

平成 29 年 5 月 30 日

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：

(日本語) 革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」研究開発領域

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation (PRIME), “Studies on Specific Activities and Functions of Lipid Molecules to Develop Innovative Medical Technologies”

研究開発課題名：

(日本語) 肺高血圧症の病態形成に関わる機能性脂質の質的量的制御による新たな治療戦略の創出

(英語) Development of novel treatment strategies by regulating functional lipids involved in the pathogenesis of pulmonary hypertension

研究開発担当者 (日本語) 慶應義塾大学医学部循環器内科 特任講師 遠藤仁

所属 役職 氏名： (英語) Jin Endo, Assistant Professor, Department of Cardiology, Keio University School of Medicine.

実施期間： 平成 28 年 10 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語)

開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

和文

肺高血圧症の発症メカニズムの解明や治療手段の開発には多くの研究がなされているが、いまだ十分な結果は得られていない。

肺高血圧症の発症・進展には、炎症による「血管リモデリング」が基盤にあり、炎症または線維化を制御する機能性脂質が病態形成に関与している可能性がある。我々の研究チームは、反応性に富み、血管拡張、抗炎症作用などの生理活性が知られている脂肪酸代謝物のエポキシ脂肪酸が、肺高血圧症の進行に伴って特徴的に増減していることを見出した。肺高血圧によって、エポキシ体に代謝される脂肪酸自体に量的変化がみられないか調べるために、各種肺高血圧動物モデルを作成し、肺高血圧肺における脂肪酸組成を解析した。しかし、基質となりうる脂肪酸自体の量に、肺高血圧肺と正常肺では大きな違いはなかった。現在、ヒトを含めた生体サンプルを適宜解析していき、肺高血圧肺での脂肪酸代謝物の特徴的な挙動をより正確にとらえるよう研究を進めている。

また、エポキシ脂肪酸の産生に関与する酵素の一つと同定された分子Xのノックアウト (KO) マウスについても解析を行なっている。本 KO マウスは低酸素暴露環境下で飼育し肺高血圧を誘導すると、野生型と比較し優位に高い死亡率を示した。次に、肺高血圧の重症度を評価するため、心臓カテーテル検査を行なったところ、分子 X KO マウスにおいて優位に右室収縮期圧が上昇しており、肺高血圧の増悪が確認された。また、右室重量の著明な増大および心不全マーカーの発現上昇を確認し、右心不全の増悪も認められた。今後、組織的な解析を進めていき、責任細胞の同定を行ない、そのうえで産生される機能性脂質を探索していく。

肺高血圧症の予後は、肺動脈圧の上昇による二次的な右心不全によって規定される。心臓では様々な病態に応じてダイナミックな脂質環境の変化が起きており、心臓の機能に直接影響を及ぼしていると考えられているが、いまだ不明な点が多い。我々は、各種肺高血圧モデルの不全心を採取し、脂肪酸組成を解析したところ、圧負荷のかかる右室に限局して特徴的な脂肪酸組成の変化を認めた。圧負荷不全心の脂肪酸組成の変化様式から、脂質リモデリング酵素より、脂肪酸の伸長や不飽和化に関わる酵素に変化がおきている可能性が強く示唆された。現在のところ、それらの酵素群について不全心で明らかな遺伝子発現変化を確認できていないが、今後酵素活性について評価していく予定である。また、圧負荷が脂肪酸組成変化の誘因になるか検証するため、選択的な圧負荷モデルである肺動脈縮窄モデルを作成し *in vivo* モデルとして解析している。In vitro においても、細胞に定期的な stretch をかける培養システムを導入し脂質組成の変化がみられるか検証している。

英文

In the past decades, the treatment development and the pathogenic mechanism analysis for pulmonary artery hypertension has been performed vigorously, however, the outcomes are still not gratified.

Since the onset and progression of pulmonary artery hypertension are involved in vascular remodeling caused by inflammation, the functional lipids that control local inflammation and fibrosis in lungs positively or negatively, can contribute to the pathogenesis of pulmonary hypertension. We have found epoxy fatty acids, which possess a protective property against inflammation and fibrosis, were dramatically changed in the lungs with developing pulmonary hypertension. To evaluate alteration of the amount of fatty acid substrate that produce epoxy metabolites in pulmonary hypertension, we measured the fatty acid composition in the lungs of several pulmonary hypertension animal models by using GC-MS. But fatty acid composition of the lung tissue were comparable between pulmonary hypertension mice and normal mice. Now, we are analyzing the lung samples from the patients with pulmonary hypertension to understand the characteristic changes of functional fatty acid metabolites in pulmonary hypertension more correctly.

The mice with knocked-out molecule X, which are recently identified as an enzyme producing epoxy fatty acid, showed higher mortality rate under chronic hypoxic condition relative to wild type mice. In hemodynamic study, right ventricular systolic pressure was significantly higher in the molecule X KO mice with hypoxia-induced pulmonary hypertension. Further, the right ventricular weight and the mRNA expressions of heart failure marker genes in the molecule X KO mice after hypoxia were significantly increased more than in wild type mice, indicating that a genetic ablation of molecule X worsened right heart failure secondary to pulmonary hypertension. Now, we are performing histological analysis to identify the cell type responsible for the exacerbation of pulmonary hypertension seen in the molecule X KO mice followed by searching novel functional lipids secreted from the cells.

The prognosis of pulmonary hypertension is determined by right-sided heart failure secondary to the elevated pulmonary artery pressure. Prolonged hemodynamic stress leads remarkable alteration of the lipid milieu in heart that might affect directly cardiac function, although the underlying mechanism remains unclear. We confirmed the remodeling of cardiac fatty acid composition occurred during stress selectively in the pressure-overloaded right-sided ventricle in pulmonary hypertension. The pattern of changes in fatty acid composition of heart strongly suggested that the activities of fatty acid elongases and desaturases regulating the length and degree of unsaturation of fatty acids were altered in pulmonary hypertension rather than the enzymes involved in phospholipid remodeling. Unexpectedly, the gene expression pattern of these enzyme were not changed in the heart of pulmonary hypertension mice, so now we plan to measure the enzymatic activities in the diseased heart. Further, we examine whether and how pressure overload induce cardiac fatty acid composition via activating the enzymes in vitro and in vivo.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし