

【目的】 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は肺動脈末梢の小動脈 (細小動脈) レベルで特異的に内膜・中膜の肥厚・閉塞を来して、肺動脈圧の上昇から右心不全に至る厚労省指定難病である。近年、PAH の治療には肺動脈平滑筋細胞の収縮・弛緩の不均衡を標的とした肺血管拡張薬による治療が導入されて、予後は改善して来ているが、膠原病性 PAH の予後は依然として不良であり、未だ unmet medical needs が存在する。

PAH 発症には遺伝的背景に加えて、「炎症」などの環境因子による刺激が必要とされる。炎症性サイトカインの interleukin (IL) -6 は PAH 病態形成の鍵を握るサイトカインとして多くの報告がなされていたが、下流の標的シグナルなど詳細は不明であった。我々は低酸素曝露性肺高血圧症 (Hypoxia-induced PH : HPH) マウスの系で、IL-6 が肺細小動脈の内皮細胞、平滑筋細胞で強く産生されること、そして HPH マウスに抗 IL-6 受容体抗体を投与するとコントロールに比べて HPH 病態が抑制されることを見出した。更に HPH マウス肺では IL-6 依存性に IL-21 が分泌誘導されて、肺泡マクロファージの M2 マクロファージ極性を介して肺動脈平滑筋細胞の増殖が促進されることを報告した (下図、PNAS. 2015 ; 112 : E2677~2686)。HPH マウスは中等症 PAH モデルで肺動脈の中膜肥厚のみが誘導され、重症 PAH 患者に観察される亜閉塞性病変を来さない。重症 PAH の病理像の形成や重症 PAH 血行動態への進展が IL-6 や IL-21 シグナルの抑制で防げるかは不明である。そこで、本研究の目的は PAH 重症化での炎症性サイトカインの役割を解明することである。

【方法】 ヒトの重症 PAH 患者では、病理学的に中膜肥厚だけでなく、内膜増殖病変・叢状病変のような亜閉塞性/閉塞性の病理像が見られる。ヒト重症 PAH に酷似する病理像と病態を呈するモデル動物として、Sugen5416/Hypoxia/Normoxia (Su/Hx/Nor) ラットがある。本研究は、CRISPR/Cas9 システムを用いて IL-6KO、IL-21RKO ラットを作製して、Su/Hx/Nor モデルで野生型 (WT) と KO ラットの PAH 表現型を血行動態的、組織学的に比較・検討することで、重症 PAH に対してこれらのサイトカイン阻害による治療の可能性を検討した。

【結果】 CRISPR/Cas9 システムを用いて IL-6KO ラットと IL-21RKO ラットを作製した。IL-6KO については、LPS 腹腔内投与後の IL-6 発現誘導の有無を ELISA にて確認した。また、IL-21RKO については肺組織での蛋白質発現の欠損をウェスタンブロットにて確認することで、遺伝子欠損を確認した。まず、野生型ラットで Su/Hx/Nor モデルを作製したところ、血行動態的には既報の通り、右室収縮期圧 (Right Ventricular Systolic Pressure : RVSP) が 100 mmHg を超えるレベルに上昇して重症 PAH 病態を呈して、組織学的には新生内膜病変や叢状病変を遠位肺小動脈レベル、細小動脈レベルにおいて認めた。そこで IL-6KO ラット、IL-21RKO ラットで Su/Hx/Nor モデルを作製すると、野生型に比して血行動態で RVSP の著明な低下、右室/左室+心室中隔重量比の有意な改善、そして肺の血管リモデリングの著明な改善が観察された。以上より、IL-6/IL-21 シグナルは PAH 病態の重症化で重要な役割を担う可能性が示唆された。

PAH 病態形成における炎症性サイトカイン (IL-6/IL-21) シグナルの役割

