

解禁時間（ラジオ・テレビ・WEB）：2021年3月19日（金）午後7時（日本時間）
（新聞）：2021年3月20日（土）付 朝刊

Press Release



神戸薬科大学

Kobe Pharmaceutical University

No.KPUnews202009

2021年3月18日

各報道機関 御中

肺高血圧症の新しい病態メカニズムの発見

～ 心臓と肺を繋ぐ大切な血管 敵は己に潜んでいた ～

肺高血圧症は心臓から肺に血液を送り込む肺動脈が狭くなったり、閉塞したりする結果肺動脈の血圧が高くなり、血液の酸素化が不十分になったり、末期には心不全を来して死に至る難治性の疾患です。比較的稀な疾患ですが、世界的に患者数が増加しており、我が国では最近10年間で患者数が3倍以上に増加しています。治療戦略の改善によって、最近の治療効果は向上してきていますが、治療に抵抗性を示す患者さんの生命予後は極めて不良であり、新たな治療法の開発が世界中で望まれています。

今回私達は肺の微小血管の内層を覆う血管内皮細胞がインヒビン β -A (INHBA) という物質を合成しており、このINHBAが過剰に合成されると自らに作用して血管内皮細胞の機能が障害され、肺高血圧症が発症・進展することを発見しました。肺高血圧症患者さんの肺から単離してきた血管内皮細胞は実際にINHBAを過剰に合成しており、また血管内皮細胞においてINHBAを過剰発現させた遺伝子改変マウスでは肺高血圧が増悪する一方、血管内皮細胞特異的にINHBAを欠損させた遺伝子改変マウスでは肺高血圧を発症しにくくなることを明らかとしました。この論文がNature Communicationsの3月19日号電子版に掲載されますので、報告いたします。

今回の発見は、肺動脈の血管自体が自身の機能を障害する物質を過剰に合成することが肺高血圧症発症を引き起こすことを明らかとした画期的な成果です。将来的には、INHBAの働きを阻害する新しい治療薬の開発につながる人が多いに期待されます。

<研究に関する問い合わせ>

京都府立医科大学
長寿・地域疫学講座（循環器内科）教授
神戸薬科大学 臨床薬学研究室 客員教授
担当者名 池田 宏二
TEL：075-251-5511（医局直通）
E-mail：ikedak@koto.kpu-m.ac.jp

<報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学
企画・広報課
〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1
TEL：078-441-7505 FAX：078-414-8081
E-mail：kikaku@kobepharma-u.ac.jp
URL：https://www.kobepharma-u.ac.jp

【発表者】

京都府立医科大学／長寿・地域疫学講座（循環器内科） 教授

神戸薬科大学／臨床薬学研究室 客員教授

池田 宏二

神戸薬科大学／臨床薬学研究室 教授

江本 憲昭

【研究成果のポイント】

- 肺の血管内皮細胞が INHBA を過剰に合成すると血管内皮細胞の機能が障害され、肺高血圧症を発症しやすくなることを世界で初めて明らかとしました。
- 肺高血圧症患者の肺から単離した血管内皮細胞は健常対照者の肺から単離した内皮細胞に比べて非常に多くの INHBA を合成していることがわかりました。
- 血管内皮細胞において INHBA を過剰発現させた遺伝子改変マウスでは肺高血圧が増悪する一方、血管内皮細胞だけで特異的に INHBA を欠損させたマウスでは肺高血圧症を発症しにくくなりました。
- 血管内皮細胞表面に発現する BMPR-II 受容体は内皮機能を正常に維持して肺高血圧症の発症を予防するのに極めて重要な役割を果たしています。INHBA は血管内皮細胞表面の BMPR-II 受容体に結合し、INHBA と結合した BMPR-II は細胞内に引き込まれた後、リソソームに運搬され分解されてしまうことがわかりました。

【研究の背景】

全身を巡った血液は静脈を通過して心臓に戻ってきます。心臓は右心室から肺動脈を通じて血液を肺へと送達し、肺で十分に酸素化された血液は一旦心臓に戻され、左心室から全身へ駆出されます。肺高血圧症は心臓と肺をつなぐ肺動脈が狭窄や閉塞を起こす結果、肺動脈の血圧が高くなる病気です。肺に血液が流入しにくくなる結果、血液の酸素化が不十分となり、労作時の息切れや呼吸困難が出現します。病気が進むと肺に血液を送り込む右心室の収縮力が低下して、病態が更に悪化し、最終的に死に至る難治性の病気です。肺高血圧症は比較的稀な疾患ですが、患者数は世界的に増加傾向にあり、我が国でも近年、右肩上がりに患者数が増加しています。2005年にエンドセリン受容体拮抗薬が肺高血圧症の治療薬として登場して以来、治療成績は大きく向上しましたが、治療に反応しない患者さんの生命予後は現在でも非常に悪く、その10年生存率は3割程度（～70%の患者さんが10年以内に死亡する）との報告もあります。従って、これまでになかった新しい作用機序を有する新規治療薬の開発が世界中で望まれています。

