

■基礎実験で、内皮細胞増殖はアポトーシスとそれに続くアポトーシス抵抗性細胞の増殖の結果と推論された。

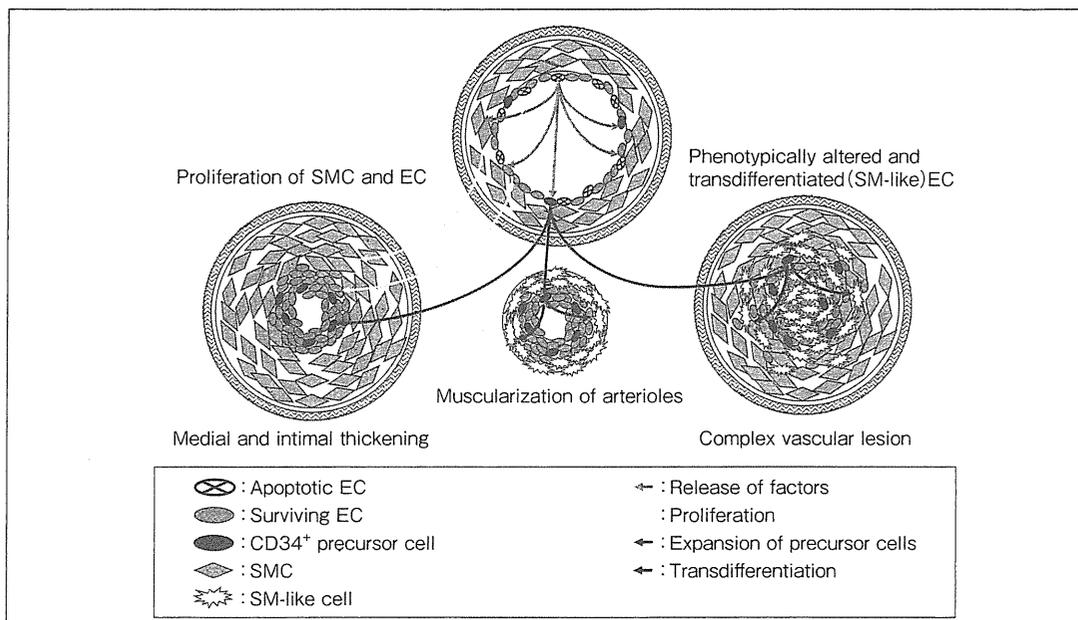


図1 Pulmonary arterial hypertension-a hypothetical mechanism

さまざまなストレスが血管内膜に存在する内皮細胞を障害し、それらの細胞はアポトーシスを生じ、同時にある種の増殖因子様物質を放出する。そして残存する血管内皮細胞や血管平滑筋細胞の増殖を誘導し、内膜肥厚や中膜肥厚が生じる。また局在する前駆細胞群の増殖や分化転換を促し、plexiform lesionに代表される変化を誘導すると推測される。

(文献4より引用)

これらの増殖因子様物質は、内皮細胞のみではなく平滑筋細胞をも増殖させることを示した¹⁰⁾。また、SU5416は成熟血管内皮細胞を平滑筋様細胞または“Transitional”細胞(血管内皮および平滑筋細胞マーカーを同時発現)へと分化転換させる可能性も示された。つまり、SU5416は血管内皮細胞に対しある細胞群には細胞死を誘導し、他の細胞群には増殖を促し、さらに間葉系細胞に分化転換させるという細胞選択能を有することが示された¹¹⁾。

以上より、さまざまなストレスが血管内膜に存在する内皮細胞を障害し、

それらの細胞はアポトーシスを生じ、同時にある種の増殖因子様物質を放出する。そして残存する血管内皮細胞や血管平滑筋細胞の増殖を誘導し、内膜肥厚や中膜肥厚が生じる。また局在する前駆細胞群の増殖や分化転換を促し、plexiform lesionに代表される変化を誘導すると推測される(図1)⁴⁾。

