changes with hemodynamic improvement in rats with pulmonary hypertension. Furthermore, we found that the mechanical reduction of pulmonary hypertension elicited similar beneficial effects.

We also found that sympathetic activation occurred in pulmonary hypertension and suggest the usefulness of cardiac sympathetic imaging in patients with pulmonary arterial hypertension.

研究分野：神経体液性因子による循環調節機序解明及び治療法の開発

キーワード：循環器・高血圧 生理活性 生理学 薬剤反応性 神経科学

## 1. 研究開始当初の背景

肺高血圧症は、肺血管抵抗増加から進行性右心不全を生じる予後不良の難病である。本疾患の要因として、①肺血管過収縮②肺血管リモデリング③微小血栓により肺小血管の狭小化がおこることで肺血管抵抗が生じることがあげられるが、いわゆる全身性の高血圧症や左心不全と異なり、自律神経異常を主眼に置いた研究はほとんどなく、故に治療に結びつけることができていない。研究開始当初のみならず現時点でも、肺血管病変における腫瘍的な変化を主体とする機序が推察・研究されてきているが血行動態・神経体液性因子の関与について着目した研究がなされていない。また、ヒト肺高血圧症に類似した疾患モデルがなかったことも研究が進んでいない要因である。分担研究者の阿部らが開発したモデルはヒト肺高血圧症に類似した血行動態と病理組織臓(求心性内膜過形成、plexiform 病変)を経時的に再現するモデルとして注目され(Abe K et al. Circulation 2010)、本研究での使用することが可能な環境を整えた。また、主任研究者である廣岡は分担研究者である岸とともに血圧調節、心不全における自律神経、体液性因子による循環器疾患の病態解明に関する研究成果を継続して積み上げており(Kishi T, Hirooka Y, et al. Circulation 2004, Hypertension 2010, Hirooka Y et al. American Journal of Physiology 2011 等)、本研究の着想に至った。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、自律神経系異常(交感神経活性化や副交感神経活性低下)あるいはそこに結びつくエンドセリンなどの体液性因子が肺高血圧における右心不全を生じる過程に如何に関わっているかを明らかにすることである。さらに、その異常を交感神経活性化との関連で診断する方法から制御による治療法の開発を目指す。

## 3. 研究の方法

肺高血圧モデル動物において、神経体液性因子の活性化による破綻が生じる時期や肺高血圧症と右心不全の進展への関与について検討する。肺高血圧モデルとして以下の2種類のモデルを用いた。

- A. 血管内皮増殖因子(VEGF)受容体拮抗薬を投与し低酸素負荷を3週間行い、正常酸素状態に戻し5週間観察するモデル(このモデルは分担研究者である阿部らが作成・開発したモデル)
- B. 肺高血圧の実験によく使用されるモノクロタリンを使用したモデル
  - (1) まず、前者のモデルラットでカテーテルや心エコーによる血行動態(肺動脈圧、右室圧、全身血圧)、心機能を測定した。また、尿中ノルエピネフリン濃度測定による交感神経活性評価を行った。
  - (2) エンドセリン受容体拮抗薬は実臨床で

も使用されているが、副作用から使用が困難な症例も多い。また、通常の高血圧症では有効性が示されていない。エンドセリンは自律神経活動を変化させることも我々は以前報告している。従って、強力な新規エンドセリン受容体拮抗薬の効果を肺高血圧の進行や肺血管病変形成について検討した。

- (3) 肺血管収縮においてトロンビン受容体を介する刺激が肺血管に特異的に生じて肺高血圧進行につながっているかどうかをモノクロタリン誘発性肺高血圧ラットで検討した。
- (4) 片側の肺動脈を縮めて肺血流量を減らしその血流から受ける負荷を減ずることによって血行動態的減圧を行い、反対側の肺血管病変と比較することによって肺高血圧に伴う病理学的変化が生じるかについて検討した。
- (5) 肺高血圧症患者における心臓交感神経イメージングの有用性について検討した。

