

PRESS RELEASE

間質性肺疾患に伴うブレオマイシン誘発性肺高血圧症における CD26/DPP4 の役割

Functional Roles of CD26/DPP4 in Bleomycin-Induced Pulmonary Hypertension Associated with Interstitial Lung Disease

本研究成果は、2024 年 1 月 6 日に科学誌「International Journal of Molecular Sciences」に掲載されました。

【要約】

間質性肺疾患(ILD)を伴う肺高血圧症(PH)は、しばしば進行性の右心不全をきたす難治性かつ致死的な肺循環疾患である。CD26/ジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP4)は肺の構成細胞に発現しており、さまざまな呼吸器疾患の病因に関連している可能性がある。我々は、PH-ILD における CD26/DPP4 の機能的役割を明らかにすることを目指し、特に血管平滑筋細胞(SMC)に着目した。*Dpp4* ノックアウト(*Dpp4* KO)マウスと野生型(WT)マウスにブレオマイシン(BLM)を腹腔内に投与し、PH-ILD モデルを確立した。WT マウスで観察された BLM による右室収縮期圧の上昇と右室肥大は、*Dpp4*KO マウスでは抑制されていた。*Dpp4*KO マウスの肺小血管における BLM 誘発性血管筋新生は、WT マウスより軽度であった。TGFβ 刺激ヒト肺動脈平滑筋細胞(hPASCs)の生存率は、低分子干渉 RNA による *DPP4* ノックダウンにより低下した。トランスクリプトーム解析の結果によると、TGFβ 処理による hPASCs の発現亢進遺伝子は、Notch、PI3K-Akt、および NFκB シグナル伝達経路を介した肺血管 SMC の増殖に関連していた。さらに、hPASCs における *DPP4* ノックダウンは、TGFβ 処理によって亢進していたシグナル経路を阻害した。これらの結果は、*Dpp4* の遺伝的欠損が、PASCs の TGFβ 関連経路の阻害を介して抗増殖効果を発揮することにより、血管リモデリングを緩和し、BLM 誘発性 PH-ILD を予防している可能性があることを示唆している。

【成果概要】

2.1. BLM 誘発性肺高血圧症は WT マウスに比べ *Dpp4*KO マウスでは抑制されていた。

2.2. *Dpp4*KO マウスにおける肺小血管の中膜肥厚は抑制されていた。

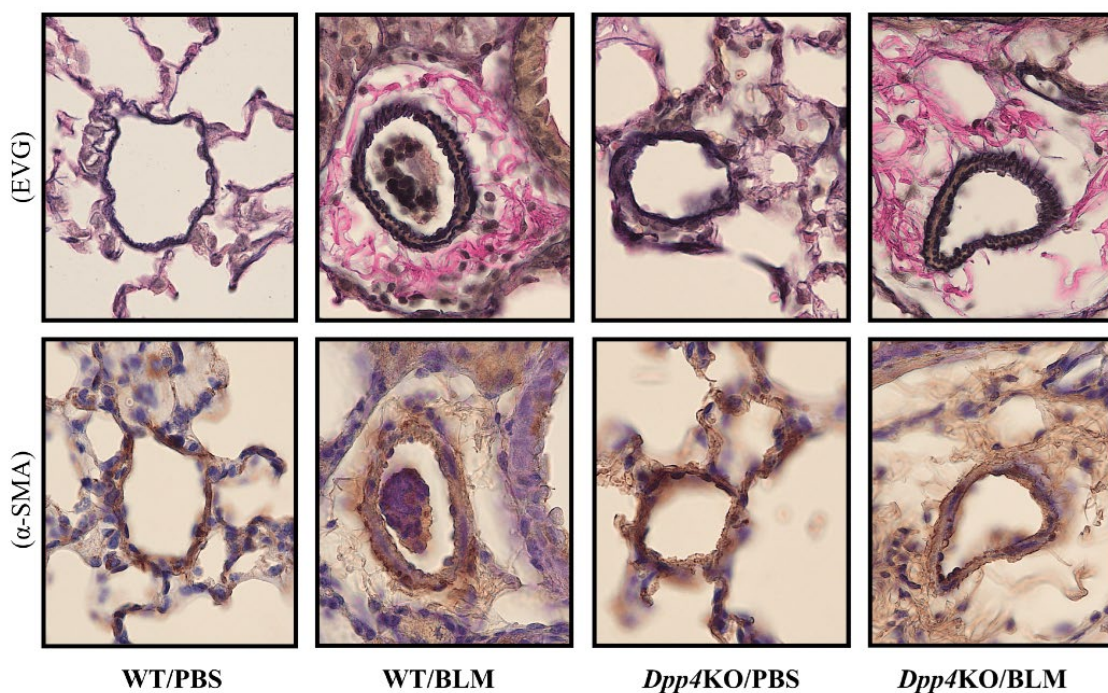
BLM 刺激の結果、PBS 処理マウス(WT/PBS)と比較して、WT マウス(WT/BLM)の肺小血管の中膜の著明な肥厚を呈した。しかし、BLM 処理した *Dpp4* KO マウス(*Dpp4*KO/BLM)では中膜の厚さが抑制された(図 2a)。肺小動脈における血管筋の定量的評価から明らかなように、WT/BLM マウスでは、