CTEPHにおける肺末梢血管障害 (small-vessel vasculopathy)について

一般的に、CTEPHは繰り返し生じる中枢肺動脈の血栓塞栓によると考えられている。しかし最近の報告では、

急性の肺血栓は最初のイベントに過ぎず、病態の進行は末梢肺動脈のリモデリング、いわゆる血管障害によるとされる¹²⁾。また、これらの血管障害は病理組織学的にIPAHやEisenmenger症候群の微小血管病変に類似している¹²⁾。明らかな肺動脈血栓の再発がなくても肺高血圧や右心不全が進行することや¹³⁾、血管造影検査において肺動脈の閉塞範囲と肺高血圧の程度に相関がないこと、などが上記を説明している¹³⁾。実際、血栓内膜摘除術を施行し十分な中枢血栓を摘出できたCTEPH患者においても、約35%が循環動態の改善や

■CTEPHにおける病態の進行は、末梢肺動脈のリモデリング、いわゆる血管障害によるとされる。

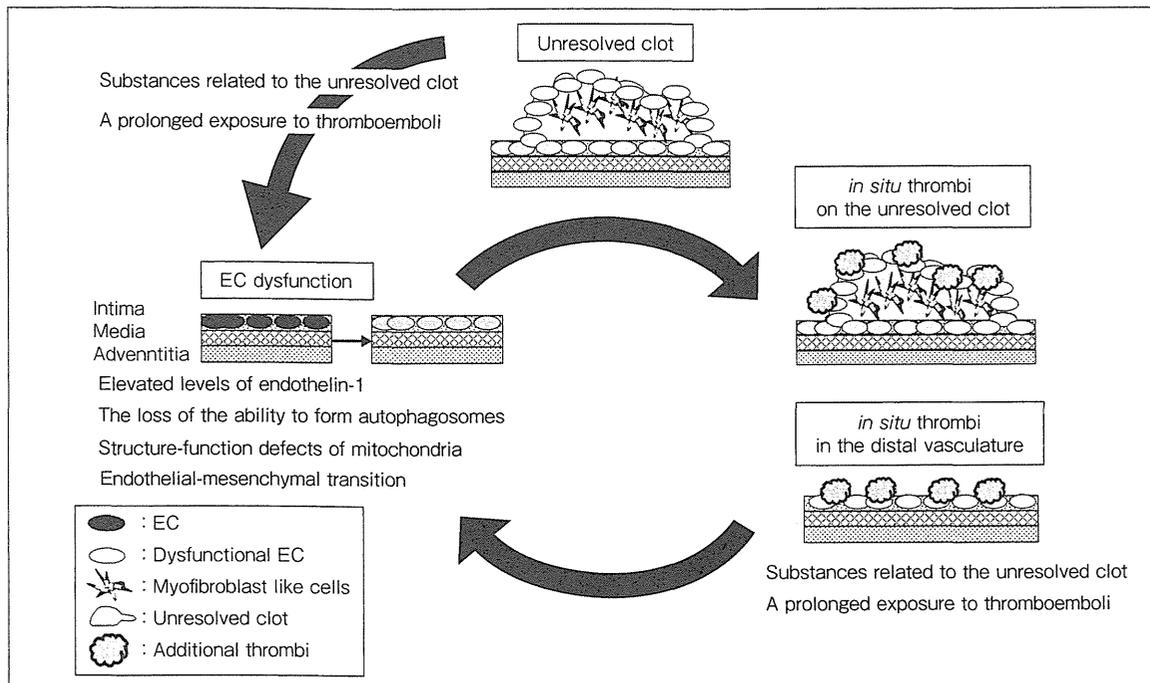


図2 A proposed mechanism : EC dysfunction-thrombus loop in CTEPH

血栓が残存する環境は、内皮細胞障害を誘導する何かしらの因子を含むかもしれない。そして内皮細胞障害は、同細胞の凝固線溶系調節障害から新たな *in situ* 血栓を誘導する。内皮細胞の慢性的な血栓曝露は、さらなる内皮細胞障害を誘導する。この悪循環がCTEPHの病態進行に関与するのかもしれない。

(文献28より一部引用改変)

肺動脈圧の低下を得られないとの報告もある¹⁴⁾。

GalieらはCTEPHにみられる末梢血管障害について、①垂区域小弾性動脈の閉塞、②非閉塞性弾性動脈の末梢側小筋性動脈の血管障害、③閉塞性弾性動脈の末梢側小筋性動脈の血管障害の、3タイプに分類している。また、いずれもIPAHに認められる血管病変に類似すると報告している¹⁵⁾。最近当施設においても、CTEPH患者の血栓内膜摘除術(pulmonary endarterectomy :

