

平成17年度自治医科大学大学院医学研究科 研究奨励賞研究成果報告

原発性肺高血圧症に対する炎症制御療法の開発

地域医療学系専攻 3年 伊藤 孝幸

1. 背景

近年、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の病態進展において炎症反応の重要性が注目されている。抗炎症性サイトカインであるインターロイキン (IL) -10は、肺動脈の炎症増殖反応を多面的に制御することにより肺高血圧症を改善する可能性がある。

2. 目的

炎症および免疫反応による副作用が少なく、長期発現が可能なアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いて、IL-10の体内発現によるモノクロタリン (MCT) 誘発性肺高血圧症の進展抑制とその機序解析を試みた。

3. 方法

IL-10およびGFP発現 AAV ベクターを、3週令の Wistar ラットの右腿に単回筋注し、正常対照群、MCT 単独投与群、GFP ベクター+MCT 投与群、IL-10ベクター+MCT 投与群の4群 (各 n=5) を作成した。後者の3群に対し7週令時に MCT (30mg/kg) を皮下注し、11週令時に種々の評価を行った。また、致死量の MCT (45mg/kg) 投与した群 (各 n=8) を作成し、生存率に及ぼす影響を調べた。

4. 結果

評価時の IL-10群における血清 IL-10濃度は有意に上昇していた。IL-10群では GFP 群と比較して、平均肺動脈圧、右室/(左室+中隔)比、末梢肺動脈の中膜肥厚度、肺組織抽出液中の IL-6および TGF- β 1濃度が低下していた。また、これらの指標の改善度は、血清 IL-10濃度と関連していた。さらに IL-10群において、免疫組織学的評価による肺動脈周囲マクロファージ浸潤 (ED-1抗体) および肺動脈平滑筋増殖 (PCNA 抗体) の抑制と、生存率の有意な改善が認めら

れた。

5. 考察

AAV ベクターを用いた IL-10の持続的体内発現により、MCT 誘発性肺高血圧症の肺動脈リモデリングとその基盤にある炎症増殖反応が抑制され、生存率が改善した。また、本法により重篤な副作用は生じなかった。本研究の結果は予防投与によるものであったが、治療プロトコルで効果を証明できれば、IL-10を用いた炎症制御療法が PAH の新たな治療戦略となる可能性がある。

摂食中枢 NPY ニューロンによる摂食亢進・抑制ホルモンの受容と情報統合の機構

人間生物学系専攻 3年 河野 大輔

1. 目的・背景

視床下部弓状核ニューロペプチド Y (NPY) ニューロンは、摂食亢進に重要な役割を果たしている。空腹時において NPY mRNA の発現量は著明に上昇しており、また、NPY の脳室内投与は強い摂食亢進を引き起こす。NPY ニューロンは種々の中枢性および末梢性の摂食・代謝調節情報を受容している。摂食亢進物質グレリンは食前に血中濃度が上昇し、グレリンの脳室内投与により摂食が亢進する。グレリンによる摂食亢進は NPY 受容体拮抗薬によって阻害されることから、グレリンによる摂食亢進は NPY ニューロンを介していると考えられる。一方、脂肪細胞から産生される摂食抑制物質レプチンは、脳を介して摂食抑制を起こし、レプチン受容体は NPY ニューロンに豊富に発現していることから、レプチンによる摂食抑制のかなりの部分が NPY ニューロンを介していると考えられる。グレリンとレプチンは、NPY ニューロンへの作用を介して生理的な摂食調節に関与していると考えられるが、それらの