



Title	Hypoxia Induces Alteration of Bone Morphogenetic Protein Receptor Signaling in Pulmonary Artery Endothelial Cell
Author(s)	高橋, 邦彦
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47517
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 ^{たか}高 ^{はし}橋 ^{くに}邦 ^{ひこ}彦

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 2 0 7 6 1 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 19 年 1 月 18 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

医学系研究科生体統合医学専攻

学 位 論 文 名 Hypoxia Induces Alteration of Bone Morphogenetic Protein Receptor Signaling in Pulmonary Artery Endothelial Cell
(低酸素は肺血管内皮細胞における骨形成蛋白受容体シグナルの変化を誘導する)

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 大 菌 恵一

(副査)
教 授 堀 正二 教 授 川瀬 一郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

BMP シグナル系は骨・軟骨形成への関与、胚形成における背腹軸の決定、神経細胞の分化、血管新生など、様々な組織にて重要な役割を果たしていることがわかってきている。最近、特発性肺動脈性肺高血圧症の発症因子の一つとして BMPⅡ型受容体 (BMPRⅡ) 遺伝子のハプロ不全が報告されて以来、肺血管における BMP シグナルの重要性が認識されつつある。肺高血圧症は慢性閉塞性肺疾患・短絡性先天性心疾患・膠原病・肝硬変など、様々な疾患の予後を規定する合併症の一つであり、これら二次性肺高血圧症の肺組織においても BMPⅠ型・Ⅱ型受容体の発現低下が報告された。これらのことから BMPR シグナルが肺血管の remodeling や homeostasis の維持に関与している可能性が示唆されている。本研究では慢性低酸素性肺高血圧症モデルラットを用いて、慢性肺高血圧症発症における BMPR シグナル系の関与を検討することを目的とした。

〔 方法ならびに成績 〕

10 週齢 SD ラットを Hypoxic Chamber 内 (50 kPa $\approx$ 1/2 気圧) で飼育する群 (Hypoxia 群) と正常大気圧で飼育する群 (Control 群) に分け、飼育開始時を day0 とし、day1・day3・day7・day14 の時点で屠殺した後、その肺組織を用いて検討を行った。まずラット肺組織における BMPRⅡの発現パターンを免疫組織染色で検討したところ、気管支上皮細胞と肺血管の内皮細胞に分布していた。Hypoxia 群と Control 群で比較したところ、day14 で肺血管の中でも抵抗血管の内皮細胞において BMPRⅡの発現が低下していた。Smad5・Smad8 に関しても同様に Hypoxia 群の day14 で抵抗血管の内皮細胞で発現の低下が認められたが、Smad1 は Hypoxia 群で day3 より発現の増強が認められ day14 でピークに達した。また Smad1 に関して in situ hybridization にて mRNA の発現をみたところ、肺血管内皮細胞において day7 をピークとする発現増強がみられた。血管内皮細胞において Smad1/5 は TGF β のⅠ型受容体である ALK1 からのシグナル伝達経路でもあることから、ALK1 の発現パターンを検討したところ Hypoxia 群の day14 で day0 と比較して発現の増強が認められ、ALK1 の発現増強が Smad1 の発現増強に影響を及ぼす可能性が示唆された。最終的なシグナル伝達の影響を検討するためにリン酸化 Smad1/5/8 を検討したところ、Hypoxia 群の day0

を最大とし徐々に低下していった。さらに BNP/Smad の target gene である Id-1 も mRNA レベルで day0 を最大とし徐々に低下していくことが確認された。

動物モデルの肺血管内皮細胞における BMPRⅡ の発現低下と低酸素刺激の関連を検討するため、肺血管内皮細胞株 (TRLEC) を用いた検討を行った。TRLEC を 1 %O₂ に 24 時間・48 時間曝露した後に細胞を回収し検討を行ったところ Smad1・Smad5 は mRNA レベルで変化が無かったが、BMPR-I a、RMPR-II、Smad8、は 24 時間・48 時間後に有意に低下を認め、リン酸化 Smad1/5/8 も蛋白レベルで同様に低下していき、target gene である Id1 は mRNA レベルで 48 時間の時点で有意に低下していた。

[総 括]

低酸素刺激は肺血管内皮細胞における BMPR シグナル伝達の減弱を誘導し、このことが低酸素性慢性肺高血圧症における肺血管のリモデリング・肺高血圧の進展に関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

肺高血圧症は持続・進行すると右心不全から死に至る重篤な疾患の一つである。最近、原因不明とされる特発性肺動脈性肺高血圧症の責任遺伝子の一つとして BMP Receptor type Ⅱ (BMPRⅡ) 遺伝子が同定され注目を集めているが、その発症機序の解明にまでは至っていない。本研究では慢性肺高血圧症発症における BMPR シグナル系の関与を検討するため、低酸素性肺高血圧モデルラットを用いて解析を行った。その結果、肺組織における抵抗血管の内皮細胞において、BMPR シグナル伝達が減弱していることが明らかとなった。さらに、低酸素刺激が肺血管内皮細胞における BMPR シグナル伝達の減弱を誘導していることを *in vitro study* で明らかにした。このことが肺血管のリモデリング・肺高血圧の進展に関与している可能性が示唆された。これら一連の実験は肺高血圧症発症メカニズムの解明に貢献するものであり、学位に値するものと認める。