

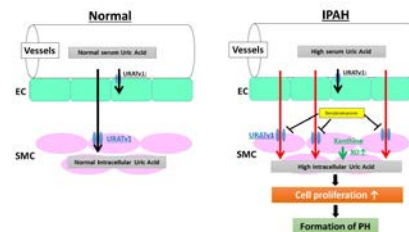
## 成果報告書<概要>

施設・所属: フランス国立保健医学研究機構(INSERM U999) 氏名: **赤木 達**

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 3.A4 1ページでまとめてください。(図表・写真などの貼付を含む、日本語)

私は 2016 年 12 月から 2017 年 4 月まで、フランス、パリの Marie Lannelongue 病院に附属しているフランス国立保健医学研究機構(INSERM U999)に、肺高血圧症の研究のために留学しました。肺高血圧症とは肺動脈壁が肥厚する血管リモデリングにより、高度に肺動脈圧が上昇し右心不全を来す予後不良な疾患です。薬を用いた治療が中心ですが、治療抵抗例には肺移植の適応となります。Marie Lannelongue 病院は外科に特化した病院で、肺移植を積極的に行っており、INSERM U999 では移植患者より得られた肺組織や培養細胞を用いて多くの基礎研究を行っています。

留学先で与えられたテーマは、肺高血圧症の発症・進展における尿酸の関与でした。肺高血圧症患者において尿酸値の上昇がみられるという報告はありますが、発症・進展への関与及びその機序を調べた研究はありません。尿酸は主に腎臓において URAT や URATv1 と呼ばれる尿酸トランスポーターにより調節されています。そこで肺高血圧症における尿酸及び尿酸トランスポーターの関与を調べました。肺高血圧症の肺組織及び肺高血圧モデルラットでは免疫染色にて URATv1 の発現が亢進していました。また肺高血圧症例から得られた肺動脈平滑筋細胞でも免疫染色にて URATv1 の発現が亢進していました。肺動脈平滑筋細胞及び肺高血圧モデルラットどちらにおいても、RNA 及び蛋白レベルで URATv1 が上昇していました。一方内皮細胞での発現は認められませんでした。次に URATv1 阻害剤であるベンズブロマロンを肺高血圧モデルラットに投与すると、肺高血圧や右室肥大の抑制がみられ、さらに URATv1 の発現自体や血中尿酸値も低下させました。肺高血圧症の肺動脈平滑筋細胞を高尿酸状態におくと過剰な細胞増殖がみられますが、ベンズブロマロンの投与はこの過剰増殖を抑制しました。一方でマウスに尿酸分解酵素であるウリカーゼの阻害薬を投与して高尿酸にし、かつ低酸素状態に暴露すると肺高血圧を惹起することも確認しました。以上まとめると、肺高血圧症例の肺動脈平滑筋細胞では、尿酸トランスポーターの URATv1 の発現が亢進し、平滑筋細胞内の尿酸が上昇していました。尿酸の上昇により肺動脈平滑筋細胞が過剰増殖し、その結果肺血管リモデリングが生じ肺高血圧症を発症しました。ベンズブロマロンは URATv1 の発現を低下させ肺動脈平滑筋内の尿酸の上昇を防ぎ、その結果肺動脈平滑筋細胞の過剰増殖を抑制し肺高血圧の発症を抑えました。今回の研究結果から URATv1 が肺高血圧症の新たな治療ターゲットになることが示唆されました。



今回留学して日本では得られないことを多く体験しました。研究室は英語でコミュニケーションが可能でしたが、当初日本語が通じない状況での意思疎通の難しさを実感しました。ただこれも時間とともにお互い理解できるようになり、実験がスムーズになっていきました。生活面においては、パリという見どころが多い都市でしたので、休日は美術館や観光地などで楽しむことができました。一方でフランス特有の事務手続きの煩雑さなどに悩まされました。また 2015 年に起こった同時多発テロ以来治安面の悪化がみられており、留学期間中もテロ及びテロ未遂がたびたび起こりました。このようなことから短期間の留学になりましたが、海外の研究者との交流など今後の研究において実りある留學生活を送れたと感じています。

