

研究テーマ： 肺高血圧症における代謝とミトコンドリア機能異常の解明

ボストン大学 山下 尚志

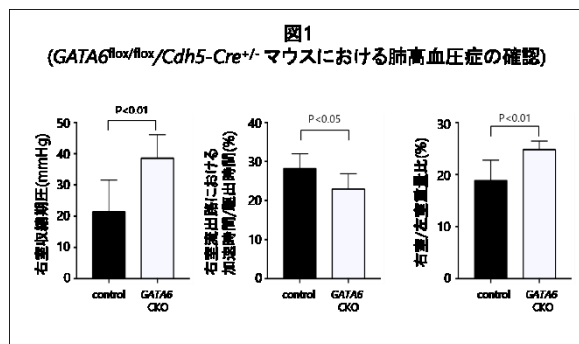
肺高血圧症は心肺の機能障害をもたらす予後不良な進行性の疾患群である。特に肺動脈生肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension：PAH）は典型的な肺高血圧症としての臨床像を示す疾患群であり、肺動脈における血管内皮細胞の障害、平滑筋細胞の増殖異常、血管周囲の炎症細胞浸潤、内膜の閉塞性線維化、外膜の線維化等、様々な機序が複合的に起こって病態が形成されている。我々の研究室はこれまで血管内皮細胞の異常が血管内皮細胞のみならず平滑筋細胞の増殖や周囲の線維化、炎症などを引き起こすことを確認してきた。

一方、生物科学の進歩に伴い、いわゆるオーム科学（ゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクス）が盛んに研究されるようになってきた。同種の物質を網羅的に解析することで大局的観点から病態解明へのヒントを探す手段である。生体内では、DNA→mRNA→蛋白質→代謝物といったセントラルドグマに従って生体反応が行なわれている。最終的には代謝が重要な役割を担っていることは事実であるが、メタボロミクスは機器や解析手段の問題から、ゲノミクス等に比べてまだまだ手つかずの分野が多い状態である。

今回我々は血管内皮細胞の異常がもたらす①PAH モデルマウスの確立、②同マウスでのメタボロミクス解析、③患者群における代謝異常との関わりについての明らかにし、新規の知見と代謝物を利用した治療薬の開発を目指すこととした。

①PAH モデルマウスの確立

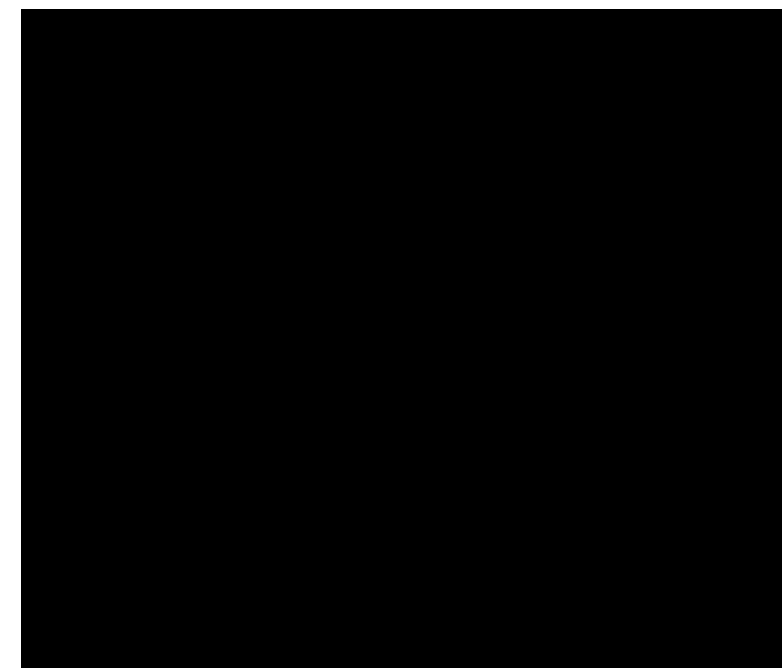
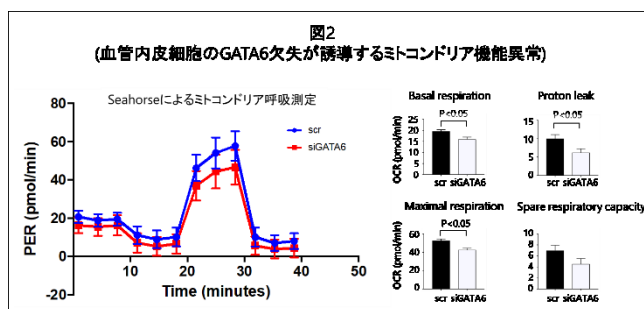
Loxp-Cre システムを用いて(GATA6^{fllox/fllox}/Cdh5-Cre^{+/-}; GATA6 CKO)マウスを作成し解析を行った。GATA6 は転写因子の一つであり、血管内皮細胞においてはその恒常性の維持に重要な役割を担っていることが示されており、PAH 患者にて血管内皮細胞における発現が低下していることが知られている。そのような背景の中で血管内皮細胞における GATA6 欠失マウスは肺高血圧症を自然発症することが判明した（図 1）。機序として血管内皮細胞における GATA6 の欠損は周囲の平滑筋細胞の GATA 6 の欠損を誘導し平滑筋細胞を増殖させることや、血管周囲の炎症を引き起こすことが確認された。



②PAH モデルマウスでのメタボロミクス解析

肺動脈由来血管内皮細胞を用いた検討で、GATA6 の欠失がミトコンドリア機能異常を引き起こすことが明らかになった（図 2）。次に GATA6 CKO マウスにおける肺組織から検体

を採取し、メタボロミクス解析を行うこととした。9-fluorenylmethoxycarbonyl-glycine を内部標準として検体抽出時に加えて、liquid chromatography/mass spectrometry (LC-MS) analysis を用いて定量化を行った。まず初めに解析対象としてミトコンドリア代謝に関係する Pentose phosphate pathway、Glycolysis、Carnitine metabolism and Fatty Acid oxidation、TCA cycle intermediates、Glutamine/ glutamate and aspartate metabolism の解析を行った。解析数が十分ではないものの GATA6 CKO マウスの肺組織において、Carnitine が 200 倍、Propionyl carnitine が 100 倍の上昇を示し、Carnitine metabolism and Fatty Acid oxidation に何かしらの異常をきたしていることが示唆された。今後は解析数を増やしながらか、Carnitine と肺高血圧症についての検討を行う予定である。



③患者群における代謝異常の解析

未だ②の解析が終わっておらず、ヒト検体における本格的な解析は行っていない。現在患者血清からメタボロミクス解析に適切な検体をつくる条件を検討中である。