

パネルディスカッション

パネルディスカッション02 (I-PD02)

小児肺高血圧に対する私たちの新しい取り組み (早期発見/治療、診断/鑑別、基礎研究、多職種連携など)

座長:高月 晋一 (東邦大学 医学部附属大森病院 第一小児科)

座長:石田 秀和 (大阪大学医学部附属病院 小児科)

2021年7月9日(金) 13:30 ~ 15:00 Track2 (Web開催会場)

[I-PD02-1]単球由来ヒト内在性レトロウイルスは、受容体 TLR4と

MCAMを介した内皮間葉転換によりマウス肺高血圧を誘発する

○大槻 祥一郎^{1,2}, Taylor Shalina², Li Dan², Moonen JR², Marciano David², Harper Rebecca², Cao Aiqin², Wang Lingli², 澤田 博文¹, 三谷 義英¹, Rabinovitch Marlene² (1.三重大大学 小児科, 2.スタンフォード大学 小児循環器科)

キーワード: 肺高血圧, HERV, 内皮間葉転換

【背景】近年、肺動脈性肺高血圧(PAH)患者に於ける循環血液中単球及び肺動脈外膜に浸潤したマクロファージで、ヒト内在性レトロウイルスタンパク質(HERV-K dUTPase)が高発現していることが報告された。さらに組み替え HERV-K dUTPaseを用いた実験で、HERV-K dUTPaseが肺動脈内皮細胞(PAEC)の IL6を増加させ、ラットの肺高血圧を誘発した。【目的】 PAHに於ける単球由来 HERV-K dUTPaseの PAECに対する作用機序を解明する。【仮説】単球由来 HERV-K dUTPaseは細胞外小胞(EV)を介して PAECの内皮間葉転換(EndMT)及び炎症を誘発する。【方法】HERV-K dUTPaseを過剰発現させた単球(THP1細胞)と PAECを共培養し、細胞表現型、遺伝子発現の変化を評価した。また超遠心分離機により単球培養液に放出された EVを単離し、Western Blotで HERV-K dUTPaseを定量した。HERV-K dUTPaseを含む単球由来 EVをマウスに5週間経静脈投与し、PAECに於ける炎症、EndMT、肺高血圧の誘発の有無を、免疫染色、心臓カテーテル検査で評価した。作用機序に関して、HERV-K dUTPaseの候補受容体(TLR4、MCAM)を siRNAで抑制したヒト PAECに対して組み替え HERV-K dUTPaseを3日間投与し、EndMT指標(SNAIL)及び炎症指標(IL6)を評価した。【結果】HERV-K dUTPaseを過剰発現させた単球と共培養した PAECは、平滑筋様の形態変化を示し、遺伝子レベルで SNAILの増加、VE-cadherin及び PECAM1の減少、 α SMA及び SM22 α の増加を認めた。HERV-K dUTPaseを過剰発現させた単球培養液より単離された EV内に、濃縮された HERV-K dUTPaseを認めた。HERV-K dUTPaseを含む単球由来 EVを投与されたマウスは、EndMT、PAECの炎症、肺高血圧が有意に誘発された。TLR4と MCAMをノックダウンしたヒト PAECでは、HERV-K dUTPaseによる SNAIL、IL6の発現が抑制された。【結論】単球由来 HERV-Kタンパク質は、TLR4、MCAMを介して EndMT、炎症、肺高血圧を誘発した。