【研究の内容】

肺高血圧症では心臓と肺をつなぐ肺動脈が狭窄や閉塞など病的な形態・構造変化（リモデリング）を来す結果、肺動脈圧が異常に高くなります。この肺動脈の病的リモデリングは末梢の小さな動脈の筋性化（用語解説 1）や消失から始まり、病気が進行すると更に大きな血管の病的リモデリングが出現します。そこで私たちは肺微小血管の機能調節の不具合が肺高血圧症発症の引き金になるのではないかと考えました。肺微小血管特有の機能調節機構を明らかとするために、私たちは肺微小血管を構成する内皮細胞だけで高い発現を示す遺伝子の探索を行いました。その結果、肺微小血管内皮細胞はインヒビン β -A（INHBA）という遺伝子を多く発現していることを発見しました。

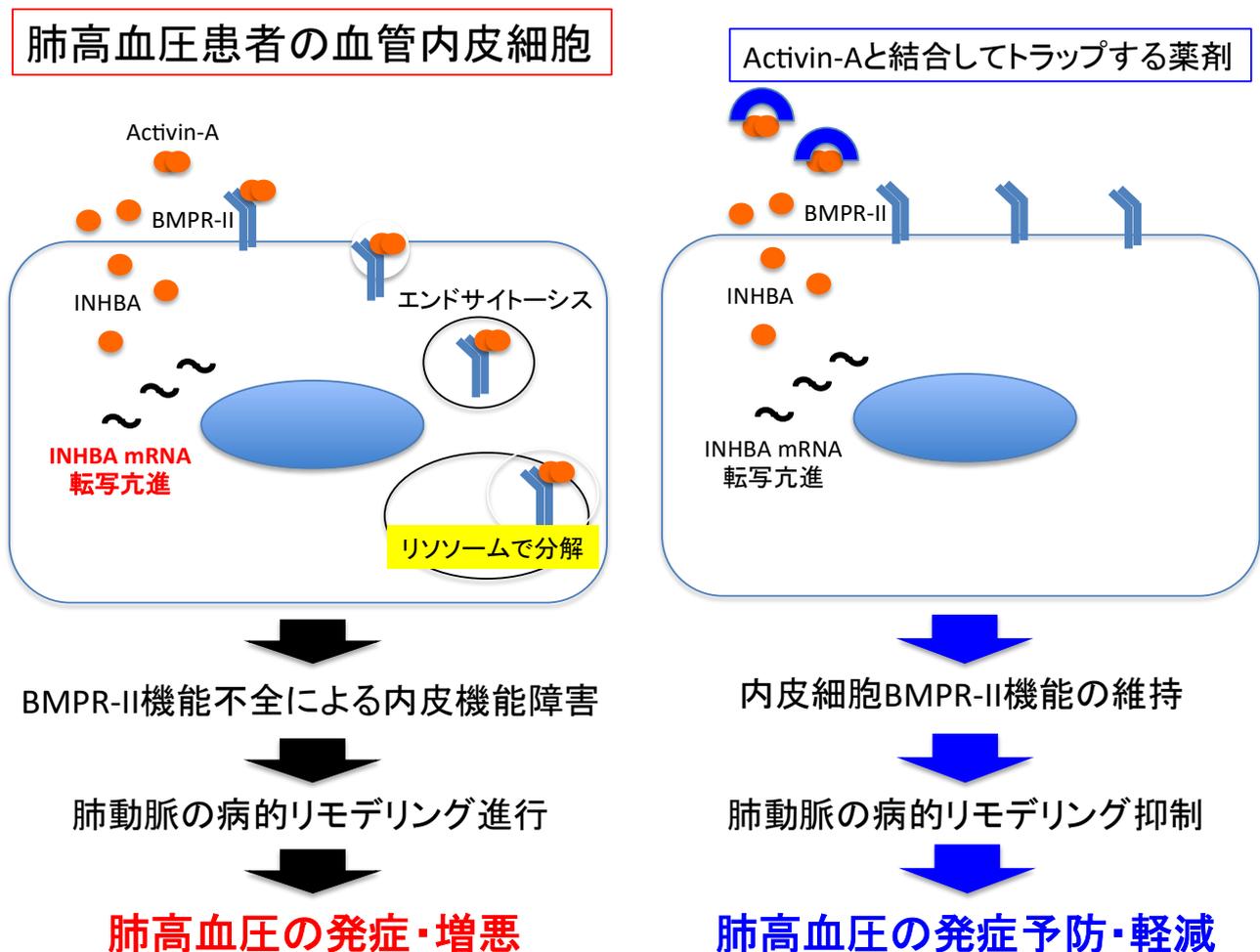
INHBA は細胞外に分泌された後に 2 量体を形成してアクチビン A となり、様々な細胞の機能を調節することが知られています。私たちはまず INHBA の血管内皮細胞に対する作用を検討し、INHBA がアクチビン A として血管内皮細胞に作用することで内皮細胞の機能を低下させることを見出しました。アクチビン A は TGF- β スーパーファミリー（用語解説 2）の一員であり、肺高血圧症の原因遺伝子として最も有名な BMPR-II（TGF- β スーパーファミリーを認識する受容体）と結合することが知られています。BMPR-II の遺伝子異常は家族性肺高血圧症患者の約 80%で認められ、更に BMPR-II の遺伝子異常を有さない肺高血圧患者においても BMPR-II の機能異常が数多く報告されています。そこでアクチビン A が血管内皮機能を障害するメカニズムとして BMPR-II に注目しました。様々な解析を行った結果、アクチビン A は血管内皮細胞表面に発現する BMPR-II に結合し、アクチビン A と結合した BMPR-II は細胞内に引き込まれた後、再利用されることなくリソソーム（用語解説 3）に運搬され、そこで分解されてしまうことがわかりました。従って、INHBA を過剰に合成する血管内皮細胞では BMPR-II の発現量が著明に減少し、BMPR-II を介した細胞調節機構が働かなくなって機能障害に陥ることが明らかとなりました。