WT/PBS マウスよりも部分的または完全に筋肉化された血管の数が有意に多かった(部分的筋肉化: $p<0.001$ 、完全筋肉化: $p<0.05$)。 *Dpp4*KO/BLM マウスの筋層増加した血管の数(部分的および完全)は、WT/BLM マウス($p<0.05$)よりも有意に少なかった(図 2b)が、WT/BLM と *Dpp4*KO/BLM の間では各特徴の差は認められなかった(部分筋肉化: $p=0.29$ 、完全筋肉化: $p=0.32$)(図 2c)。

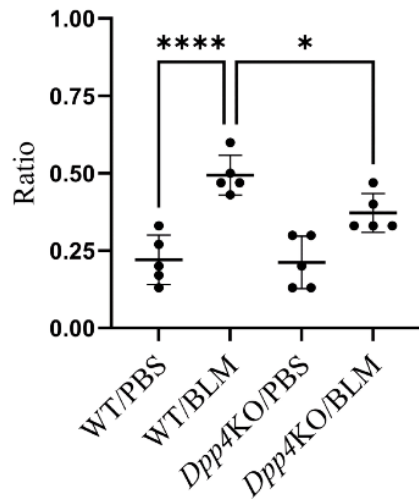
CD31⁺CD45⁻肺細胞における α -SMA の発現レベルは、平均蛍光強度(MFI)として評価され、BLM チャレンジ後に高かった(WT/PBS と WT/BLM を比較: $p<0.05$)。注目すべきは、*Dpp4*KO/BLM の発現レベルが WT/BLM よりも有意に低かったことである($p<0.05$)。WT/BLM の全肺細胞における α -SMA の発現レベルは、*Dpp4*KO/BLM の発現レベル($p=0.36$)と有意差はなかった(図 2d, e, f)。

BLM 刺激によって、WT および *Dpp4* ノックアウトマウスの両方で肺と右心室の線維化を引き起こした(図 2g, h)。WT/BLM における肺組織の線維化を評価する Ashcroft スコアは、WT/PBS と比較して、重篤であった($p<0.001$)。しかし、WT/BLM と *Dpp4*KO/BLM の間に有意差は認められなかった($p=0.95$)(図 2i)。

