

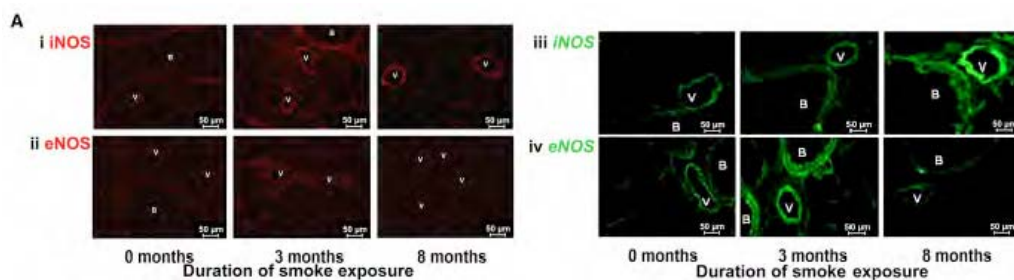
平成23年11月25日 山崎聡士先生のテーマ抄読会 「NO again」

本日使用した論文は、Seimetz M *et al.* Inducible NOS Inhibition Reverses Tobacco-Smoke-Induced Emphysema and Pulmonary Hypertension in Mice. *Cell* 147, 293–305, 2011, 川口真也 膠原病性肺高血圧症 Nov 8, 2011

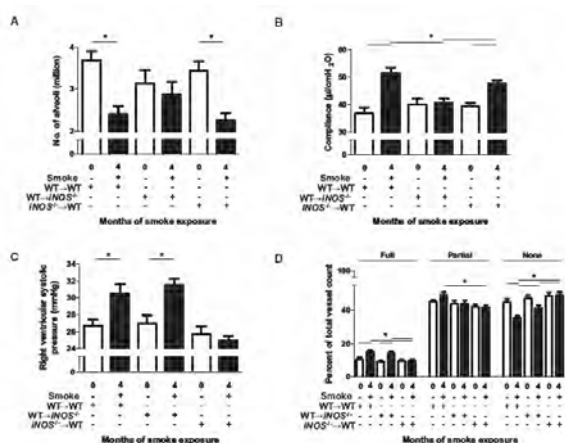
Varga J *et al.* *JCI*. 2007 117, 557-567. Tsutsui M, *et al.* *Pharmacol Ther.* 2010;128(3):499-508. Dooley A, *et al.* *Rheumatology* 2006;45:676–684. Ruzek MC. *et al.* *Arthritis Rheum* 2004, 50, 1319-1331. Artlett CM. *et al.* *Arthritis Rheum* 2011, 63, 3563–3574. Sappino AP *et al.* *Am J Pathol*, 1990. 137, 585-591.

今回のテーマ抄読会は、膠原病肺高血圧症、特に免疫治療に反応しない、肺高血圧のメカニズムとその新しい治療標的に、何とあのNOが、全く違う顔をして、再登場！という、興味深々のお話をいただきました。

生体内のNOは、NO合成酵素(NOS)によって、アルギニンと酸素から合成され、cGMPを合成することで、動脈の平滑筋を弛緩させ、血流を増加させることから、狭心症だけでなく、加齢のすすむ男性の強い味方になってくれているのは周知の事実です。NOSの中でも、誘導型(iNOS)は、マクロファージ、平滑筋細胞、肺などに発現し、病原体の生体防御などに働くと考えられています。肺高血圧症においても、NO→cGMP↑経路は重要な病態の一つと考えられていますが、病態そのものが十分に解明されておらず、予防法や治療法も進んでいないのが現状です。今回、喫煙誘導性の肺気腫および肺高血圧症モデルマウスにおけるiNOSの関与について検討され、野生型のモデルマウスでは、喫煙により、肺気腫病変のみならず、右心圧上昇、右心肥大など肺高血圧の進行と、肺病変での、iNOS発現の増加、(eNOSの減少)を認めました(下図)。



今回野生型の肺の病理学的検索の結果、喫煙時間依存性に、肺動脈の筋性化現象;平滑筋アクチン



(SMA)の発現増加という、肺高血圧の病態に迫る現象が確認されましたが、iNOS 遺伝子欠損マウスでは、肺気腫病変、肺高血圧のみならず、この SMA 発現増加も抑制されていました。また、左図のように、放射線照射野生型マウスに iNOS 欠損マウスの骨髄を移植したキメラマウスでは、同様に肺高血圧と SMA 増加が消失していたことから、肺高血圧の病態への iNOS を介した、骨髄細胞由来の SMA 増加の関与が示唆されました。NO の持つ血管拡張作用以外に、肺においては、新たに骨髄由来の血管の筋性化という別の顔が、膠原病、特に強皮症合併の肺高血圧の病態にも関与している

のではないかと、本日のテーマ抄読会では、新しいDr山崎仮説を紹介いただきました。

本日のテーマ抄読会のスライドを山崎先生に提供いただきました。興味のある方は、阿比留までメールを。

(文責 阿比留)