

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461146

研究課題名(和文) 肺高血圧症の閉塞性血管病変形成と維持における血行動態ストレスの役割解明

研究課題名(英文) The Role of Hemodynamic Stress in the Development/Maintenance of Occlusive Vascular Lesions in Severe Pulmonary Hypertension

研究代表者

阿部 弘太郎 (Abe, Kohtaro)

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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：肺高血圧症では、新生内膜やplexiform lesionといった閉塞性増殖病変が進行する。本研究では、病変進展・維持における血行動態ストレスの役割を検討した。われわれは、ヒト肺高血圧に特徴的な閉塞性増殖病変と重症の肺高血圧症を経時的に再現する疾患モデル(Su/Hx/Nxモデル)に対し、左肺動脈縮窄による血行動態ストレスを軽減することで、閉塞性病変の進展・維持における血行動態ストレスの役割を検証した。結果としては、血行動態ストレスを軽減した左肺では、完成していた炎症と閉塞性血管病変の退縮を認め、血行動態ストレスが肺高血圧に特徴的な閉塞性病変の根源的な機序であることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：An important pathogenic mechanism in the development of idiopathic pulmonary arterial hypertension is hypothesized to be a cancer-like cellular proliferation independent of hemodynamics. However, because the vascular lesions are inseparably coupled with hemodynamic stress, the fate of the lesions is unknown when hemodynamic stress is eliminated. Our results indicate that hemodynamic stress is prerequisite to the development and progression of occlusive neointimal lesions in this rat model of severe pulmonary hypertension. We conclude that perivascular inflammation and occlusive neointimal arteriopathy are driven by hemodynamic stress.

研究分野：肺高血圧症

キーワード：肺高血圧症 閉塞性病変 炎症

1. 研究開始当初の背景

- (1) 肺動脈性肺高血圧症 (PAH: pulmonary arterial hypertension) は、進行性かつ極めて予後不良の疾患群である。進行した PAH では、新生内膜や plexiform lesion といった閉塞性病変が進行し、薬剤の反応性は乏しい。これらの閉塞性病変には、悪性腫瘍に特徴的な単クローン性の血管内皮細胞増殖が認めることから、閉塞性病変進展の主たる病態は圧やずり応用といった血行動態ストレスに無関係な腫瘍性増殖であるという考え方が広く受け入れられている (Am J Respir Crit Care Med 2008)。
- (2) 一方、進行した PAH 患者に健常肺を片肺移植したところ、遠隔期において非移植肺における新生内膜と plexiform lesion が改善したという報告がある (J Heart Lung Transplant 2001, Chest 2006)。これらの臨床例は、血行動態ストレスを減らすことで進行した閉塞性増殖病変が退縮する可能性を示唆する。
- (3) 体血管系において、血行動態ストレスの増加は、接着因子・細胞増殖因子の活性化や炎症を促進し、血管病変の進行させることが報告されている (J Clin Invest 1995)。肺循環系の疾患であるヒト PAH の閉塞性病変の進展において、接着因子・細胞増殖因子の亢進や血管周囲の炎症細胞浸潤を認めるが、血行動態ストレスの関与は明らかではない。
- (4) これまで PAH における閉塞性病変の基礎研究が少ない原因として、モノクローリンもしくは低酸素誘発性肺高血圧症など従来のモデルでは、進行した PAH の閉塞性病変である新生内膜や plexiform lesion を再現できないことが挙げられる。
- (5) 申請者は、2010 年、ヒト PAH に特徴的な閉塞性病変 (新生内膜、plexiform lesion) を含めた全ての病理像を再現する画期的な PAH 疾患モデル (SHN モデル) を報告した (Circulation 2010, Am J Respir Cell Mol Bio 2011)。Su/Hx/Nx モデルは、100mmHg 前後の肺動脈収縮期圧とともに、従来のモデルでは再現できなかった閉塞性病変である新生内膜や plexiform lesion を段階的に示す。本モデルの開発により、PAH の閉塞性肺血管病変の研究が可能となった。

