

肺高血圧症の血管内皮細胞障害に着目した新規治療法の開発

磯部更紗

国際医療福祉大学三田病院 循環器内科

【研究の背景】

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、肺動脈のリモデリングと右心不全を特徴とし、その病態形成の中心には肺血管内皮細胞の障害がある。2000 年に BMPR2 変異が家族性 PAH の原因遺伝子として報告されて以来、SOX17、ACVRL1、ENG、SMAD9 など BMP 経路の複数遺伝子の異常が明らかとなり、BMPR2/BMP シグナル低下が PAH の病態形成に重要であることが示されてきた。

我々は、BMPR2 低下によって内皮細胞アポトーシスの亢進、平滑筋増殖抑制の破綻 (Wang et al., Circ Res. 2023)、炎症 (Taylor S, Isobe S et al., Am J Respir Crit Care Med. 2022) を引き起こすことを報告してきた。さらに、BMPR2 低下や炎症刺激により内皮細胞が内皮間葉転換を起こし、リモデリングを増悪させることも示した (Isobe et al., Am J Respir Cell Mol Biol. 2019)。また、BMPR2 低下は内皮細胞に DNA 損傷の蓄積をもたらす病態形成に重要な役割を担っていること、そして FOXF1 低下が DNA 損傷修復不全と内皮障害の原因となることを明らかにした (Isobe et al., Nat Commun. 2023)。これらの一連の知見から、内皮恒常性の維持が病態形成に極めて重要であり、内皮修復経路は重要な治療標的であると考えられる。

【目 的】

肺血管内皮細胞の修復によって PAH の病態を改善しうる新たな治療戦略の基盤を構築する。

【方 法】

まず、FOXF1 の低下が PAH の病態形成に及ぼす影響を明らかにするため、BMPR2 低下、炎症刺激など内皮ストレス条件下での FOXF1 発現動態と下流経路を解析した。次に、肺血管内皮細胞の恒常性維持に関わる遺伝子群の発現を解析し、FOXF1 を回復させた際に改善がみられる遺伝子発現の同定を試みた。

また、肺血管内皮細胞への遺伝子導入および発現制御の基礎的条件検討を行い、mRNA を用いた一過性発現の特性や細胞応答を評価した。

【結 果】

BMPR2 低下や炎症環境において FOXF1 の発現が低下し、内皮細胞の DNA 損傷と恒常性破綻が進行する既報の機序 (Isobe et al., Nat Commun 2023) が、今回の解析条件下においても再現されることが確認された。また、FOXF1 の発現を回復させることで、内皮細胞の再生や恒常性維持に関わる遺伝子群の発現が改善する傾向が認められ、FOXF1 の機能回復が内皮修復に寄与する可能性が示唆された。mRNA を用いた一過性遺伝子発現の検討では、内皮細胞において良好な発現応答が得られ、内皮恒常性に関連する複数の遺伝子の上昇が認められた。

【考 察】

本研究では、これまで申請者が報告してきた BMPR2 低下に伴う内皮障害の機序として、FOXF1 低下による内皮恒常性の破綻という一連のカスケードが、今回の解析条件下においても改めて確認された。FOXF1 の発現回復により、内皮細胞の生存や恒常性維持に関わる複数の遺伝子発現が改善する傾向が認められたことは、FOXF1 が肺血管内皮の恒常性維持に中心的な役割を担うという既報の知見と整合し、内皮機能を直接修復する治療戦略の有効性を支持するものである。mRNA を用いた一過性遺伝子発現の検討において、内皮細胞における良好な発現応答と関連遺伝子の発現改善が得られたことは、内皮細胞を標的とする分子治療の実現可能性を示す重要な成果であり、内皮恒常性を回復させる新たな治療基盤となり得る。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

申請者はこれまで一貫して肺高血圧症の基礎及び臨床研究を行っており、現在も肺高血圧症患者の診療に携わっている。最近、肺高血圧症の治療薬として、Activin をトラップすることにより、TGF シグナルを抑制して細胞増殖を防ぐ Sotatercept が使用可能となった。本研究は、Sotatercept や血管拡張薬とは異なる新たな機序の治療薬の開発に貢献することが期待される。

【参考・引用文献】

1. **Isobe S**, Nair RV, Kang HY, Wang L, Moonen JR, Shinohara T, Cao A, Taylor S, Otsuki S, Marciano DP, Harper RL, Adil MS, Zhang C, Lago-Docampo M, Körbelin J, Engreitz JM, Snyder MP, Rabinovitch M. Reduced FOXF1 links unrepaired DNA damage to pulmonary arterial hypertension. *Nat Commun.* 2023;14(1):7578.
2. Taylor S, **Isobe S (Co-first author)**, Cao A, Contrepolis K, Benayoun BA, Jiang L, Wang L, Melemenidis S, Ozen MO, Otsuki S, Shinohara T, Sweatt AJ, Kaplan J, Moonen JR, Marciano DP, Gu M, Miyagawa K, Hayes B, Sierra RG, Kupitz CJ, Del Rosario PA, Hsi A, Thompson AAR, Ariza ME, Demirci U, Zamanian RT, Haddad F, Nicolls MR, Snyder MP, Rabinovitch M. Endogenous Retroviral Elements Generate Pathologic Neutrophils in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(8):1019-1034.
3. Wang L, Moonen JR, Cao A, **Isobe S**, Li CG, Tojais NF, Taylor S, Marciano DP, Chen PI, Gu M, Li D, Harper RL, El-Bizri N, Kim YM, Stankunas K, Rabinovitch M. Dysregulated Smooth Muscle Cell BMPR2-ARRB2 Axis Causes Pulmonary Hypertension. *Circ Res.* 2023 Mar 3;132(5):545-564.
4. **Isobe S**, Kataoka M, Endo J, Moriyama H, Okazaki S, Tsuchihashi K, Katsumata Y, Yamamoto T, Shirakawa K, Yoshida N, Shimoda M, Chiba T, Masuko T, Hakamata Y, Kobayashi E, Saya H, Fukuda K, Sano M. Endothelial-Mesenchymal Transition Drives Expression of CD44 Variant and xCT in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2019;61(3):367-379.