

NO 吸入から ANP 遺伝子導入へ発展した実験的肺高血圧治療

三重大学医学部 麻酔科・集中治療部
丸山一男

NO Inhalation and ANP gene Therapy for Experimental Pulmonary Hypertension

Kazuo Maruyama

Professor, Department of Anesthesiology and the Intensive Care Unit,
Mie University School of Medicine

左右シャントを伴う先天性心疾患、PPHNでは肺動脈圧が上昇している。肺動脈圧上昇の原因は、肺血管の機能的収縮、肺血管の器質的変化である。肺血管の器質的変化は、本来血管平滑筋もたない末梢肺動脈での血管平滑筋の出現（末梢肺動脈での筋性血管の出現）すでに血管平滑筋層を持つ筋性血管での中膜肥厚、内膜の細胞性・線維性肥厚である。我々は、慢性低酸素暴露肺高血圧ラット（標高5500mに相当）及びモノクロタリン肺高血圧ラットを用いて、肺高血圧血管の収縮弛緩の異常と肺高血圧血管病変の発生機序をNO - cGMP系を中心に検討してきた。慢性低酸素は高地居住者に相当する血管病変をもたらす。モノクロタリンは、豆科植物から抽出されたアルカロイドであるが、その豆を常食していた原住民に突然死が多いことから発見された、肺高血圧血管病変をもたらす物質である。モノクロタリンによる肺高血圧血管病変は急性肺障害（ARDS）の中期から末期に発生する肺高血圧を研究するのに適当なモデルであるとされている。一般に肺高血圧をもたらす疾患では、共通の血管病変が発生するので、肺気腫、肺線維症などの血管病変を考えるためにも同モデルが使用されている。

慢性肺高血圧血管では、摘出肺血管のアセチルコリンやSNPによる弛緩が抑制されていた。SNPはその構造からNOを放出する物質であり、SNPによる弛緩はNOによる弛緩を示している。SNPによる弛緩は正常に比し抑制されていたが、ある程度温存されていた。そこで、肺高血圧ラットにNO吸入行くと、肺動脈圧のみが低下し、動脈圧は低下せず、NO吸入の肺血管選択性が認められた。NO吸入濃度5～40ppmの間で用量作用関係はなく、5ppmまでで最大反応が得られることがわかった。（当時の主流は20ppm以上であった）。また、NOによる反応は、末梢肺動脈の筋性血管の出現率や中膜の肥厚の程度に関係なく一定であった。NO吸入の至適濃度は、その目的が肺酸素化改善にあるのか肺動脈圧低下にあるのかにより異なり、肺酸素化能の改善は肺動脈圧低下よりも低濃度で達成された。肺気腫や肺線維症患者に空気下でNO吸入を行っても肺酸素化能は改善しなかったが、酸素投与を行いながらNO吸入を行うと肺酸素化能が改善した。慢性低酸素暴露終了後、ラットを空気下に戻すと、肺動脈圧と肺高血圧血管病変が部分的に回復する。この回復期にNO吸入を併用しても肺高血圧と肺高血圧血管病変の回復過程は促進されなかった。

低酸素暴露中にNO吸入を併用すると肺高血圧と肺高血圧血管病変の発生が抑制されることが仏のグループから報告されていた。我々はモノクロタリンモデルではNO吸入により肺高血圧と肺高血圧血管病変の発生は抑制されないことを見出した。一方、NO前駆物質のLアルギニンの投与は、慢性低酸素暴露ラットおよびモノクロタリンラットで肺高血圧の発症を部分的に抑制した。摘出肺血管でANPの弛緩は正常に比し肺高血圧ラットで強く、8ブロモサイクリックGMPによる弛緩は両者で差はなかった。ANPによる弛緩が肺高血圧でも抑制されていないという結果は、NOによる弛緩が肺高血圧ラットで抑制されているのとは対照的である。NO吸入療法の特徴は、肺血管に選択的に作用する点である。NOもANPもcGMPを増加させる。ANPを肺に選択的に作用させることができれば、NOよりも強力に肺高血圧血管病変の発生を抑制するかもしれないと考えた。そこで、センダイウイルスのエンベロップベクターにANP遺伝子（大阪大学金田安史教授提供）を組み込んで経気道的にラット肺に導入すると、ANP遺伝子導入ラットでは慢性低酸素暴露による肺動脈圧上昇と、筋性血管の中膜肥厚の程度が抑制された。肺局所でcGMPを増加させる操作は肺高血圧と肺高血圧血管病変の発生抑制に有用かもしれない。