



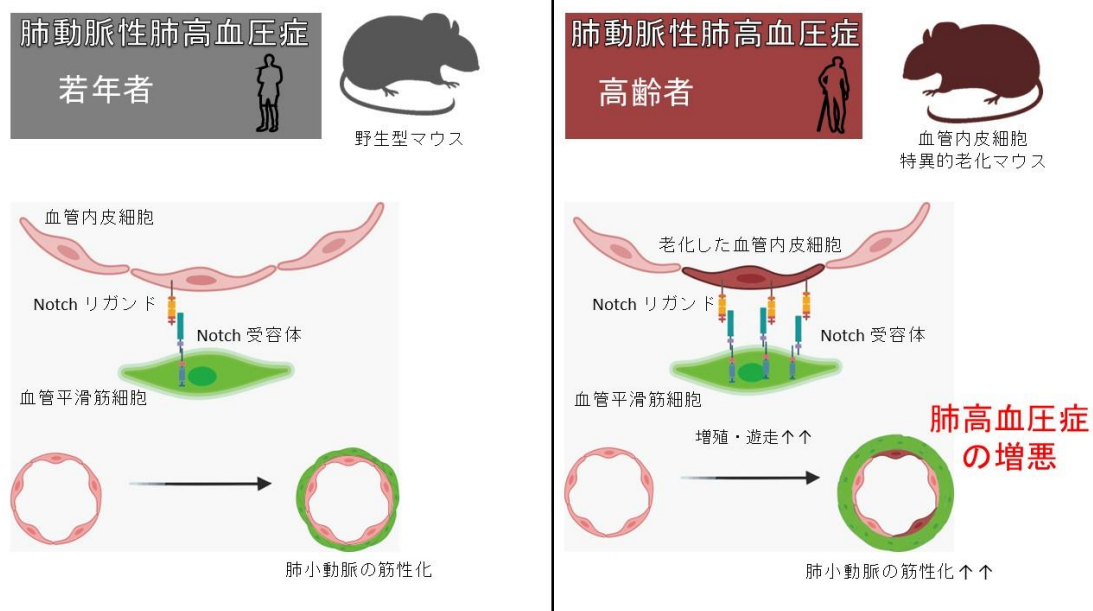
報道関係者 各位

2023 年 6 月 2 日

血管老化が肺高血圧症を増悪させる新しいメカニズムの発見

神戸薬科大学 臨床薬学研究室の江本 憲昭 教授、池田 宏二 客員教授(現 京都府立医科大学／長寿・地域疫学講座(循環器内科)教授)は、血管内皮細胞が老化すると Notch 受容体に結合する Notch リガンドの発現が上昇し、隣接する血管平滑筋細胞の Notch シグナルを活性化する結果、肺高血圧症が増悪することを発見しました。

血管内皮細胞が老化したマウスでは肺高血圧症が増悪しましたが、Notch 阻害剤を投与することで内皮細胞老化による肺高血圧症の増悪が予防できました。この論文が iScience の 4 月 11 日号電子版に掲載されましたので、報告いたします。



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。肺高血圧症はこれまで比較的若い患者が多い疾患と考えられていましたが、最近の症例登録解析では診断時の患者平均年齢が 65 歳以上と報告されており、高齢患者が増加しています。さらに、高齢の肺高血圧症患者では死亡率が高く、また治療に抵抗性を示す割合が高いことが知られています。

今回の発見は、血管の老化が肺高血圧症を増悪させるメカニズムを明らかとした画期的な成果です。将来的には、Notch の働きを阻害する新しい治療薬の開発につながることが期待されます。



【研究成果のポイント】

- 私達は、血管内皮細胞だけが老化したマウスでは肺高血圧症が増悪することを明らかにしました。
- 老化した血管内皮細胞は Notch リガンドを高発現していることがわかりました。
- 老化血管内皮細胞は隣接する血管平滑筋細胞の Notch シグナルを活性化し、その結果、平滑筋細胞の増殖や遊走を異常に亢進させることがわかりました。
- 血管内皮細胞が老化したマウスに Notch 阻害剤を投与しておくことで肺高血圧症の増悪が予防できる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り、右心室から肺動脈を通じて肺へと送達されます。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若い患者が多い疾患と考えられていましたが、最近の症例登録解析の結果、高齢の患者が増加していることがわかってきました。高齢の肺高血圧症患者は死亡率が高く、また治療抵抗性を示す率が高いことが報告されていますが、加齢によって肺高血圧症が増悪するメカニズムは明らかとされていませんでした。

