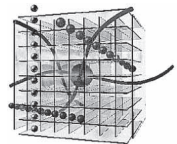


炎症性シグナルによる 肺高血圧症の病態制御と治療

Yoshikazu Nakaoka © 中岡良和

国立研究開発法人国立循環器病研究センター研究所血管生理学部
／科学技術振興機構 さきがけ



Summary

肺動脈性肺高血圧症(PAH)は難治性の疾患群で、その発症機序はまだ明らかではない。これまで PAH の病態に骨形成蛋白質受容体II型(BMPR2)シグナル異常による肺血管内皮細胞と肺血管平滑筋細胞の過増殖・機能異常が関与することが明らかにされている。この遺伝性 PAH (HPAH) の遺伝子異常を有する患者でも約 20%にしか PAH が発症せず、疾患浸透率が非常に低いことが知られる。これは PAH の発症には何らかのセカンドヒットが必要であることを示唆しており、その候補のひとつが「炎症」だと考えられている。炎症性サイトカインのインターロイキン6 (IL-6) は近年、PAH の病態に深く関与することが基礎研究・臨床研究の両面から指摘されており、IL-6 シグナルを標的とした生物学的製剤が PAH の治療で有効である可能性も示唆されている。本稿では炎症性サイトカインによる PAH 病態形成機構と、その制御による PAH 治療の可能性を述べたい。

Key words

- ◎肺動脈性肺高血圧症(PAH)
- ◎インターロイキン6 (IL-6)
- ◎骨形成蛋白質受容体II型 (BMPR2)
- ◎Th17 細胞
- ◎炎症
- ◎トシリズムブ

はじめに

肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) は原因不明の機序によって肺動脈に狭窄や閉塞が生じて肺動脈圧が上昇する疾患で、難治性で予後不良の疾患群である¹⁾。PAH の治療には、プロスタサイクリン、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ5 (PDE5) 阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬などの多くの薬剤が開発され、近年は予後の改善が報告されている。しかしながら、進行した PAH や膠原病性 PAH (CTD-PAH) はいまだに予後不良であり、新規の分子機序に基づく新しい治療法の開発は依然として必要だと考えられている。遺伝性 PAH (heritable PAH : HPAH) の病態には、骨形成蛋白質受容体II型 (bone morphogenetic protein receptor type II : BMPR2) 遺伝子の変異が家族性と孤発性の双方に関与することが2000年に報告された²⁾³⁾。しかしながら、BMPR2 遺伝子の疾患浸透率は高くなく、追加のセカンドヒットが PAH の発症には必要だと考えられており、PAH 発症に関与するセカンドヒットの候補のひとつに「炎症」が考えられている⁴⁾。本稿では、炎症性サイトカインのインターロイキン6 (IL-6)