

## 肺血管リモデリングにおける SO<sub>2</sub> の役割

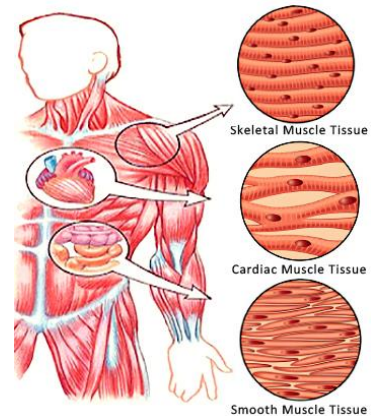
2021年8月18日

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は米国で3番目に多い死因である。高齢化および COPD のような加齢性心肺疾患の発生率は、人口の平均寿命が増加するにつれて、年々多くなってきている。

COPD は、低酸素誘導肺血管リモデリング(PVR)を生じる、低酸素状態を生じる、肺の気流を制限する、慢性炎症により特徴づけられる。

PVR は多くの心肺疾患において重要な役割を果たし、肺動脈内皮細胞(PAEC)機能不全、肺動脈平滑筋細胞(PASMC)の制御不能な増殖、肥大、および血管壁におけるコラーゲン蓄積を特徴とする。

COPD および PVR に至るメカニズムのより良い理解は、加齢関連心肺疾患における潜在的ターゲットへの治療に関する洞察を与えることができる。



### Lifeline 肺動脈平滑筋細胞を用いた最近の研究

動物モデルにおける以前の研究は、COPD と結果として生じる低酸素 PVR に関連する病態において、肺動脈内皮細胞(PAEC)内の内因性硫黄化合物(SO<sub>2</sub>)/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 1(AAT1)経路を関係づけている。これに基づき、[Luiら](#)による最近の論文は、EC 由来 SO<sub>2</sub> が低酸素性 PVR の進行に影響する機序、特に SO<sub>2</sub> が PAEC 炎症反応、肺動脈平滑筋細胞(PASMC)の増殖、肥大、コラーゲン産生にどのように影響するかを明らかにすることを目的とした。本研究では、マウスモデルおよび Lifeline Cell Technology 社のヒト初代 PASMC および PAEC の in vitro Transwell 共培養の2種類の方法を利用した。

最初のマウスの研究では、免疫蛍光法と HPLC で定量した PAEC 中の AAT1 蛋白質と SO<sub>2</sub> 含量のレベルは、正常な O<sub>2</sub> に曝露されたマウスと比較して、低酸素状態に曝露されたマウスの肺で減少した。AAT1 を過剰発現するトランスジェニックマウス(EC-AAT1-Tg)は SO<sub>2</sub> レベルが増加し、低酸素状態に曝露した場合に WT マウスで観察される肺高血圧症(PH)から保護された。さらに、肺組織の H&E および Hart 染色は、トランスジェニックマウスでは観察されなかった低酸素 WT マウスにおいて、肺動脈壁の肥厚増加およびより筋肉化した動脈を明らかにした。これは、SO<sub>2</sub> レベルの減少が PVR と低酸素 PH を誘導することを示唆した。ICAM-1 および MCP-1 遺伝子の in situ 免疫蛍光染色で、EC 炎症のマーカーは、低酸素が WT におけるそれらのレベルを劇的に増加させるが、AAT1 過剰発現(EC-AAT1-Tg)が ICAM-1 および MCP-1 増加をうまく阻害することを示し、EC における高レベルの SO<sub>2</sub> がオートクリン様式で低酸素性血管炎症から保護することを示唆した。Ki-67(細胞分裂マーカー)、 $\alpha$ -SMA(SMC 肥大マーカー)およびコラーゲン 1 の染色は、WT マウスによる低酸素条件下で増加したが、低酸素曝露の有無による EC-

AAT1-Tg マウス間で発現の差は観察されず、このことは、PASMC 増殖、肥大、およびコラーゲン合成が EC 誘導 SO<sub>2</sub> によりパラクリン様式で影響されることを示す。

ヒト内皮細胞および肺動脈細胞に対する EC 由来 SO<sub>2</sub> の役割を確認するため、研究者らはレンチウイルスを用いて HPAEC を AAT1 shRNA で感染させ、SO<sub>2</sub> レベルをノックダウンし、PAEC および Transwell 共培養内の PASMC における遺伝子発現レベルを調べた。マウス研究での知見と一致して、SO<sub>2</sub> レベルの低下は低酸素誘導疾患表現型と直接相関した。細胞の炎症、増殖、およびコラーゲン代謝において重要な役割を果たす NF-κB (すなわち、p50 ヘテロダイマー) に対する SO<sub>2</sub> の作用を特異的に見ると、対照群と比較して AAT1 shRNA 群では HPAEC および HPASMC における p50 活性化および核移行の増加が示されたが、この作用は SO<sub>2</sub> ドナーによる処理によって逆転したことから、p50 が SO<sub>2</sub> の分子標的であることが示唆された。Andro による p50 の阻害は、AAT1 shRNA EC における SO<sub>2</sub> の減少によって引き起こされる HPAEC 炎症、HPASMC 増殖、およびコラーゲン産生の増加を p50 阻害が遮断したことから、この仮説が確認された。

研究者らは、SO<sub>2</sub>/AAT1 経路を介した PAEC と PASMC との間の新たな伝達機序を明確に示し、SO<sub>2</sub> が細胞内 p50 に直接作用し、そこで SO<sub>2</sub> が p50 の活性化を抑制し、PVR で観察される望ましくない炎症および細胞増殖を防御することも示した。COPD のような加齢関連心肺疾患における低酸素性 PVR の潜在的治療としての SO<sub>2</sub> については、さらなる研究が必要である。

## 関連製品：正常ヒト平滑筋細胞

<https://www.kurabo.co.jp/bio/celltissue/smoothmuscle/>

本記事の内容は Lifeline Cell Technology 社の website 内容を日本語訳したものとなり、その内容・翻訳の精度について弊社では責を負いかねます。

原文・詳細は下記を参照ください。

<https://www.lifelinecelltech.com/role-so2-pulmonary-vascular-remodeling/>