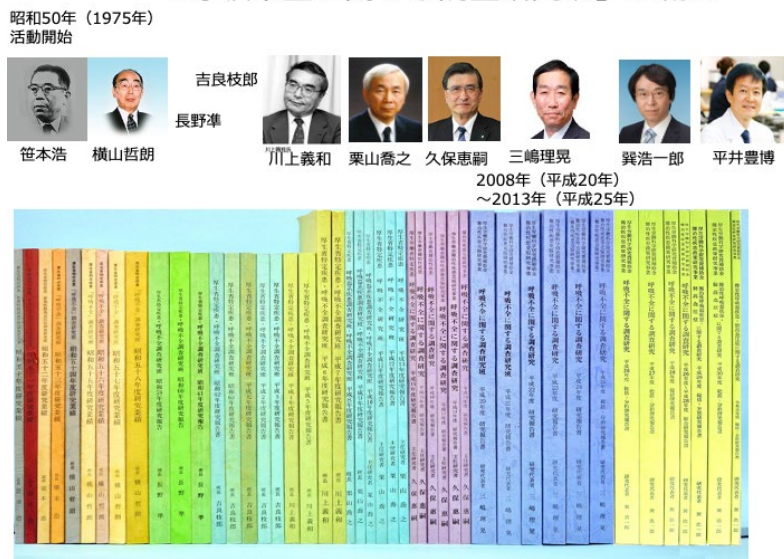


肺高血圧症の病態解析と治療戦略に関する研究

千葉大学医学部呼吸器内科 肺高血圧症に関する臨床、研究は、厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究班」「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」と共に歩んできたとも言える。初代 渡邊昌平教授は昭和 49 年 原発性肺高血圧症 (PPH) の全国疫学調査を日本で初めて行った。巽が昭和 54 年呼吸器内科に入局した時、慶應義塾大学の横山哲朗教授が班長をしていた「呼吸不全に関する調査研究班」の班員として研究活動を行っていた。平成 8 年～13 年 第二代 栗山喬之教授が主任研究者を務めた時、巽が研究班事務局を務めた経験がその後の研究班運営に役立った。平成 26 年難病法が制定された年度に、巽は政策研究班と位置付けが変更になった「呼吸不全に関する調査研究班」研究代表者となり、指定難病 PAH、CTEPH、PVOD/PCH の認定基準、重症度基準を策定した。令和元年度まで研究代表者を務め、京都大学の平井豊博教授にバトンタッチをした。

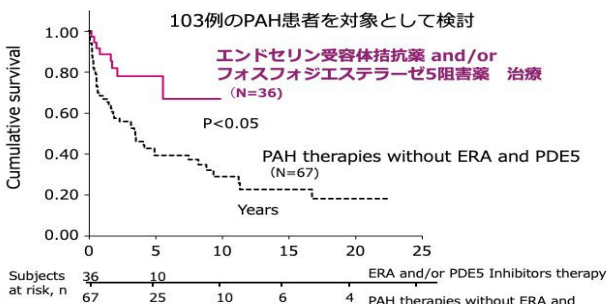
「呼吸不全に関する調査研究班」の流れ



肺動脈性肺高血圧症の臨床

経静脈的持続点滴薬 PGI₂ であるエポプロステノールは 1999 年に重症 PAH に対して承認された。肺動脈性肺高血圧症に対する選択的肺血管拡張薬の経口薬は遅れて開発が進んだ。経口薬としてエンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) ボセンタンは 2005 年に承認された。ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬 (PDE5-I) シルデナフィルは 2008 年に承認された。呼吸器内科において PAH に対する患者予後データを坂尾誠一郎らが解析した。治療開始の時代は異なるが、ERA/PDE5-I 使用により PAH 患者予後の改善が得られたのは歴然である (Intern Med 2012;51:2721-2726)。

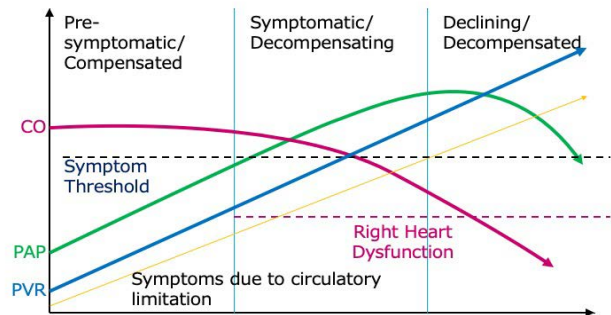
肺動脈性肺高血圧症 (PAH) では肺血管拡張薬 (ERAs / PDE5-I治療) が予後を改善