肺高血圧症の発症・進展における血管内皮細胞由来 INHBA の機能を更に明らかとするために私たちは血管内皮細胞で INHBA を過剰に発現する Tg マウス、および血管内皮細胞だけで INHBA を欠損させた conditional KO マウスを作出しました。これらマウスを用いて低酸素暴露による肺高血圧症モデルを作成し解析した結果、血管内皮細胞で INHBA を過剰に発現する Tg マウスでは肺小動脈の病的リモデリングが増悪して肺高血圧が悪化する一方、血管内皮細胞だけで INHBA を欠損させた conditional KO マウスでは肺小動脈の病的リモデリングが軽減し肺高血圧を発症しにくくなることがわかりました。更に肺高血圧症患者さんの肺から単離した血管内皮細胞は、健常対照者の内皮細胞と比べて INHBA を過剰に発現していることを明らかとしました。

以上、肺動脈血管内皮細胞が合成する INHBA が過剰になると内皮細胞機能が障害されて肺血管の病的リモデリングが発生・進行し、肺高血圧の発症の繋がることを明らかとしました。

【考察と治療への応用】

肺高血圧症は治療戦略が改善した現在においても予後不良な難治性疾患であることに変わりはなく、これまでの治療薬とは異なる作用機序の新しい薬物の開発が世界中で望まれています。今回の研究成果から、肺血管の内皮細胞が合成する INHBA/アクチビン A の働きを阻害することで肺動脈の病的リモデリングを抑制し、肺高血圧症の発症・進展を予防できる可能性が示唆されました。実際に Sotatercept という TGF- β スーパーファミリー（アクチビン A を含む）と結合してその機能を阻害する薬物が、マウスにおいて肺高血圧症の発症・進展を阻害することが報告されており、現在 Sotatercept の肺高血圧症に対する臨床試験が進行中です。今回の研究成果は Sotatercept が肺高血圧症の発症・進展を抑制するメカニズムを科学的に明らかとした画期的な成果と言えます。一方で、Sotatercept はアクチビン A 以外の TGF- β スーパーファミリーの機能も阻害してしまうため、将来的にアクチビン A を特異的に阻害する薬物が開発できれば、より効果が高く副作用の少ない新しい肺高血圧症治療薬となることが期待されます。



【用語解説】

1. **細動脈の筋性化**：比較的大きな血管では、内層を構成する血管内皮細胞の周囲を血管の筋肉である血管平滑筋細胞が取り囲み、これら平滑筋の収縮・伸展によって血管が収縮・弛緩し、血流の調節が行われます。一方、小さな細動脈は収縮や弛緩する必要がないため、血管内皮細胞はほとんど平滑筋細胞に覆われていません。肺高血圧症の肺では小さな細動脈においても内皮細胞の周囲を血管平滑筋が取り囲む結果、末梢血管抵抗が増大して肺動脈の血圧が高くなる要因の一つとなっています。このように細動脈内皮細胞の周囲を不必要に血管平滑筋が取り囲んでしまうことを細動脈内の筋性化と言います。
2. **TGF- β スーパーファミリー**：TGF- β と構造的に類似するサイトカインの総称であり、TGF- β の他にアクチビンや BMP、GDF、ミオスタチンなどが含まれます。TGF- β スーパーファミリーは細胞の増殖や分化に影響する作用を有しており、その機能異常は癌など様々な病気の発症・進展に関わっていることが知られています。
3. **リソソーム**：リソソームは細胞内に存在する小器官です。リソソーム内部は強い酸性となっており、酸性条件下で活性を発揮する様々な加水分解酵素が存在しています。細胞内外からリソソームに取り込まれた生体分子はこれら酵素によって分解され、分解産物である糖やアミノ酸、脂質は新たな生体分子の合成に再利用されます。

【発表雑誌】

雑誌名：Nature Communications (2021年3月19日号電子版に掲載予定)

論文名：An endothelial activin A-bone morphogenetic protein receptor type 2 link is overdriven in pulmonary hypertension

【参照 URL】

Nature Communications 誌ウェブページ (<https://www.nature.com/ncomms/>)