ポスター | 1-16 肺循環・肺高血圧・呼吸器疾患

ポスター

肺高血圧　基礎

座長:西山 光則 (恵愛病院)
2015年7月17日(金) 13:50 ～ 14:20 ポスター会場 (1F オリオン A+B)
II-P-122～II-P-126
所属正式名称：西山光則(恵愛病院　小児科)

[II-P-124]重症肺高血圧モデルラットにおけるバルプロ酸による治療効果と作用機序

○蘭 貝蒂, 羽山 恵美子, 中西 敏雄 (東京女子医科大学)

キーワード：肺高血圧, 肺血管リモデリング, バルプロ酸

【背景】肺高血圧症(Pulmonary Hypertension: PH)は肺血管組織の進行性の増殖を伴う難治性疾患である。肺血管組織のリモデリングに作用する治療薬の報告はまだ少ない。ヒストン脱アセチル化酵素(Histone Deacetylase, HDAC)阻害薬は遺伝子発現に作用し、細胞増殖と炎症反応を抑制する。【目的】モノクロタリン(Monocrotaline, MCT)単回投与法及び慢性低酸素暴露法(Chronic Hypoxia, CH)を併用した重症 PHモデルラットを用いて、 HDAC I阻害薬であるバルプロ酸(Valproic Acid, VPA)の治療効果と作用機序を検討することである。【方法】コントロール群:生理食塩水を単回皮下投与した。 MCT/CH群: MCT注射後 CHで飼育した。予防群/予防対照群：MCT/CH暴露開始から3週間の間毎日 VPA/Vehicleを投与した。治療群/治療対照群： MCT/ CH暴露3週間後から5週間後まで毎日 VPA/Vehicleを投与した。実験開始後3-5週で右心室収縮期圧(RVSP)と右室重量を測定し、肺血管リモデリングを組織学的に評価し、さらに分子生物学的検討を行った。【結 果】コントロール群に比べて、MCT/CH群の RVSPが上昇し、右心室肥大をきたしていた。肺血管の中膜肥厚、小動脈の筋性化、細胞増殖、炎症反応の上昇がみられた。予防対照群と比較して,予防群ではこれら PH進行の指標はいずれも低く抑えられていた。治療対照群と比較して,治療群も PHの改善効果が認められた。分子生物学的検討により、 VPAは重症 PHモデルラットの肺血管における Casp3と p21遺伝子の発現を増やし、 HIF1a、 MCP1、 Bcl2、 Bcl-xl遺伝子の発現を抑制した。【考 察】 VPAは PHによる予防と治療効果があり、その作用機序は肺血管の細胞増殖と炎症の抑制、アポトーシスの促進作用よるものと考えられた。【結 語】重症 PHモデルラットにおいて、 VPAが治療効果を示したことから、 PHの治療薬として HDAC阻害薬が有効である可能性が示された。

©特定非営利活動法人 日本小児循環器学会