## 4. 研究成果

- (1) VEGF 受容体拮抗薬投与に低酸素負荷を行った肺高血圧モデルラットでは肺動脈圧、右室圧の上昇に加えて、交感神経活動の指標としての尿中ノルエピネフリン排泄量の経時的変化が生じた。病理学的には病態の進展とともに肺動脈の過収縮・リモデリングや血栓形成、そしてplexiform 病変が認められた。中枢性交感神経抑制の脳室内投与は交感神経出力を抑制し、肺動脈圧を低下させたが、過度な抑制は生存率に影響を与えることがわかった。
- (2) 強力な新規エンドセリン受容体拮抗薬(macitentan)はVEGF受容体拮抗薬に低酸素負荷を行った重症肺高血圧モデルラットの肺高血圧進行抑制・改善、肺血管病変の進展を抑制することを見出した。
- (3) 肺血管収縮におけるトロンビン受容体を介する刺激が肺血管に特異的に生じて肺高血圧進行につながっていることをモノクロタリン誘発性肺高血圧ラットで観察した。その受容体拮抗薬の投与によって肺高血圧予防効果、治療的改善効果が認められた。
- (4) 片側肺動脈圧減負荷は反対側の肺血管で肺高血圧に伴って生じる病理学的変化を著明に改善した。血行動態的な負担を軽減することによって肺血管病変の進行を抑制することがきることを示唆する重要な知見である。
- (5) 肺高血圧症患者における心臓交感神経イメージングが肺高血圧症患者の右心室交感神経活性化を示すことを見出し、重症度評価として有用であることを提唱した。

以上の成果は、肺高血圧症における自律神経系、体液性因子を介する機序がその受容体の肺血管における特殊性とともに重要であり、肺血管における血行動態を介する因子を変化させることが病態の進行を遅らせること、あるいは改善させる可能性を示唆する。また、右心不全を合併すると交感神経活性化が顕著となることから、新たな診断法・治療法の開発が期待される。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

- (1) 阿部 弘太郎、岸 拓弥、廣岡 良隆、砂川 賢二：特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症に対してボセンタンが奏効した 1 例. *Modern Physician* 32: 44-46, 2012. (査読無)  
URL:[http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ae2mp\\_hya/2012/0032s2/011&name=0044-0046j&UserID=133.5.58.118](http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ae2mp_hya/2012/0032s2/011&name=0044-0046j&UserID=133.5.58.118)
- (2) 阿部 弘太郎：新しい肺高血圧症動物モデル. *医学のあゆみ* 240: 24-30, 2012. (査読無)  
URL:[http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=aa7ay\\_uma/2012/024001/004&name=0024-0030j&UserID=133.5.58.118](http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=aa7ay_uma/2012/024001/004&name=0024-0030j&UserID=133.5.58.118)
- (3) 阿部 弘太郎、廣岡 良隆、砂川 賢二、江頭 健輔：Small-vessel disease と肺高血圧症. *循環器内科* 71: 119-124, 2012. (査読無)  
URL:<http://www.kahyo.com/item/J201202-712>
- (4) Abe K. Do Electrocardiography Scores Predict the Presence of Right Ventricular Dysfunction in Patients with Pulmonary Hypertension? *Internal Medicine* 51: 2261-2262, 2012. (査読無)  
DOI:10.2169/internalmedicine.51.8297
- (5) 阿部 弘太郎：新しい肺高血圧症実験モデルからの知見. *Cardiac Practice* 24: 21-24, 2013. (査読無)  
URL:<http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ailcarrpd/2013/002401/003&name=0021-0024j&UserID=133.5.58.118>
- (6) 阿部 弘太郎、廣岡 良隆、砂川 賢二：特発性肺動脈性肺高血圧症はどんな病気. *Heart View* 17: 708-713, 2013. (査読無)  
URL:<http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ap4heard/2013/001707/004&name=0708-0713j&UserID=133.5.58.118>
- (7) 阿部 弘太郎、廣岡 良隆、砂川 賢二：肺高血圧症の成因. *呼吸と循環* 61: 1097-1103, 2013. (査読無)  
URL:<https://www.igaku-shoin.co.jp/j>

