

## 機能性脂質を介した新規肺高血圧治療の創出

遠藤 仁

慶應義塾大学医学部 循環器内科

### 【研究の背景】

脂質は、エネルギー産生の基質や細胞膜の構成分子となるだけでなく、生体の恒常性維持に重要な生理活性脂質としても利用される。心臓や肺の病態には特有の役割を担う脂質が存在し、その質的または量的変化が、病勢に影響を及ぼしている。我々は、循環器難病の一つ肺高血圧症に關与する機能性脂質を網羅的に探索した。予備実験の結果から、肺高血圧肺で $\omega 3$  エポキシ脂肪酸が選択的に減少しており、その産生に關与する加水分解酵素 PAF-AH2 が本症の病態を修飾していることが明らかとなった。つまり、低酸素暴露肺高血圧の PAF-AH2 KO マウスは、野生型マウスと比較し、右室収縮期圧、肺血管の組織リモデリング(血管周囲の線維化および中膜肥厚)および生存率が増悪した。また、この $\omega 3$  エポキシ脂肪酸は肺の肥満細胞から産生され肺高血圧を制御していることを肥満細胞の再構築実験から明らかにした。しかし、 $\omega 3$  エポキシ脂肪酸がどのような機構で肺高血圧の病態に寄与するのか、より詳細な解析が必要とされる。

### 【目 的】

肺高血圧症において、肥満細胞の産生する $\omega 3$  エポキシ脂肪酸が肺血管リモデリングを抑制する可能性がこれまでの実験から示されている。本研究では、 $\omega 3$  脂肪酸が、どのような分子機構で肺血管周囲の線維化を抑制するか解明し、本疾患に対する新たな治療手段となるか検討する。

### 【方 法】

$\omega 3$  エポキシ脂肪酸の組織リモデリング抑制の機序を明らかにするため、線維化と関連の深い TGF- $\beta$  で刺激・活性化した肺線維芽細胞を用いて線維化抑制作用を評価する。

$\omega 3$  エポキシ脂肪酸の *in vivo* における有効性を、低酸素暴露により肺高血圧を誘導した PAF-AH2 KO マウスおよび Sugen5416 投与/低酸素暴露モデルを用いて評価する。

当施設の 200 例以上の肺高血圧患者の全エクソンシーケンスデータを解析し、PAF-AH2 において疾患と関連の深い変異を同定する。その変異が遺伝子発現・蛋白安定性・酵素活性などに影響を及ぼすか、培養細胞および実験動物を用いて検証する。

### 【結 果】

PAF-AH2 KO マウスにおける肺高血圧の増悪は、 $\omega 3$  エポキシ脂肪酸の投与により、野生型マウスの肺高血圧と同等のレベルまで改善することを確認した。また、より重篤でヒトの組織変化と類似した肺高血圧モデルである Sugen5416 投与/低酸素暴露モデルにおいても、 $\omega 3$  エポキシ脂肪酸は有意な肺高血圧改善効果を示した。

*In vitro* において、TGF- $\beta$  で刺激された肺線維芽細胞に $\omega 3$  エポキシ脂肪酸を投与すると、Smad2 のリン酸化を抑制し、遊走能、コラーゲン産生および筋線維芽細胞分化などの線維芽細胞の活性化が須らく抑制された。

肺高血圧患者の全エクソンシーケンスデータから、PAF-AH2 遺伝子上に 2 か所、疾患関連性の高い変異を同定した。

変異を加えた PAF-AH2 を培養細胞に発現ベクターで強制発現させると、十分な mRNA の発現亢進が確認されるが、蛋白レベルは変異のない正常コントロールと比較し有意に減少しており、プロテアソーム阻害薬により蛋白量の回復が見られることから UPP 経路を介した蛋白安定性の低下が示唆された。

### 【考 察】

我々は過去に、心臓に局在するマクロファージが酸化 $\omega$ 3 脂肪酸 18-HEPE を産生し、圧負荷による心臓リモデリングを抑制することを明らかにした(J Exp Med. 2014;211:1673-87)。今回の研究でも、本来生体にとって起炎性の肥満細胞が、生体保護的な機能性脂質 $\omega$ 3 エポキシ脂肪酸を産生することで、肺血管の線維化を正に負にバランスを取っていることがわかった。それぞれの研究結果から、活性脂質は、局所環境のリモデリングを調整することで病態形成に寄与していると考えられる。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

肺動脈性肺高血圧症の治療薬はいまだ姑息的な血管拡張薬が主体であり、病態の発症・進展を抑制する薬剤はない。我々は、肥満細胞の産生する $\omega$ 3 エポキシ脂肪酸が、肺高血圧症の肺血管リモデリングを抑制する作用を有していることを明らかにした。 $\omega$ 3 エポキシ脂肪酸はヒトの病態に近似している Sugen/低酸素モデルにおいても十分な肺高血圧改善効果を発揮し、治療薬としての可能性を強く示した。創薬が望まれる肺高血圧症領域において、このような保護的な活性を有する脂質を選択的に投与する、または基質となる脂質を栄養学的に摂取する治療戦略は臨床応用への期待が高い。また、PAF-AH2 に特定の変異を認める患者群に対しては $\omega$ 3 エポキシ脂肪酸の特異的な有効性が期待されるため、遺伝子背景に基づいた Precision medicine の実践が可能となる。

### 【参考・引用文献】

Endo J, Sano M, Isobe Y, Fukuda K, Kang JX, Arai H, Arita M. 18-HEPE, an n-3 fatty acid metabolite released by macrophages, prevents pressure overload-induced maladaptive cardiac remodeling. J Exp Med. 211(8), 1673-87 (2014).