PEA)時に肺末梢組織を摘出し病理組織学的に検討すると、ほぼすべての症例において何かしらの末梢血管病変が存在することがわかった(未発表データ)。

また、PAH患者の治療に使用されるプロスタサイクリン、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE5阻害薬などの血管拡張薬が、手術不能のCTEPH症例にある程度の効果を有することは、CTEPHにもPAHと同様の末梢血管障害が存在し同様の血管拡張反応を示す可能性を示唆している¹⁶⁾。以上から、

IPAHの末梢肺動脈病変に血管内皮細胞障害の関与が示唆されるように、CTEPHにおいても同病変成立に内皮細胞が重要な役割をもつ可能性は否定できない。

CTEPHの器質化血栓から分離された細胞の特徴

最近、CTEPH患者のPEA時により摘出された中枢血栓組織に筋線維芽細胞が散在することが示された¹⁷⁾。実際われわれも、同細胞および内皮様

■CTEPHの病態進行には末梢血管病変の進展が重要であり、その病態には血管内皮細胞障害の関与が示唆される。

細胞の存在を示している¹⁸⁾。また内皮様細胞には、*in vitro*で内皮細胞と平滑筋細胞両細胞の特徴を有する移行細胞が存在することが示された。また、*in vivo*においても摘出血栓内に同様な移行細胞が存在することを示している¹⁹⁾。実際、このEnMTはPAHの血管リモデリングにおける重要な因子である可能性が示唆されている¹¹⁾²⁰⁾。そして、血栓から分離された筋線維芽細胞は正常肺末梢血管内皮細胞にEnMTを誘導することが示された¹⁹⁾。この結果を指示するように、Yaoらも摘出血栓に同様の移行細胞が存在することを示している²¹⁾。また、血栓から分離した細胞には、オートファジーの抑制、ミトコンドリアやSOD2の分布異常を伴う肺血管内皮細胞が存在することも示された¹⁹⁾。

CTEPHにおける 血管内皮細胞障害と*in situ*血栓： 病態進行への関与

CTEPHにおいて血管内皮細胞障害が病態成立の根幹をなすかはいまだ不明な点が多い。実際内皮細胞障害を直接的に示す方法はない。しかし、内皮細胞関連マーカーのうち、抗カルジオリピン抗体²²⁾、factor VIII²³⁾、monocyte chemoattractant protein 1²⁴⁾などは同疾患への関与が示唆されている。また、内皮細胞の障害マーカーであるエンドセリンなどの関与も示されている²⁵⁾。また前述のように、血栓から分離した血管内皮様細胞にはオートファジーの抑制、ミト

コンドリアやSOD2の分布異常が示されたが¹⁹⁾、これらの機能変化も内皮細胞障害の存在を示唆する。

もしCTEPHに内皮細胞障害が存在すれば、前述したように同細胞が有する凝固線溶系のバランスが崩れ凝固系の亢進または線溶系の低下が生じる。それによりIPAHと同様に*in situ*血栓を誘導し、病態をさらに悪化させる可能性がある。CTEPHでは血管障害が中枢から末梢まで広範囲に及ぶため、内皮細胞障害が同部位に存在すれば広範囲に*in situ*血栓を誘導する可能性がある。そして、内皮細胞がこれら血栓に長期曝露されると同細胞の防御機構が破綻し、さらなる内皮細胞障害が生じる可能性がある²⁶⁾。また、慢性的にフィブリノーゲンやフィブリン、トロンビンに内皮細胞が曝露されると、細胞質内Ca²⁺濃度異常が生じ細胞障害を誘導すると報告もある²⁷⁾。以上より、内皮細胞障害は*in situ*血栓を誘導し、新たな血栓はさらなる内皮細胞障害を誘導する。この悪循環がCTEPHの病態進行に関与するのではないかと考えている²⁸⁾(図2)。

おわりに

CTEPHの病態進行には末梢血管病変の進展が重要な役割をもち、その病態には血管内皮細胞障害の関与が示唆される。CTEPHでは中枢器質化血栓と、病理学的にIPAHと共通点が多い末梢血管障害が併存する。特に中枢部

が血栓により完全閉塞したその末梢血管にもIPAHに類似した障害が存在する¹⁵⁾。同部位ではShear stressの上昇がなく、おそらく何らかの液性因子が関与すると思われる。