ournalDetail.do?journal=35027

- (8) 阿部 弘太郎、廣岡 良隆、砂川 賢二：チロシンキナーゼ阻害薬の肺高血圧症治療薬としての展望. *循環器内科* 74: 615-619, 2013. (査読無)  
URL:<http://www.kahyo.com/item/J201312-746>
- (9) Kunita-Takenezawa M, Abe K, Hirooka Y, Oka M, Sunagawa K. Novel dual endothelin receptor antagonist macitentan reverses severe pulmonary arterial hypertension in rats. *J Cardiovascular Pharmacology* 64: 473-480, 2014. (査読有)  
DOI:10.1097/FJC.000000000000141
- (10) 阿部 弘太郎、廣岡 良隆、砂川 賢二：今後期待される肺高血圧症の治療薬の展望. *呼吸器内科* 26: 300-304, 2014. (査読無)  
URL:<http://www.kahyo.com/brand/b-K0201410-264>
- (11) Hosokawa K, Abe K, Oi K, Mukai Y, Hirooka Y, Sunagawa K. Negative acute hemodynamic response to balloon pulmonary angioplasty does not predicate the long-term outcome in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology* 188: 81-83, 2015. (査読有)  
DOI:10.1016/j.ijcard.2015.04.025

[学会発表] (計 21 件)

- (1) 阿部 弘太郎、廣岡 良隆、砂川 賢二：Cardiac sympathetic activity evaluated by 123-MIBG myocardial scintigraphy in patients with right ventricular dysfunction associated with pulmonary arterial hypertension. *American Thoracic Society International Conference 2012*. 2012 年 5 月 20 日、Moscone Center (San Francisco, USA)
- (2) 阿部 弘太郎、廣岡 良隆、砂川 賢二：Iodine-123-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィを用いた肺動脈性肺高血圧患者の右室の交感神経活動の評価. 第 33 回日本循環制御医学会総会. 2012 年 6 月 2 日、自治医科大学地域医療情報研修センター (栃木県下野市)
- (3) 阿部 弘太郎、廣岡 良隆、砂川 賢二：心臓MRIによる三尖弁輪収縮期移動距離 (TAPSE) は肺高血圧症患者の右心機能評価に有用である. 第 60 回日本心臓病学会学術集会. 2012 年 9 月 15 日、ホテル日航金沢 (石川県金沢市)
- (4) 阿部 弘太郎、廣岡 良隆、砂川 賢二：Vasoconstriction is an important

