

芳香族炭化水素受容体シグナルに基づいた肺動脈性肺高血圧症の新規治療及び診断法開発

正木 豪

国立循環器病研究センター研究所

【研究の背景】

肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary Arterial Hypertension: PAH) は肺小動脈に原因不明の血管リモデリング (狭窄や閉塞) をきたして肺動脈圧の上昇から右心不全に至る可能性のある予後不良の厚生労働省指定難病である。近年血管平滑筋の弛緩を機序とする治療薬が使用されているが、重症患者の予後は依然として不良であり、新規治療法の開発が望まれている。

PAH 発症・重症化には、遺伝性素因に加えて環境要因が重要と考えられている。しかしながら、これらの環境要因がどのように PAH の発症・重症化に関わっているのかは、不明な点が多く、この点を明らかにすることは、既存薬とは機序の異なる全く新しい治療薬の開発につながると考えられる。

研究代表者らは、炎症や環境要因への応答に重要である、芳香族炭化水素受容体 (Aryl hydrocarbon receptor: AHR) が PAH を発症・重篤化させるメカニズムを明らかにし、PAH 患者血清の AHR 活性化能が PAH の重症度や予後予測因子となり得ることを示してきた¹⁾。また、その後、末梢血単核球の AHR mRNA 発現が PAH の診断・治療の新しい指標になる可能性を見出した。

【目 的】

AHR 阻害薬による PAH の治療効果を検討し、PAH 重症化に関わる AHR 発現制御などの解明によるコンパニオン診断法の開発を目的とする。

【方 法】

- ① 重症 PAH モデルである SuHx (SU5416/Hypoxia) モデルラットに AHR 阻害剤である CH223191 を投与し、その PAH 病態に与える影響を検討した。
- ② 末梢血単核球における AHR 発現量に違いが生じるメカニズムとして、まず、免疫細胞における mRNA 安定化制御に関わる分子に着目した。炎症性サイトカインに関わる mRNA の 3' UTR に結合して、転写後の mRNA の安定化に関わる分子のうち、Regnase-1 の発現は、AHR mRNA と弱く逆相関する傾向を示しており (Unpublish data)、AHR と同様に、PAH 患者及び健常者の PBMC における Regnase-1 の発現量を評価し、PAH の重症度や予後などとの関係を検証した。また、骨髄系細胞で特異的に Regnase-1 の発現を欠損させたマウス (CD11c Cre Zc3h12a Flox) マウスを作製し、肺高血圧症の表現型の検証を行った。

【結 果】

SuHx ラットモデルの 5 週以降から CH223191 を投与し、Vehicle 投与群との間で PAH 病態を比較した。その結果、有意に CH 投与群で RVSP および Fulton Index が低下し、中膜肥厚や内膜病変などの病理所見も改善傾向がみられた。これについては、現在再現性確認とともに、他の AHR 阻害剤や他の PAH モデルでの検証も行っている。

PBMC における Regnase-1 の発現は、PAH 患者では、健常者と比較して、有意に減少し、Kaplan-Meier 法で無イベント（心不全入院、肺移植、死亡）生存率を検討したところ、Regnase-1 の発現が低い群では、予後不良であることが示された。また、Regnase-1 と PAH 患者の臨床データの関係性を検討すると、mPAP（平均肺動脈圧）は Regnase-1 発現と逆相関する傾向が見られ、RVEF（右室駆出率）が低値群では、高値群に比べ Regnase-1 発現が有意に低かった。また、血中 BNP 値、尿酸値は Regnase-1 発現と有意に逆相関し、それらの傾向は CTD-PAH 群で顕著であった。また、ミエロイド系細胞で特異的に Regnase-1 の発現を欠損させたマウス（CD11c Cre Zc3h12a Flox マウス）では、PAH が自然発症し、Regnase-1 の発現が低下していた。さらに CD11c Cre Zc3h12a Flox マウスでは、一部肺静脈の閉塞も認められた²⁾。以上の結果から、mRNA 分解酵素 Regnase-1 が PAH 病態形成の鍵を握ることが明らかになった。

【考 察】

AHR シグナルを阻害剤によって抑制することにより、PAH の病態を抑制ないし改善できる可能性が示唆された。他剤や他のモデルでの有効性を確認することにより、有用な治療ターゲットとして臨床応用できる可能性があると考えられる。また、AHR と同様に、免疫細胞の炎症性シグナル制御に関わる Regnase-1 の発現低下が、PAH 発症の原因となっている可能性が示唆された。今後 AHR との発現制御の有無を検証することで、こちらも新たな PAH の診断・治療の指標となることが期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

AHR や Regnase-1 のシグナルをターゲットとした治療は、従来の血管平滑筋の弛緩をターゲットとした治療とは大きく機序が異なっており、既存の治療に抵抗性の患者に対しても有効である可能性がある。そのため PAH の予後改善につながることを期待される。また、今後さらなる AHR の発現制御の解明を進めることにより、コンパニオン診断法の開発を通して、こうした治療の有効な患者群を効率的に抽出していくことが可能になることも期待される。

【参考・引用文献】

- 1 Masaki T et. al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021; 118 (11): e2023899118
- 2 Yaku A, Masaki T (8/23), et. al. *Circulation*. 2022; 146: 1006-22