Sakao S, et al. Intern Med 51: 2721, 2012

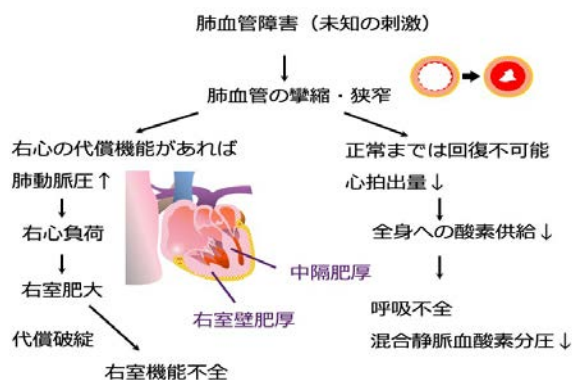
PAH : Circulatory limitation

Rich et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. 2001:1506

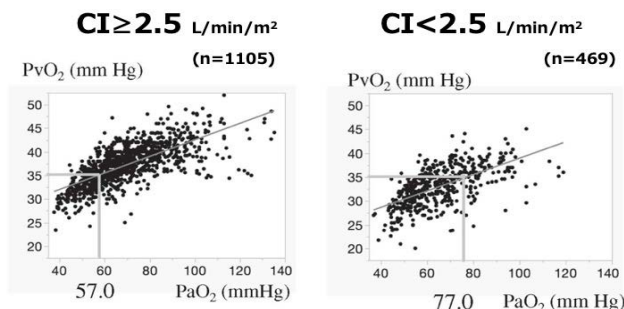


PAH の自然経過として肺血管病変の進行は非可逆的 Irreversible である。肺抵抗血管の狭窄 (肺血管抵抗 PVR の増加) を治療介入により改善することは 2020 年の段階では認められていない。右室の代償機能が十

分であれば、平均肺動脈圧 (mPAP) は PVR の増加と並行する。しかし右心機能の低下に伴い心拍出量が低下すると mPAP も低下する。心臓から全身への酸素供給指標が混合静脈圧酸素分圧 (PvO₂) である。PvO₂ は心拍出量が保たれている時 (心係数 cardiac index ≥ 2.5 L/min/m²) には保たれているが、右室不全すなわち心係数低下時には PvO₂ は低下する。組織低酸素を回避するためには PaO₂ を高い値で維持する必要がある。呼吸器内科での PAH を含む全ての右心カテーテル施行症例 1,571 例 (1983~2017 年) を須田理香らが解析し、心拍出量の差異による組織低酸素の差異を示した (Respirology 2020;25:97-103)。

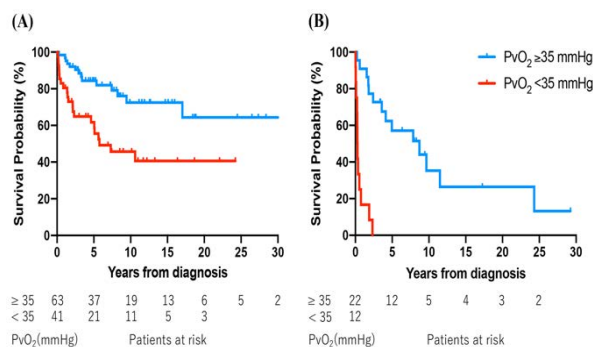


心拍出量の差異による組織低酸素の差異

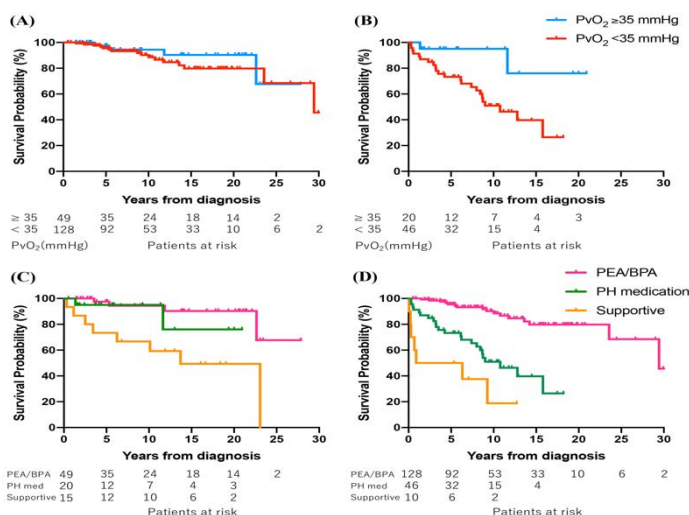


Suda R, et al. Respirology 2020;25:97-103

肺高血圧症における混合静脈血酸素分圧 (PvO₂) は PAH および CTEPH 患者の予後規定因子になりうるかを検討した。対象は肺血管拡張薬を投与した PAH 138 名、CTEPH 268 名である。PvO₂ で規定した組織低酸素群 (PvO₂ < 35 mmHg) は PAH, CTEPH 共に予後不良であった。PAH においては、PvO₂ は他の肺循環動態指標よりもより強く予後と関係していた。CTEPH 患者群では PvO₂ は唯一の予後規定因子となっていた。PAH においては PvO₂ は心係数と強く相関していた (BMC Pulm Med 2022;22:282)。



