

**【要約】**

**Endothelial cell-related autophagic pathways in a  
severe pulmonary hypertension model**

(重症肺高血圧症モデルにおける肺血管内皮細胞動態  
とオートファジーの役割)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：巽 浩一郎 教授)

加藤 史照

## 【背景】

肺動脈性肺高血圧症(PAH)の特徴として、肺動脈血管壁構成細胞の増殖などによる血管リモデリングが挙げられる。しかし、現在 PAH に対して治療薬として使用されている血管拡張薬では肺動脈リモデリングを改善できないのが現状であり、これらを標的とした治療法の開発が求められている。

近年、PAH の肺動脈においてオートファジーの亢進が報告されている。しかしながら、PAH 病態成立過程における肺血管内皮細胞(PVEC)へのオートファジーの関与および細胞増殖・細胞死への影響は不明である。この研究の目的は PAH 病態成立過程における PVEC 動態およびオートファジーの経時的な関与を明らかにすること、オートファジー賦活による病態への治療効果を評価することである。

## 【方法】

重症 PAH 動物モデルである Sugen/Hypoxia ラットを作成し、8 週間経時的に評価した。評価項目は右心カテーテル検査による血行動態評価、エラスチカ・ワンギーソン染色、およびヴォン・ヴィレブランド因子・LC3 抗体での免疫組織染色による PVEC の増殖・オートファジーの病理学的評価、フローサイトメトリーによる PVEC のオートファジー(LC3)、細胞増殖(BrdU)、細胞死(Hoechst)

の動態評価とした。また、哺乳類ラパマイシン標的蛋白質ラパマイシン(mTOR)阻害薬であるラパマイシンによりオートファジーを賦活し PAH に対する治療効果を評価した。

## 【結果】

経時的な右室収縮期圧の上昇や血管リモデリングの進行が確認された。PVEC 動態解析においては、初期のオートファジー亢進が示された。また細胞増殖の亢進、後期のアポトーシス低下が示された。病理学的解析ではこれらの変化は主に微小血管で認められた。また、ラパマイシン投与はオートファジーの賦活とともに、PVEC の細胞増殖・細胞死バランスおよび血行動態・血管リモデリングの改善効果を示した。

## 【考察】

この実験では、PAH 病態成立過程における肺動脈内皮細胞のオートファジー、細胞増殖および細胞死の経時変化を初めて経時的に定量評価を行った。また、PAH モデルに対しラパマイシンを投与することにより、オートファジーの賦活と共に細胞増殖・細胞死のバランスが改善されることを示した。またそれにより、肺動脈リモデリングを改善させ、結果として肺動脈圧を低下させた。これ

らの結果から、オートファジーが PAH に対し保護的に働く可能性が示唆された。

#### 【結論】

PAH での PVEC における細胞動態・オートファジーの経時的変化が確認された。また、オートファジーが PAH の新たな治療標的となる可能性が示唆された。