

基礎

TNF- α はBMP II型受容体の抑制とNOTCHシグナル伝達の変化により肺動脈性肺高血圧症を促進する

Hurst LA, Dunmore BJ, Long L, et al. TNF α drives pulmonary arterial hypertension by suppressing the BMP type-II receptor and altering NOTCH signalling. Nat Commun. 2017 ; 8 : 14079.

大郷 恵子

国立循環器病研究センター臨床検査部臨床病理科

背景

肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension : PAH)は肺動脈圧の上昇による右心不全からしばしば死に至る進行性の疾患で、肺小動脈の筋性化の増加と閉塞が病理学的特徴である。遺伝性PAH(heritable PAH : HPAH)の70%程度、特発性PAH(idiopathic PAH : IPAH)の20%程度に骨形成蛋白質(BMP) II型受容体(BMPR-II)におけるヘテロ接合型の生殖細胞突然変異が認められ、ほとんどはハプロ不全をきたす。重要なことに、遺伝性でないPAHにおいても肺血管のBMPR-IIレベルの減少が動物でもヒトでもみられる。一方BMPR-II変異の浸透率は20~30%と低く病気の発症・進行には他因子の関与が示唆され、なかでも炎症はそのトリガーとなりモデル動物でPAHの進行を促進する。PAH患者では、tumour necrosis factor- α (TNF- α)を含む炎症性サイトカインの血中濃度が高い例のほうが予後不良である(Soon E, et al. Circulation. 2010 ; 122 : 920-7)。抗TNF- α の免疫療法によりモノクロータリン(MCT)などの動物モデルでPAHが予防・低減できたとの報告もある。

しかし、炎症とBMPR-IIの機能不全が協同して疾患を起こすメカニズムは不明である。そこで著者らは、TNF- α がBMPR-IIの発現を高度に減弱させて、代替りのII型受容体であるACTR-II A/ALK系への切り換えが起こることが病態に関与するとの仮説を立て検証した。

方法

ヒト(PAH例)およびモデル動物(TNFの過剰発現とPAHをきたすSP-C/Tnfマウス, Sugen-hypoxiaによるPAHラットモデル)の、肺動脈内皮細胞(PAECs), 肺動脈平滑筋細胞(PASMCs), および組織を用いて、免疫組織化学, 免疫蛍光法, 定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR), 免疫プロットなどにより、TNF- α による肺血管のBMPR-II発現低下とその機序について調べた。またその結果起こるBMPシグナル伝達の変化とPASMCs増殖の機序について、特にBMPR-II変異のある場合に焦点をあてて検討した。さらに動物モデルのPAHに抗TNF- α 薬の投与を行って観察した。

結果

まずTNF- α のBMPR-II発現に及ぼす影響を調べた結果、PAHへの関与が示唆される炎症