2. 研究の目的

- (1) 本研究では、申請者が報告した新生内膜・叢状病変 (plexiform lesion) などの閉塞性病変を示す疾患モデルに対し、片

肺動脈縮窄により血行動態ストレスを軽減することで、閉塞性病変の進展・維持における血行動態ストレスの積極的関与を明らかにする。

- (2) 本研究により、閉塞性病変進展・維持は「腫瘍性異常細胞の増殖による」とされてきた従来の病態生理の理解から、「血行動態ストレスが主である」という理解へとパラダイムシフトが期待される。

3. 研究の方法

ラットに VEGF 受容体拮抗薬 Sugen 5416 を単回皮下注射し、10%の低酸素チャンバーで3週間飼育する。その後、常酸素に戻し7週間飼育する (合計10週)。著明な肺高血圧と閉塞性病変が完成した5週目において左片肺動脈縮窄を行った。縮窄後、5週目に病理組織解析、炎症細胞浸潤、NFκB 活性化の評価を行った。

4. 研究成果

- (1) 肺動脈縮窄5週後、血行動態ストレスの軽減した左肺はほぼ正常肺血管構造へと退縮していた。
- (2) マクロファージを主体とした炎症細胞浸潤、IL-6 といったサイトカインの上昇、NFκB の活性化が正常レベルまで抑制された。
- (3) 本研究から、血行動態ストレスが、閉塞性増殖性血管病変の進展・維持の中心的な役割を示すことが明らかになった。本研究により、閉塞性病変進展・維持は「腫瘍性異常細胞の増殖による」とされてきた従来の病態生理の理解から、「血行動態ストレスが主である」という理解へのパラダイムシフトが起こり、PAH の根源的な治療標的は血行動態ストレスであることが示された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計14件)

- ① **Abe K**, Shinoda M., Tanaka M., Kuwabara Y., Yoshida K., Hirooka Y., McMurtry IF., Sunagawa K. Hemodynamic unloading reverses occlusive vascular lesions in severe pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res.* 111(1):16-25, 2016. (査読有)  
doi: 10.1093/cvr/cvw070.
- ② Horimoto K, **Abe K**, Ohtani K, Takahara Y, Hosokawa K, Oi K, Mukai Y, Kubo T, Matoba T, Tsutsui H. Optical Frequency Domain Imaging of Covered Stent-Graft for Pulmonary Artery Pseudoaneurysm after Balloon Pulmonary Angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv.* 9(21):2255-6, 2016. (査読有)  
doi: 10.1016/j.jcin.2016.08.022.
- ③ Miyake R., Fujino T., **Abe K**, Hosokawa K., Ohtani K., Morisaki H., Yamada O., Higo

