

マクロファージの炎症制御機構に着目した肺高血圧症の新規メカニズムの解明

横川哲朗

福島県立医科大学 循環器内科学講座

【研究の背景】

肺動脈性肺高血圧症は 100 万人に 5～15 人発症する稀少疾患で、近年治療法の進展があるものの、依然として難治性の症例が数多く存在する。そのため新規治療薬の開発が期待されている。

肺動脈性肺高血圧症は、肺動脈内皮細胞や肺動脈平滑筋細胞の異常増殖により肺動脈末梢の狭窄を来し、右心不全を来す疾患である。機序として肺動脈周囲にマクロファージなどの炎症細胞が集積し、サイトカインを介して肺動脈リモデリングを悪化させることが知られており¹⁾、炎症は肺高血圧症の病態形成に重要な役割を果たす。我々も肺高血圧症の病態に骨髓由来の炎症細胞が影響することを報告した²⁾。そして、本研究において、炎症細胞の中でも肺動脈周囲に浸潤したマクロファージが、マクロファージの分化・増殖に関わる受容体である CSF1R の機能により、肺高血圧症の病態に役割を果たしている可能性に着目した。

【目 的】

マクロファージの受容体である CSF1R の肺高血圧症における役割を明らかにする。

【方 法】

マウスマクロファージ細胞である RAW264.7 細胞を用いて、CSF1R の細胞増殖に与える影響を検討した。

モノクロタリン誘発性肺高血圧症モデルラット、SU5416/低酸素暴露による肺高血圧症モデルマウスを作成し、肺組織のウェスタンブロットや免疫染色、CSF1R 阻害薬を用いた検討で、肺動脈周囲マクロファージの意義や、肺高血圧症における CSF1R の役割を検証した。さらに、マウス肺組織から Magnetic-Activated Cell Sorting (MACS) を用いてマクロファージを単離することで、肺におけるマクロファージの機能を解析した。

【結 果】

2 種類の肺高血圧症動物モデルにおいて、肺動脈周囲に CD68 陽性マクロファージ、Arginase1 陽性 M2 マクロファージが、コントロール群より多く集積していた。また、マクロファージ特異的受容体で、マクロファージの増殖や M2 マクロファージへの分化を制御する CSF1R のリン酸化が、それぞれの肺高血圧症モデルで生じていた。CSF1R の阻害薬である Pexidartinib をマクロファージ細胞である RAW264.7 細胞に投与したところ、RAW264.7 細胞の増殖が Pexidartinib 投与によって抑制された。肺高血圧症における CSF1R の役割を明らかにするために、Pexidartinib をモノクロタリン誘発性肺高血圧症モデルラットに投与したところ、Vehicle 群に比べて、Pexidartinib 投与群で有意に肺高血圧症が改善していた。また、SU5416/低酸素暴露による肺高血圧症モデルマウスに Pexidartinib を投与したところ、同様に肺高血圧症が改善していた。M2 マクロファージを介した肺高血圧症改善メカニズムを明らかにするために、MACS を用いて CD206 陽性 M2 マクロファージをマウスの肺から単離し、検討したところ、肺動脈リモデリングに関わるケモカインである CCL2 の発現が、M2 マクロファージで増加していることが明らかになった。

【考 察】

炎症細胞であるマクロファージの分化・増殖を制御することで、肺高血圧症が改善することを 2 種類の肺高血圧症動物モデルを用いて明らかにした。今後、M2 マクロファージの肺動脈リモデリングや肺の炎症性サイトカインへ与えるメカニズムを詳細に検討していく。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

CSF1R 阻害薬 Pexidartinib が肺高血圧症に有効な薬剤となる可能性が示唆されたことに臨床的な意義があり、今後の実臨床への貢献が期待される。

【参考・引用文献】

文献 1: Circ Res 2014; 115: 165-175

文献 2: Nat Commun 2021; 12: 6177