

「中山人間科学振興財団活動報告書 2017」 「ヒトとキカイの共進化」

平成 29 年度国際交流助成(海外渡航)

研究テーマ：肺動脈性肺高血圧症に対する左右心室連関の改善を目指した新規
治療法の開発

赤澤陽平 (Clinical research fellow)

所属：信州大学医学部小児医学教室

留学先：Department of Cardiology, Hospital for Sick Children (Canada)

〔背景と研究目的〕

肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary Arterial Hypertension, 以下 PAH) の生命予後は未だ不良である。PAH に伴う心室 remodeling と心不全の発症は予後に強い影響を及ぼす。PAH では (1) 心室中隔を介して高圧の右心室が左心室を圧排すること、(2) PAH による圧負荷に伴い右室の収縮・拡張期時相の変化 (右室収縮期時間の延長と拡張期時間の短縮) により本来の効率の良い右室-左室連関が破綻する。これらの結果、両心室の wall stress の増大、心室繊維化、remodeling が生じ、両心室の収縮・拡張能が低下する可能性がある。しかし、PAH の圧負荷による mechanical stress がどのような分子生物学的 signaling と関連 (mechanotransduction) し、心筋繊維化などの remodeling を生じうるかは十分に明らかではない (1)。また、PAH に伴う右室-左室連関の悪化は、心拍数依存的に増悪し、その結果として PAH の心筋組織においては、両心室ともに TGF β 、CTGF、endothelin-1 などの上昇を介した心筋線維化が進行する。しかし、 β 受容体遮断薬である Carvedilol を投与すると、肺高血圧による圧負荷が持続していても、両心室機能が改善し、かつ心筋線維化の増悪をきたすことなく、運動耐容能、生存率が改善する可能性が報告されている (2)。

本研究では、PAH による右心不全の分子メカニズムの解明及び右室圧負荷 Ivabradine による心拍数低下 (Heart rate reducing, HRR) 作用の両心室機能、右室-左室連関への効果を検証する。

〔研究の方法〕

(1) Cyclic stretching による stress が心筋 fibroblast に与える影響の検討
rat の左室、右室から cardiac fibroblast を別々に分離培養し、mechanical stretch を 24 時間持続して負荷する実験系を用い、mechanical stretch 後、既知の線維化 signal (TGF β 、CTGF、endothelin-1) を Western blotting 法により評価を行っている。現在は、右室繊維化に関連する新たな分子の同定とそのメカニズムを検討している。

(2) in vivo : 右室圧負荷モデルを用いた HRR の心室連関に対する効果の検討
PAH rat モデル (Sugen5416 投与+Hypoxia model) を作成後、1) Sham control 無治療群、2) PAH control 無治療群、3) PAH + Carvedilol、4) PAH + Ivabradine に無作為に割付ける。評価項目は、心臓カテーテルによる血行動態、心臓超音波法による両心室収縮・拡張能、摘出した心室筋における心筋線維化

signal (TGF β 、CTGF、endothelin-1) の Western blotting 法による定量、両心室組織の collagen 沈着の定量を行う予定である。

〔現在の研究の状況と今後の展望〕

これまでの留学期間中に上記の in vitro 及び in vivo 実験ともに実験系はほぼ確立し、PAH の mechanotransduction に関連する新たな分子 mechanism の解明について現在検討を進めている。

現在、PAH 治療は有効なものが少なく、特に小児 PAH の生命予後は極めて不良である。Ivabradine は左心不全に対しすでに臨床応用されており、本研究で PAH に対する HRR 作用の効果が証明されれば、早期に臨床応用可能であり、PAH の新たな治療法となりうる。

現在、留学期間は継続中であり、本研究も現在進行中であるため記載内容は研究の進捗状況にとどまる。今後の留学期間においてさらに研究を進展させ、有意義な研究成果を残せるよう努めていきたい。

〔謝辞〕

今回の留学に際しまして、ご支援をいただきました中山人間科学振興財団様に深く御礼申し上げます。留学を通して得た経験を活かし、今後日本の小児循環器分野の発展に貢献する所存です。

〔参考文献〕

- (1) Sun M, Ishii R, Okumura K, Krauszman A, Breitling S, Gomez O, Hinek A, Boo S, Hinz B, Connelly KA, Kuebler WM, Friedberg MK. Experimental Right Ventricular Hypertension Induces Regional β 1-Integrin-Mediated Transduction of Hypertrophic and Profibrotic Right and Left Ventricular Signaling. J Am Heart Assoc 2018 29;7.
- (2) Okumura K, Kato H, Honjo O, Breitling S, Kuebler WM, Sun M, Friedberg MK. Carvedilol improves biventricular fibrosis and function in experimental pulmonary hypertension. J Mol Med (Berl) 2015;93:663-74.