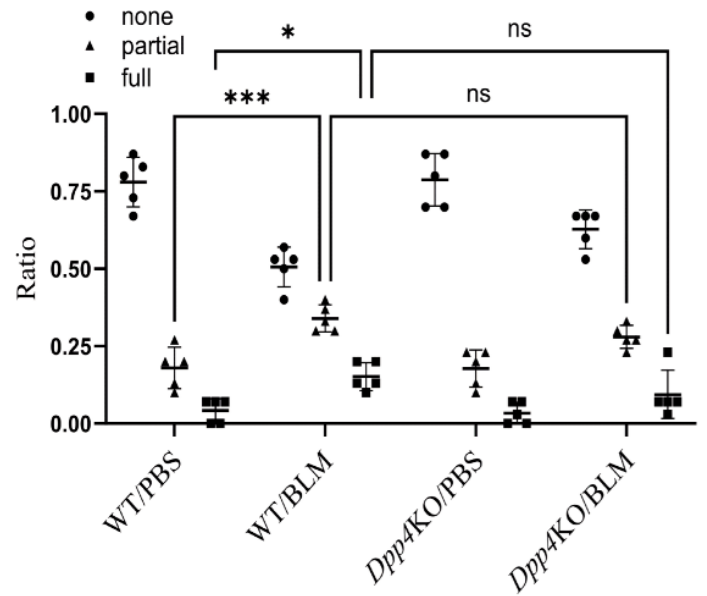
図 2(a)



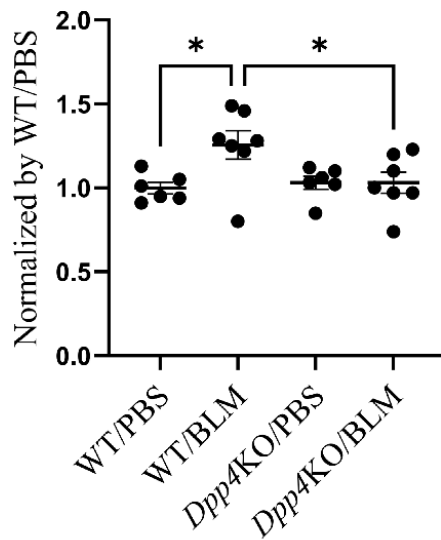
☒ 2(b) Total number of muscularized vessels



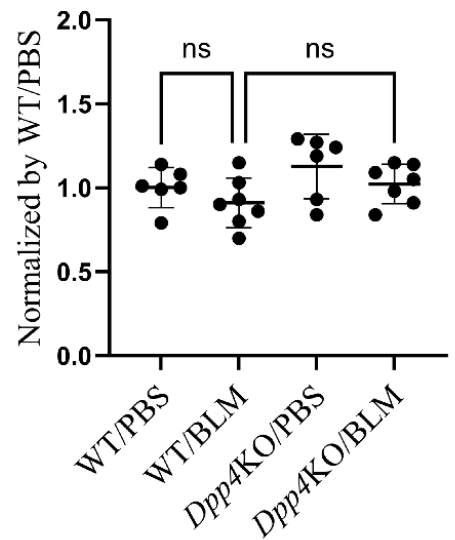
☒ 2(c) Individual number of muscularized vessels