- therapeutic target in severe pulmonary arterial hypertension. 第 77 回日本循環器学会学術集会. 2013 年 3 月 15 日、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
- (5) 國田 睦、阿部 弘太郎、廣岡 良隆、砂川 賢二: A new endothelin receptor antagonist macitentan is a potent vasodilator in pulmonary arteries in rats with severe pulmonary hypertension. 第 77 回日本循環器学会学術集会. 2013 年 3 月 15 日、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
- (6) Kuwabara Y, Abe K, Hirano M, Hirooka Y, Hirano K, Sunagawa K. Chronic administration of protease-activated receptor 1 (PAR-1) antagonist attenuated monocrotalin-induced pulmonary hypertension in rats. 第 77 回日本循環器学会学術集会. 2013 年 3 月 17 日、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
- (7) 河原 吾郎、阿部 弘太郎、廣岡 良隆、砂川 賢二: 希少疾患である肺高血圧症の教育活動により心エコー技師への肺高血圧症に対する評価意識が高まる. 第 77 回日本循環器学会学術集会. 2013 年 3 月 17 日、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
- (8) Abe K, Kunita M, Hirooka Y, Kuwabara Y, Hirano K, Sunagawa K. Long-term treatment with novel endothelin receptor antagonist macitentan markedly attenuated severe pulmonary hypertension with angioproliferative occlusive lesions in rats. American Thoracic Society International Conference 2013. 2013 年 5 月 21 日、Pennsylvania Convention Center (Philadelphia, USA)
- (9) 國田 睦、阿部 弘太郎、廣岡 良隆、砂川 賢二: 新しいエンドセリン受容体拮抗薬、マシテンタンの慢性投与は肺高血圧モデルラットの病変進行を抑制する. 第 61 回日本心臓病学会学術集会. 2013 年 9 月 21 日、ホテル日航熊本 (熊本県熊本市)
- (10) Kunita M, Abe K, Hirooka Y, Kuwabara Y, Hirano K, Sunagawa K. A novel endothelin receptor antagonist, macitentan markedly improved severe pulmonary arterial hypertension in rats by a near complete blockade of endothelin receptors. Scientific Meeting of the American Heart Association 2013. 2013 年 11 月 17 日、Dallas Convention Center (Dallas, USA)
- (11) Kuwabara Y, Abe K, Hirooka Y, Sunagawa K, Hirano K. Crucial Role of Proteinase-Activated Receptor 1 in the Development of Monocrotaline Induced Pulmonary Arterial Hypertension in Rats. Scientific Meeting of the American Heart Association 2013. 2013 年 11 月 18 日、Dallas Convention Center (Dallas, USA)
- (12) Kuwabara Y, Abe K, Hirano M, Hirooka Y, Hirano K, Sunagawa K. Preventive effects of thrombin receptor antagonist on hemodynamic parameters and histological findings in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. 第 78 回日本循環器学会学術集会. 2014 年 3 月 21 日、東京国際フォーラム (東京都千代田区)
- (13) Abe K, Nagao K, Hirooka Y, Sunagawa K. RV sympathetic dysfunction parallels RV performance in patients with pulmonary arterial hypertension. 第 78 回日本循環器学会学術集会. 2014 年 3 月 22 日、東京国際フォーラム (東京都千代田区)
- (14) Abe K, Oka M, Shinoda M, Kuwabara Y, McMurtry IF, Hirooka Y, Sunagawa K. Left unilateral pulmonary artery banding prevents the development of plexogenic arteriopathy in rats with severe pulmonary arterial hypertension. 第 78 回日本循環器学会学術集会. 2014 年 3 月 23 日、東京国際フォーラム (東京都千代田区)
- (15) 阿部 弘太郎、廣岡 良隆、砂川 賢二: 肺高血圧症における右心交感神経活動障害は、右心機能障害に比例する. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会. 2014 年 4 月 26 日、リーガロイヤルホテル大阪 (大阪府大阪市)
- (16) Abe K, Shinoda M, Kuwabara Y, McMurtry IF, Hirooka Y, Sunagawa K, Oka M. Occlusive vascular remodeling is a consequence of hemodynamic stress in rats with severe pulmonary arterial hypertension. American Thoracic Society International Conference 2014. 2014 年 5 月 21 日、San Diego Convention Center (San Diego, USA)
- (17) 桑原 志実、阿部 弘太郎、平野 真弓、廣岡 良隆、平野 勝也、砂川 賢二: トロンピン受容体拮抗薬はモノクロタリンによる肺高血圧の誘発を抑制する. 第 35 回日本循環制御医学会総会. 2014 年 7 月 4 日、九州大学医学部百年講堂 (福岡市東区)
- (18) 阿部 弘太郎、長尾 充展、廣岡 良隆、砂川 賢二: 心臓交感神経シンチグラフィを用いた肺高血圧症の非侵襲的な重症度評価の確立. 第 62 回日本心臓病学会学術集会. 2014 年 9 月 28 日、仙台市民会館 (宮城県仙台市)
- (19) 桑原 志実、阿部 弘太郎、平野 真弓、

廣岡 良隆、平野 勝也、砂川 賢二：肺高血圧症におけるトロンビン受容体 PAR1 の肺動脈収縮作用の亢進. 第 2 回日本肺高血圧学会・第 3 回日本肺循環学会合同学術集会. 2014 年 10 月 4 日、大手町サンケイプラザ（東京都千代田区）

- (20) Kuwabara Y, Abe K, Hirano M, Hirooka Y, Hirano K, Sunagawa K. Inhibition of increased thrombin receptor activity attenuated monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. Scientific Session of the American Heart Association 2014. 2014 年 11 月 17 日、McCormick Place (Chicago, USA)
- (21) 桑原 志実、阿部 弘太郎、平野 真弓、廣岡 良隆、砂川 賢二、平野 勝也：トロンビン受容体の機能亢進がモノクロタリン誘発性肺高血圧症の病態形成に重要な役割を果たす. 第 44 回日本心臓血管作動物質学会. 2015 年 2 月 6 日、高松センタービル（香川県高松市）

〔図書〕（計 2 件）

- (1) 阿部 弘太郎：シリーズ：肺高血圧症の診断 Pitfall No. 3, 2012.
- (2) 阿部 弘太郎、田村 雄一、田邊 信宏：肺高血圧症ニースガイドライン 2013 版（日本呼吸器学会）.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/cardiol/>

## 6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
廣岡 良隆 (HIROOKA, Yoshitaka)  
九州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授  
研究者番号：90284497
- (2) 研究分担者  
阿部 弘太郎 (ABE, Kohtaro)  
九州大学・医学(系)研究科(研究院)・助教  
研究者番号：20588107  
岸 拓弥 (KISHI, Takuya)  
九州大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授  
研究者番号：70423514
- (3) 連携研究者  
なし