【研究の内容】

私たちは血管内皮細胞だけが特異的に老化した遺伝子改変マウスの作出に成功し、血管内皮細胞老化が老化関連疾患の発症・進展に及ぼす影響を解析してきました。今回、このマウスを用いて肺高血圧症モデルを作成し、血管内皮細胞老化が肺高血圧の進展に及ぼす影響を解析しました。その結果、血管内皮細胞特異的な老化マウスでは肺動脈圧が更に上昇して右室肥大が進行しており、肺高血圧が増悪することが明らかとなりました。肺動脈の組織学的解析では血管内皮特異的な老化マウスにおいて肺小動脈の筋性化(用語解説1)が進行しており、特に血管平滑筋細胞の増殖が亢進していることがわかりました。

次に血管内皮細胞老化が血管平滑筋細胞の機能に与える影響について解析を行いました。血管内皮細胞と平滑筋細胞を①細胞同士が直接接触する条件、および②細胞同士が直接接触しない条件下で共培養を行い、血管平滑筋細胞の増殖能と遊走能を検討しました。その結果、①細胞同士が直接接触する条件下においてのみ、老化血管内皮細胞は共培養した血管平滑筋細胞の増殖能と遊走能を亢進させることがわかりました。細胞同士が直接接触することで情報を伝達する仕組みにおいて Notch シグナル(用語解説2)が重要であることが知られているため、私たちは Notch に注目して更に解析を進めました。

Notch 受容体を刺激するリガンドの発現を解析した結果、老化血管内皮細胞では若い内皮細胞と比較して Notch リガンドの発現が有意に増加していることがわかりました。また老化血管内皮細胞と直接接触



する条件下で共培養した血管平滑筋細胞では Notch シグナルが亢進しており、さらに Notch 阻害剤を投与しておくことこれら細胞の増殖能・遊走能の亢進が抑制できることを明らかとしました。加えて血管内皮細胞特異的老化マウスの肺から単離した細胞を用いてシングルセル RNA-Seq 解析を行い、肺血管内皮細胞が Notch リガンドを高発現していること、肺血管平滑筋細胞において Notch シグナルが活性化されていることを確認しました。

最後に血管内皮細胞特異的老化マウスに Notch 阻害剤を投与した上で肺高血圧を誘導し、血管内皮細胞老化が肺高血圧症を増悪させるメカニズムにおける Notch シグナルの原因的役割について解析を行いました。その結果、Notch 阻害剤は血管内皮細胞特異的老化マウスで認めた肺高血圧の増悪を完全に抑制することを明らかとしました。

以上、肺動脈血管内皮細胞が老化すると隣接する血管平滑筋細胞の Notch シグナルを活性化して細胞の増殖能・遊走能を異常に亢進させ、肺血管の病的リモデリングが進行して肺高血圧症が増悪することを明らかとしました。

【考察と治療への応用】

今回の研究成果から、高齢の肺高血圧症患者において治療成功率が低い原因として血管内皮細胞老化による Notch シグナルの制御異常が重要であることが初めて示されました。肺高血圧症の病態において Notch シグナルが重要であることは既に報告がありましたが、私たちの研究成果から、加齢による肺高血圧症増悪のメカニズムにおいても Notch シグナルの調節異常が原因的役割を果たしていることが明らかとなりました。従って、Notch シグナルの阻害は、特に高齢の肺高血圧症患者に対する治療薬として大変有望であると期待されます。

【用語解説】

1. 肺小動脈の筋性化

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肺小動脈の筋性化と言います。

2. Notch シグナル

Notch シグナルはほとんどの多細胞生物に存在する高度に保存されたシグナル伝達経路で細胞の増殖や分化を調節しています。Notch シグナルは細胞表面に発現する Notch 受容体に隣接する細胞の表面に発現する Notch リガンドが結合することで活性化され、細胞—細胞間のシグナル伝達経路として重要な役割を果たしています。



【発表雑誌】

雑誌名:iScience (2023 年 4 月 11 日号電子版に掲載)

論文名: Endothelial cell senescence exacerbates pulmonary hypertension by inducing juxtacrine Notch signaling in smooth muscle cells

【参照 URL】

iScience 誌ウェブページ(<https://www.sciencedirect.com/journal/iscience>)

<研究に関する問い合わせ> 神戸薬科大学臨床薬学研究室 教授 江本 憲昭 〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1 TEL: 078-441-7536 E-mail: emoto@kobepharmaceutical-u.ac.jp URL: https://www.kobepharmaceutical-u.ac.jp/edrs/faculty_member_list/clinical_pharmacy.html	<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@kobepharmaceutical-u.ac.jp URL: https://www.kobepharmaceutical-u.ac.jp
--	--