

図1 新しい肺高血圧症ラットモデル

上段：オスSprague-DawleyラットにVEGF受容体拮抗薬であるSU5416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。下段：常酸素に戻して飼育すると、ヒト肺動脈性肺高血圧症に類似した組織像をもつ肺高血圧が進行する。13週目の血行動態であるが、著明な肺高血圧、心係数の低下、右室肥大を認める。(文献¹¹⁾から引用)

理組織像のすべてを体現する動物モデルが必要であった。

ヒト肺動脈性肺高血圧症に類似した血行動態と組織像をもつ動物モデル

ここからは、筆者が開発にかかわった新しい肺高血圧症ラットモデルについて解説する¹¹⁾。以前より、新生内膜やplexiform lesionの部分にVEGFやVEGF受容体などの血管新生に深く寄与する因子の発現が増加していることは知られていた。特に、plexiform lesionではVEGF系シグナルが増殖性病変に深く寄与していることが示唆されていた¹²⁾。Voelkelらは、VEGF発現を阻害することで低酸素誘発性肺高血圧症を抑制できると考え、10%の慢性低酸素飼育ラットに対し、VEGF受容体拮抗薬であるSU5416を投与した。しかしながら、得られた結果は当初の予測と逆で、SU5416投与3週後にはより高度な肺高血圧を認めた。病理組織レベルでも、高度の中膜肥厚(Heath & Edwards分類グレード1)と細胞性の新生内膜(Heath & Edwards分類グレード2,3)を認めた¹³⁾。内膜増殖の起こる機序であるが、まず低酸素刺激による肺血管過収縮によりshear stressが増加し、そこにVEGF受容体拮抗薬であるSU5416を投与すると、血管内皮細胞のアポトー

シスが誘導される¹⁴⁾。一方、アポトーシス抵抗性の高い増殖能を有した細胞が残り、血管内腔を埋めつくすように増殖して新生内膜となった。

筆者は、このモデルが3週目以降、常酸素に戻しても著明な肺高血圧と閉塞性病変が進行していくことに着目し、非常に遅い時期(13週目)まで観察することにした。まず、このモデルの具体的な作製方法であるが、250g前後のオスSprague-DawleyラットにVEGF受容体拮抗薬であるSU5416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10週間飼育する(図1)。筆者らの検討では、進行性の高度な肺動脈圧の上昇と心拍出量の低下とともに進行性の血管病変を認めた。まず、3週目から5週目にかけて中膜肥厚(Heath & Edwards分類グレード1)と内膜の細胞増殖性病変(Heath & Edwards分類グレード2)が出現し、8週目以降には閉塞性の求心性層状内膜病変(Heath & Edwards分類グレード3)を認めた。さらに、13週目になると、今までどのモデルでも体現できなかったヒト肺高血圧症と類似したplexiform lesion(Heath & Edwards分類グレード4)と著明な肺高血圧を示すことを発見した(図2)。