同疾患において器質化血栓が残存する病態はいまだ解明されていないが、血栓を維持する微小環境が何らかの因子を含み、それらが上記のような末梢病変を誘導するのではないかと考える。そしてこれらの因子が解明されれば、今後IPAHの病態解明にも深く関与する可能性が示唆される。

文 献

- 1) Jeffery TK, Wanstall JC : Pulmonary vascular remodeling : a target for therapeutic intervention in pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther* 92 : 1-20, 2001
- 2) Meyrick B, Reid L : Hypoxia-induced structural changes in the media and adventitia of the rat hilar pulmonary artery and their regression. *Am J Pathol* 100 : 151-178, 1980
- 3) Jones R, Jacobson M, Steudel W : Alpha-smooth-muscle actin and microvascular precursor smooth-muscle cells in pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 20 : 582-594, 1999
- 4) Sakao S, Tatsumi K, Voelkel NF : Endothelial cells and pulmonary arterial hypertension : apoptosis, proliferation, interaction and transdifferentiation. *Respir Res* 10 : 95, 2009
- 5) Humbert M, Sitborn O, Simonneau G : Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Respir Res N Engl J Med* 351 : 1425-1436, 2004

- 6) Moncada S, Palmer RM, Higgs EA : Nitric oxide : physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* **43** : 109-142, 1991
- 7) Tudor RM : Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension : evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol* **195** : 367-374, 2001
- 8) 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* **15** : 427-438, 2001
- 9) Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Lee JD, et al : Initial apoptosis is followed by increased proliferation of apoptosis-resistant endothelial cells. *FASEB J* **19** : 1178-1180, 2005
- 10) Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Wood K, et al : Apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells stimulates vascular smooth muscle cell growth. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **291** : L362-368, 2006
- 11) Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Cool CD, et al : VEGF-R blockade causes endothelial cell apoptosis, expansion of surviving CD34+ precursor cells and transdifferentiation to smooth muscle-like and neuronal-like cells. *FASEB J* **21** : 3640-52, 2007
- 12) Yi E, Kim H, Ahn H, et al : Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension. A morphometric and immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med* **162** : 1577-1586, 2000
- 13) Azarian R, Wartski M, Collignon MA, et al : Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med* **38** : 980-983, 1997
- 14) Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al : Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* **177** : 1122-1127, 2008
- 15) Galiè N, Kim NH : Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Proceedings of the American Thoracic Society* **3** : 571-576, 2006
- 16) Seyfarth HJ, Halank M, Wilkens H, et al : Standard PAH therapy improves long term survival in CTEPH patients. *Clin Res Cardiol* **99** : 553-556, 2010
- 17) Firth AL, Yao W, Ogawa A, et al : Multipotent mesenchymal progenitor cells are present in endarterectomized tissues from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol* **298** : C1217-C1225, 2010
- 18) Maruoka M, Sakao S, Kantake M, et al : Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* **159** : 119-127, 2012
- 19) Sakao S, Hao H, Tanabe N, et al : Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension : crosstalk with myofibroblast-like cells. *Respir Res* **12** : 109, 2011
- 20) Cool CD, Wood K, Voelkel NF : Transdifferentiation of endothelial cells in primary pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* **167** : A844, 2004
- 21) Yao W, Firth AL, Sacks RS, et al : Identification of putative endothelial progenitor cells (CD34+CD133+Flk-1+) in endarterectomized tissue of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **296** : L870-878, 2009
- 22) Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al : ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) . Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism : the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) . *Eur Heart J* **29** : 2276-2315, 2008
- 23) Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al : Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* **15** : 395-399, 2000
- 24) Kimura H, Okada O, Tanabe N, et al : Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* **164** : 319-324, 2001
- 25) Sofia M, Faraone S, Alifano M, et al : Endothelin abnormalities in patients with pulmonary embolism. *Chest* **111** : 544-549, 1997
- 26) Ellis CA, Tirupathi C, Sandoval R, et al : Time course of recovery of endothelial cell surface thrombin receptor (PAR-1) expression. *Am J Physiol Cell Physiol* **276** : C38-C45, 1999
- 27) Firth AL, Yau J, White A, et al : Chronic exposure to fibrin and fibrinogen differentially regulates intracellular Ca²⁺ in human pulmonary arterial smooth muscle and endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **296** : L979-986, 2009
- 28) Sakao S, Tatsumi K : Crosstalk between endothelial cell and thrombus in chronic thromboembolic pulmonary hypertension : perspective, 2012. in press.