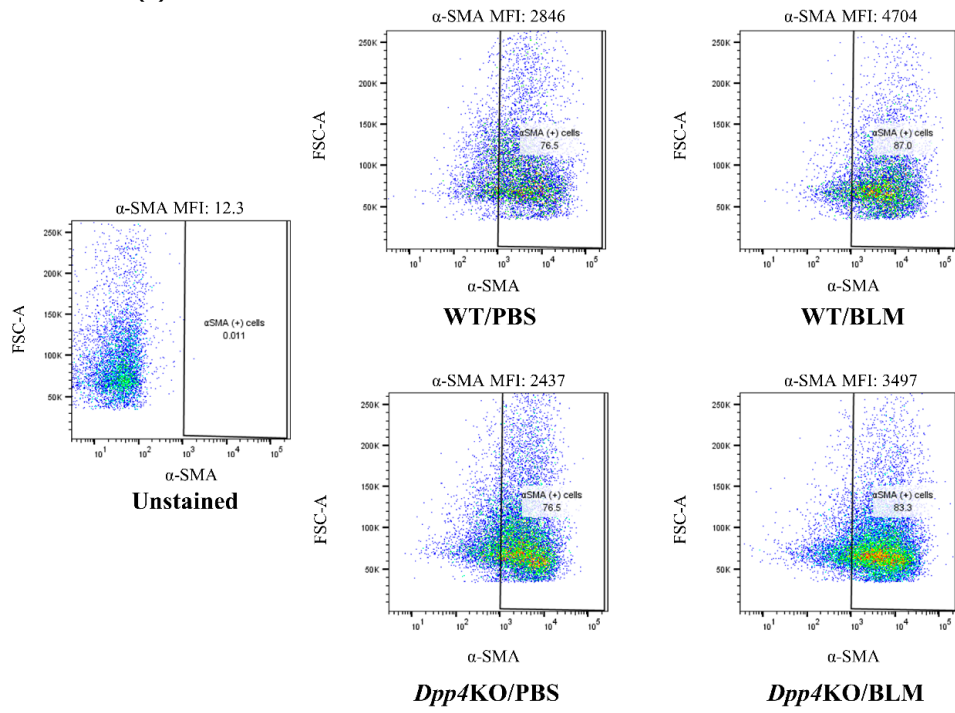
☒ 2(d) α -SMA expression (MFI) in CD31⁺CD45⁻ cells



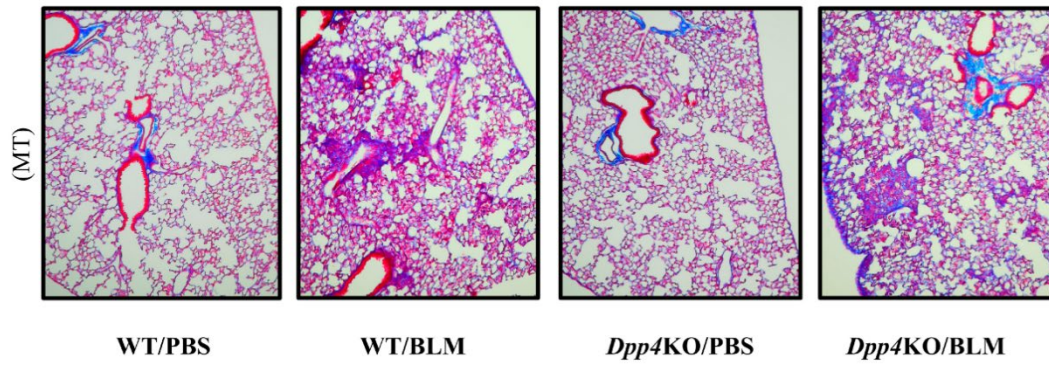
☒ 2(e) α -SMA expression (MFI) in whole lung cells



☒ 2(f)



☒ 2(g)



☒ 2(h)