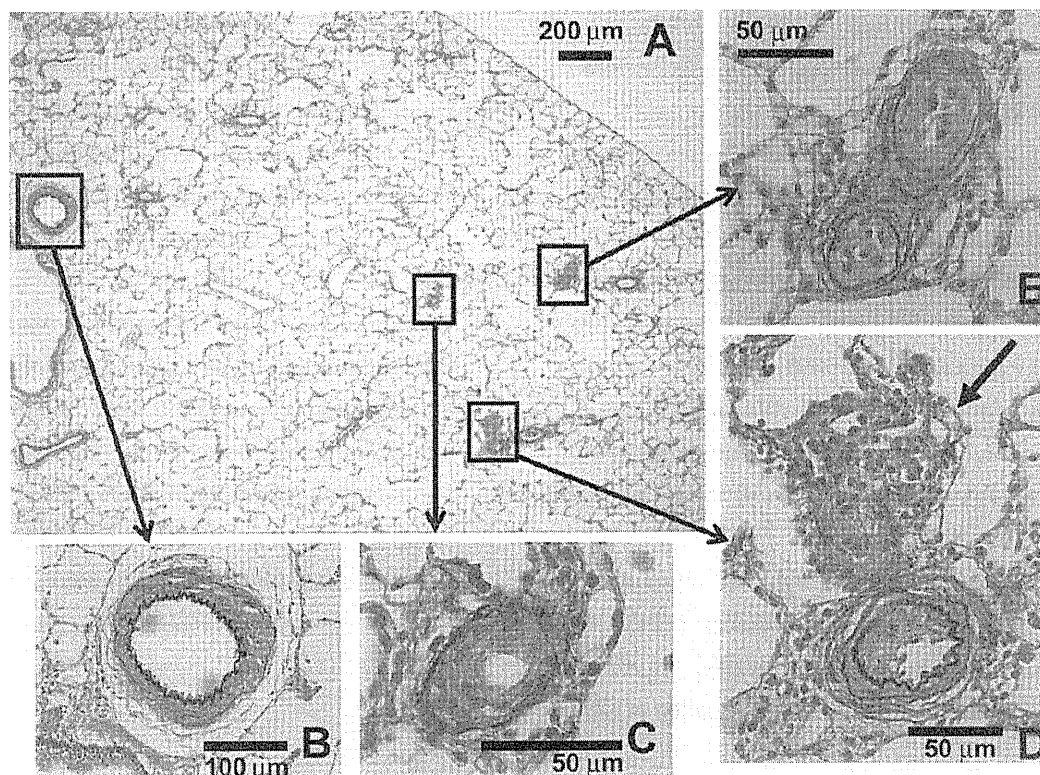


図2 新しい肺高血圧症ラットモデル13週目の組織病理像
 A：肺組織像の全体像，B：中膜肥厚，C：求心性層状内膜病変，D：内膜肥厚と求心性内膜増殖と叢状病変(plexiform lesion, 矢印)，E：高度な閉塞性求心性内膜病変. すべてVerhoeff-Van Gieson染色.
 (文献¹⁾から引用)

肺小血管病変の病態解明へのアプローチ

肺動脈性肺高血圧症は、肺小血管の増殖性病変を主体とするsmall-vessel diseaseである。これまで、ヒト肺動脈性肺高血圧症に類似した動物モデルが存在しなかったため、これらの病変の病態解明は行われてこなかった。筆者が開発にかかわった新しい肺高血圧疾患モデルは、従来のモデルにない著明な肺高血圧と特徴的な増殖性病変を経時的に体現できる。Plexiform lesionを含む複雑病変が末期肺動脈性肺高血圧症の血行動態において、どのような役割を担っているのか、どのような由来の細胞がこれらのlesionを構成しているのか、またどのような遺伝子・分子メカニズムがこれらの病変形成に関与しているかなど、いまだ不明な点が多い。今後、このモデルをさらに解析することで、肺高血圧症の病態生理の核心に迫り、そこで得られたデータをもとに新たな治療法の開発につながることを期待したい。

文 献

- 1) Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009 ; 54 : S43.
- 2) Tudor RM. Pathology of pulmonary arterial hypertension. Semin Respir Crit Care Med 2009 ; 30 : 376.
- 3) Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease ; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. Circulation 1958 : 533.
- 4) Reeves JT, Groves BM, Turkevich D. The case for treatment of selected patients with primary pulmonary hypertension. Am Rev Respir Dis 1986 ; 134 : 342.
- 5) Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992 ; 327 : 70.
- 6) Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term re-

- response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005 ; 111 : 3105.
- 7) Rai PR, Cool CD, King JA, et al. The cancer paradigm of severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 178 : 558.
- 8) Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1412.
- 9) Gomez-Arroyo JG, Farkas L, Alhussaini AA, et al. The monocrotaline model of pulmonary hypertension in perspective. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. In press 2012.
- 10) Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling : cellular and molecular mechanisms. *Circ Res* 2006 ; 99 : 675.
- 11) Abe K, Toba M, Alzoubi A, et al. Formation of plexiform lesion in experimental severe pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010 ; 121 : 2747.
- 12) Tuder RM, Chacon M, Alger L, et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension : evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol* 2001 ; 195 : 367.
- 13) Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, Alger L, et al. Inhibition of the VEGF receptor 2 combined with chronic hypoxia causes cell death-dependent pulmonary endothelial cell proliferation and severe pulmonary hypertension. *FASEB J* 2001 ; 15 : 427.
- 14) Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Lee JD, et al. Initial apoptosis is followed by increased proliferation of apoptosis-resistant endothelial cells. *FASEB J* 2005 ; 19 : 1178.

* * *

