

主論文の要約

Therapeutic Efficacy of Valproic Acid in a Combined Monocrotaline and Chronic Hypoxia Rat Model of Severe Pulmonary Hypertension

(重症肺高血圧モデルラットを用いたヒストン脱アセチル化酵素阻害薬の肺高血圧に対する治療効果の検討)

東京女子医科大学大学院
内科系専攻循環器内科学分野
(指導：萩原誠久教授)
蘭 貝蒂

(PLOS ONE doi10.1371/journal.pone.0117211 in press)

【目的】

肺高血圧症 (Pulmonary Hypertension: PH) は肺血管組織の進行性の増殖を伴う難治性疾患である。現行の治療法の改善が期待されている。現在使用されている PH の治療薬は、肺血管拡張を主な作用機序としているが、肺血管構造のリモデリングに作用する治療薬の報告はまだ少ない。ヒストン脱アセチル化酵素 (Histone Deacetylase, HDAC) 阻害薬は遺伝子発現に作用する薬剤であり、ヒストンのアセチル化を亢進させることにより、クロマチン構造を弛緩させ、結果として発現が抑制されていた遺伝子の発現を促す。HDAC 阻害薬は細胞増殖と炎症反応を抑制することにより、抗腫瘍効果を発揮するが、PH についての治療研究は少ない。本研究の目的は、モノクロタリン (Monocrotaline, MCT) 単回投与方法及び慢性低酸素暴露法 (Chronic Hypoxia, CH) を併用した重症 PH モデルラットを作成し、HDAC I 阻害薬であるバルプロ酸 (Valproic Acid, VPA) の PH 予防と PH 発症後の治療効果について血行動態的、組織学的、分子生物学的に研究し、加えてその作用機序を検討することである。

【対象および方法】

雄性 Sprague Dawley ラット (280-350g) を 1 群あたり 6 匹、4 群に分けた。コントロール群: 生理食塩水を単回皮下投与した。MCT/CH 群: MCT (60mg/kg) を単回

皮下注射後 CH(10%酸素)下 3-5 週間暴露した。予防群/予防対照群:MCT 注射 CH 暴露開始から 3 週間の間毎日 VPA/Vehicle を投与した。治療群/治療対照群:MCT 注射 CH 暴露 3 週間後から 5 週間後まで毎日 VPA/Vehicle を投与した。実験開始後 3-5 週で右心室収縮期圧(RVSP)と右室重量を測定し、肺血管リモデリングを組織学的に評価し、さらに分子生物学的検討を行った。

【結 果】

3 週間後コントロール群に比べて、MCT/CH 群の RVSP が上昇し、右心室肥大をきたしていた。肺血管の中膜肥厚、小動脈の筋性化、細胞増殖、炎症反応の上昇がみられた。予防対照群と比較して、予防群ではこれら PH 進行の指標はいずれも低く抑えられていた。治療対照群と比較して、治療群ではこれら PH 進行の指標の有意の改善効果が認められた。分子生物学的検討により、VPA は重症 PH モデルラットの肺血管における Casp3 と p21 遺伝子の発現を増やし、HIF1a、MCP1、Bcl2、Bcl-x1 遺伝子の発現を抑制した。

【考 察】

本研究は、既に PH を発症した場合においても、VPA 投与により一定の改善が期待できることを示した。PH における VPA による治療効果の作用機序は、肺血管の細胞増殖と炎症の抑制、アポトーシスの促進作用によるものと考えられた。

【結 論】

MCT/CH 併用法を用いた重症 PH モデルラットにおいて、HDAC I 阻害薬である VPA は、PH の発症を抑制し、発症後の PH の進行を改善した。本研究の成果から、重症 PH の治療薬として HDAC 阻害薬が有効である可能性が示された。