- T., Ide T. Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Successfully Treated with Sildenafil. *Int J Cardiol.* 214:275-6, 2016. (査読有)  
doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.211.
- ④ Yamasaki Y, Nagao M, **Abe K**, Hosokawa K, Kawanami S, Kamitani T, Yamanouchi T, Horimoto K, Yabuuchi H, Honda H. Balloon pulmonary angioplasty improves interventricular dyssynchrony in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a cardiac MR imaging study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 33(2):229-239, 2016. (査読有)  
doi: 10.1007/s10554-016-0985-y
- ⑤ Hosokawa K., **Abe K**, Oi K., Mukai Y., Hirooka Y., Sunagawa K. Balloon pulmonary angioplasty-related complications and therapeutic strategy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 197:224-226, 2015. (査読有)  
doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.075.
- ⑥ Kodama Y, **Abe K**, Hosokawa K, Ohtani K, Nagao M, Hirooka Y, Sunagawa K. Reversal of diffuse patchy pattern in lung perfusion scan in a case of severe pulmonary arterial hypertension. *Heart Lung.* 44(5):451-2, 2015. (査読有)  
doi: 10.1016/j.hrtlng.2015.06.005.
- ⑦ 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. *Int J Cardiol.* 188:81-3, 2015. (査読有)  
doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.025.
- ⑧ Nagao M, Yamasaki Y, Yonezawa M, Matsuo Y, Kamitani T, Yamamura K, Sakamoto I, **Abe K**, Kawanami S, Honda H. Interventricular Dyssynchrony Using Tagging Magnetic Resonance Imaging Predicts Right Ventricular Dysfunction in Adult Congenital Heart Disease. *Congenit Heart Dis.* 10(3):271-80, 2015. (査読有)  
doi: 10.1111/chd.12217.
- ⑨ Nagao M, Baba S, Yonezawa M, Yamasaki Y, Kamitani T, Isoda T, Kawanami S, Maruoka Y, Kitamura Y, **Abe K**, Higo T, Sunagawa K, Honda H. Prediction of adverse cardiac events in dilated cardiomyopathy using cardiac T2\* MRI and MIBG scintigraphy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 31(2):399-407, 2015. (査読有)  
doi: 10.1007/s10554-014-0562-1.
- ⑩ McLendon JM, Joshi SR, Sparks J, Matar M, Fewell JG, **Abe K**, Oka M, McMurtry IF, Gerthoffer WT. Lipid nanoparticle delivery of a microRNA-145 inhibitor improves experimental pulmonary hypertension. *J Control Release.* 13:210:67-75, 2015. (査読有)  
doi: 10.1016/j.jconrel.2015.05.261.
- ⑪ Kunita-Takanezawa M, **Abe K**, Hirooka Y., Kuwabara Y, Hirano K, Oka M, Sunagawa K. Novel Dual Endothelin Receptor Antagonist Macitentan Reverses Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 64(5):473-80, 2014. (査読有)  
doi: 10.1097/FJC.000000000000141.
- ⑫ Toba M, Alzoubi A, O' Neill K, **Abe K**, Urakami T, Komatsu M, Järvinen TAH, Mann D, Ruoslahti E, McMurtry IF, Oka M. A novel strategy to selectively enhance pulmonary drug efficacy in pulmonary arterial hypertension. *Am J Pathol.* 184(2):369-75, 2014. (査読有)  
doi: 10.1016/j.ajpath.2013.10.008.
- ⑬ Toba M, Alzoubi A, O' Neill K, **Abe K**, Gairhe S, Matsumoto Y, Oshima K, Oka M, McMurtry IF. Temporal hemodynamic and histological progress in Sugen5416/hypoxia/normoxia-exposed pulmonary arterial hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 15:306(2):H243-50, 2014. (査読有)  
doi: 10.1152/ajpheart.00728.2013.
- ⑭ Nagao M, Matsuo Y, Kamitani T, Yonezawa M, Yamasaki Y, Kawanami S, **Abe K**, Mukai Y, Higo T, Yabuuchi H, Takemura A, Yoshiura T, Sunagawa K, Honda H. Quantification of myocardial iron deficiency in nonischemic heart failure by cardiac t2\* magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol.* 15:113(6):1024-30, 2014. (査読有)  
doi:10.1016/j.amjcard.2013.11.061.
- [学会発表] (計 8 件)
- ① **Abe K**. (Symposium) Hemodynamic Unloading Reverses Occlusive Vascular Lesions in Severe PAH by inhibiting perivascular inflammation. 第 81 回日本循環器学会総会、平成 29 年 3 月 18 日、石川
- ② **阿部 弘太郎** (学会奨励賞受賞講演) 新規 PAH モデルにおける閉塞性肺血管病変進展・維持に関する研究 第 1 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会、平成 28 年 10 月 1 日、東京
- ③ **Abe K**. Hemodynamic Unloading Rapidly Reverses Perivascular Inflammation in

a Rat Model of PAH. 2016 American Thoracic Society International Conference, May 13-18, 2016, San Francisco, CA, USA.