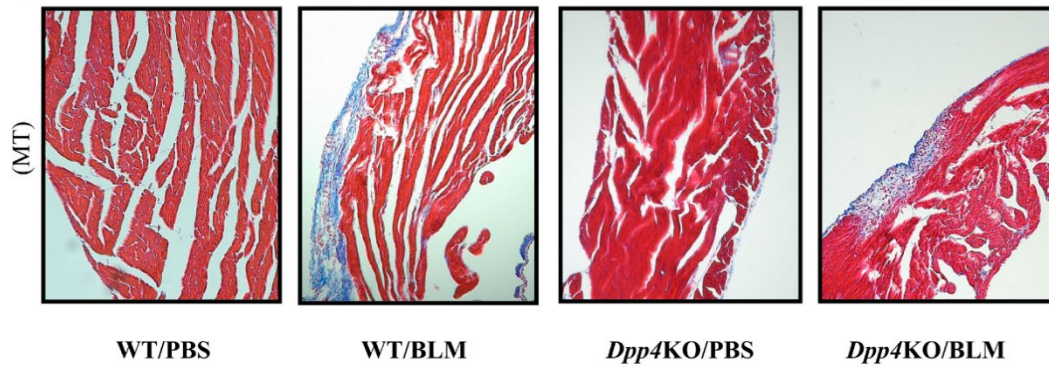
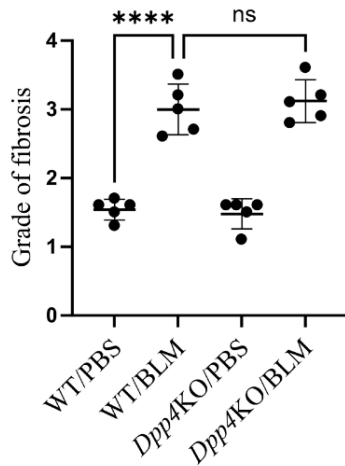


図 2(i) Ashcroft score



2.3. 培養ヒト肺動脈平滑筋細胞 (hPASCs) における DPP4-siRNA 処理によって細胞増殖および細胞傷害性の減少が観察された。

2.4. TGFβ および DPP4-siRNA 処理後の培養ヒト肺動脈平滑筋細胞(hPASCs)のトランスクリプトーム解析では Notch、PI3K-Akt、および NFκB シグナル伝達経路の変化がみられた。

【まとめ】

本研究は、Dpp4 の遺伝的欠損が、血管リモデリングを緩和することにより、マウスの BLM 誘発性 PH に予防効果を有することを示し、Notch、PI3K-Akt、および NFκB シグナル伝達経路を介して PASCs に抗増殖効果を発揮する可能性があることを実証した。したがって、CD26/DPP4 は、ILD に関連する PH 患者の治療標的となる可能性が示唆された。

発表詳細は下記の URL からご覧ください。

【掲載誌名】

International Journal of Molecular Sciences

【論文タイトル】

Functional Roles of CD26/DPP4 in Bleomycin-Induced Pulmonary Hypertension Associated with Interstitial Lung Disease

【著者】

Tadasu Okaya ¹, Takeshi Kawasaki ¹, Shun Sato ^{1,2}, Yu Koyanagi ¹, Koichiro Tatsumi ¹, Ryo Hatano ³, Kei Ohnuma ³, Chikao Morimoto ³, Yoshitoshi Kasuya ⁴, Yoshinori Hasegawa ⁵, Osamu Ohara ⁵, and Takuji Suzuki ^{1,2}

【著者所属】

1. Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, Japan
2. Synergy Institute for Futuristic Mucosal Vaccine Research and Development, Chiba University, Chiba 260-8670, Japan
3. Department of Therapy Development and Innovation for Immune Disorders and Cancers, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Tokyo 113-8421, Japan
4. Department of Biomedical Science, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, Japan
5. Department of Applied Genomics, Kazusa DNA Research Institute, Chiba 292-0818, Japan

【DOI】10.3390/ijms25020748

【URL】<https://doi.org/10.3390/ijms25020748>

【研究助成】

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業(課題番号 19K17663、22K16163、22H03076); 2019年度「GSK ジャパン研究助成」; Therapeutics Research Initiative Grant from Chiba University School of Medicine 2019-G6; AMED-CREST「革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ」気道組織における病的リモデリング(線維化)機構の解明と病態制御治療戦略の基盤構築 (No. JP21gm1210003); AMED SCARDA「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業」ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群 千葉シナジーキャンパス(千葉大学 未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点) (JP223fa627003); 厚生労働省呼吸器疾患・肺高血圧症研究グループ研究助成(課題番号 20FC1027、23FC1031)の支援の下で実施されました。

【本リリースに関するお問い合わせ先】

千葉大学未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点 (cSIMVa) URA 大江洋子