- ④ **阿部 弘太郎** (シンポジウム) PAHに特徴的な閉塞性病変の進展機序：第 56 回日本呼吸器学会学術講演会、平成 28 年 4 月 8 日、京都
- ⑤ **Abe K.** (Plenary) Hemodynamic Unloading Reverses Occlusive Vascular Lesions in Severe Pulmonary Arterial Hypertension. 第 80 回日本循環器学会総会、平成 28 年 3 月 20 日、仙台
- ⑥ **阿部 弘太郎** (シンポジウム) 重症 PAH の閉塞性血管病変増悪における血行動態ストレスの役割第 4 回日本肺循環学会／第 3 回日本肺高血圧学会合同学術集会、平成 27 年 10 月 34 日、東京
- ⑦ **Abe K.** Hemodynamic Stress is Essential to the Development and Maintenance of Occlusive Vascular Lesions in a Rat Model of Severe PAH. 2015, American Thoracic Society International Conference, May 20, 2015, Colorado, Denver USA.
- ⑧ **Abe K.** (Symposium) Hemodynamic Stress is Essential to the Development and Maintenance of Occlusive Vascular Lesions in Severe PAH.、第 79 回日本循環器学会総会 2015 年 4 月 24-26 日、大阪

[図書] (計 15 件)

- ① **阿部 弘太郎**：はじめのはじめの肺高血圧症, Heart nursing 3 月号, Vol. 30, p. 228-241, 2017.
- ② **阿部 弘太郎**：肺高血圧症, ガイドライン外来診療 2017、p. 383-388, 2017.
- ③ **阿部 弘太郎**：肺高血圧症, ガイドライン外来診療 2016、p. 383-388, 2016.
- ④ **阿部 弘太郎**：肺高血圧症動物モデルからの知見, 臨床雑誌内科 117 巻 3 号、p. 479-483, 2016.
- ⑤ **阿部 弘太郎**：肺高血圧症モデル動物を用いた基礎研究の知見, 血管 38 巻 4 号、p. 145-154, 2015.
- ⑥ **阿部 弘太郎**：肺高血圧症 呼吸と循環 Vol. 63(4), p323-328, 2015.
- ⑦ **阿部 弘太郎**：肺高血圧症の肺動脈リバースリモデリングは可能か？ 肺高血圧症診療マニュアル, 2015.
- ⑧ 吉田 賢明、**阿部 弘太郎**、朔 啓太、砂川 賢二：肺高血圧症に伴う右心機能の診断 Cardiac Practice 4 月号, Vol. 26(2), P. 27-29, 2015.
- ⑨ **阿部 弘太郎**：治療薬の現状 e. 多剤併療kuni 法のエビデンス Heart View 7 月号, Vol. 17, No. 7 p90-94, 2015.

- ⑩ 田中真理子、**阿部弘太郎**：NO を介する治療 肺高血圧症のABC, P. 127-133, 2015.
- ⑪ **阿部 弘太郎**：Selected Papers 海外論文紹介, Pulmonary Hypertension Update, p. 80-82, 2015
- ⑫ **阿部 弘太郎**：早期診断・治療のための～肺高血圧症 Q&A～：今後の実用化が期待される肺高血圧症治療薬について教えてください, p. 193-196, 2015.
- ⑬ **阿部 弘太郎**：肺高血圧症診療の目指すゴール「特発性肺動脈性肺高血圧症」Pulmonary Hypertension Update, 11 月号、p. 32-39, 2015.
- ⑭ 藤野 剛雄、**阿部弘太郎**：肺高血圧症治療における分子標的薬の可能性, Medical Practice 32(12):p. 1997-2000, 2015.
- ⑮ **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治療薬の展望呼吸器内科 Vol. 26(4), p300-304, 2014.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<https://www.cardiol.med.kyushu-u.ac.jp/research/ph/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部 弘太郎 (Abe, Kohtarō)

九州大学医学付属病院 循環内科・助教  
研究者番号：20588107

(2) 研究協力者

特になし