PAH 症例予後
(A)は PAH specific therapy 施行群



CTEPH 症例予後

異は日本の肺高血圧症領域の学術研究を All Japan 体制にするために、日本肺高血圧・肺循環学会の初代理事長に就任した。同時期、厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究班」「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」の研究代表者となっており、難病レジストリーである JAPHR (Japan Pulmonary Hypertension Registry) platform を作成した。肺高血圧症関係の複数の AMED 研究とも連携、PAH/CTEPH/PVOD 診療ガイドライン (Minds 準拠) をまとめた。その後 2022 年度 (令和 4 年度) 政策研究事業補助事業者として、日本肺高血圧・肺循環学会 PVOD および CTEPH 診療ガイドライン改訂版を上梓した。

厚生労働省 難治性疾患政策研究事業



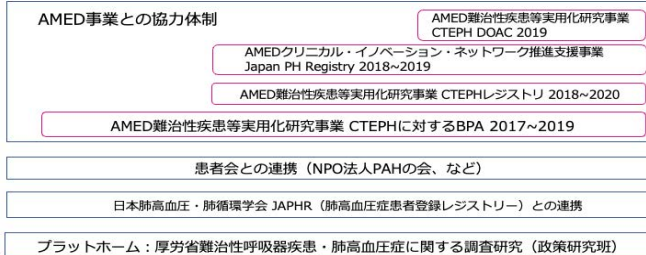
難病レジストリー研究



厚生労働省 難治性疾患政策研究事業
日本肺高血圧・肺循環学会



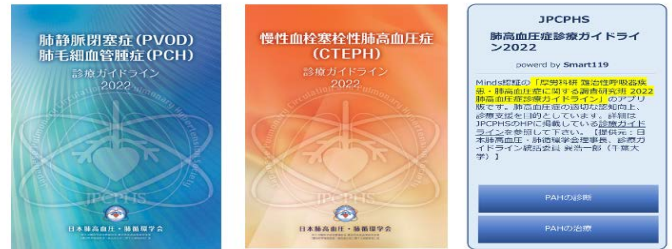
2017年度 (平成29年度) ⇨ 2018年度 (平成30年度) ⇨ 2019年度 (令和元年度)



難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班
日本肺高血圧・肺循環学会

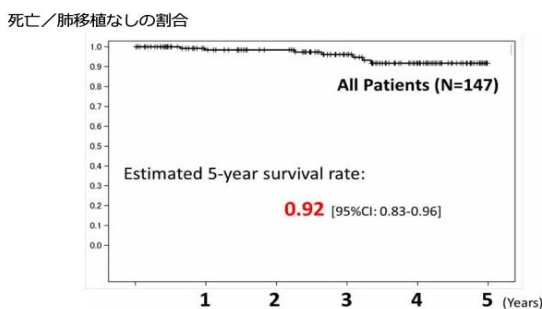
2020年度 (令和2年度) ⇨ 2021年度 (令和3年度) ⇨ 2022年度 (令和4年度)

PVOD/PCH、CTEPH診療ガイドライン改定 (Minds)

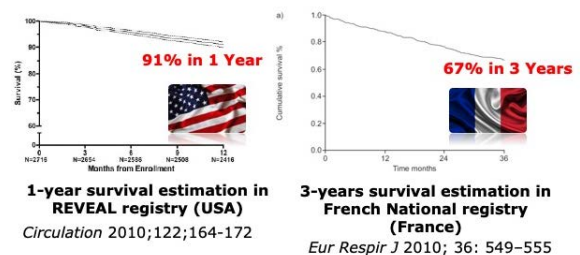


日本の PH レジストリーデータをまとめて、PH 専門施設のみからの患者データ集積であるが、JAPHR において日本の PAH 患者さんの生命予後は昔と比較すると、劇的な改善をしていることを示した (Circ J 2018;82:275-282)。日本は国民皆保険であり、初期から肺血管拡張薬を組み合わせることで投与可能であること、PAH 患者さんの支持療法に積極的であること、PH 専門施設のみがレジストリー登録が可能であったなどの理由があり、単純に欧米と比べて予後が良いとは言えないが、All Japan 体制の初めてのデータを公表した。

PAH新規治療開始症例の5年生存率



欧米のPHレジストリー研究



JAPHR レジストリー研究

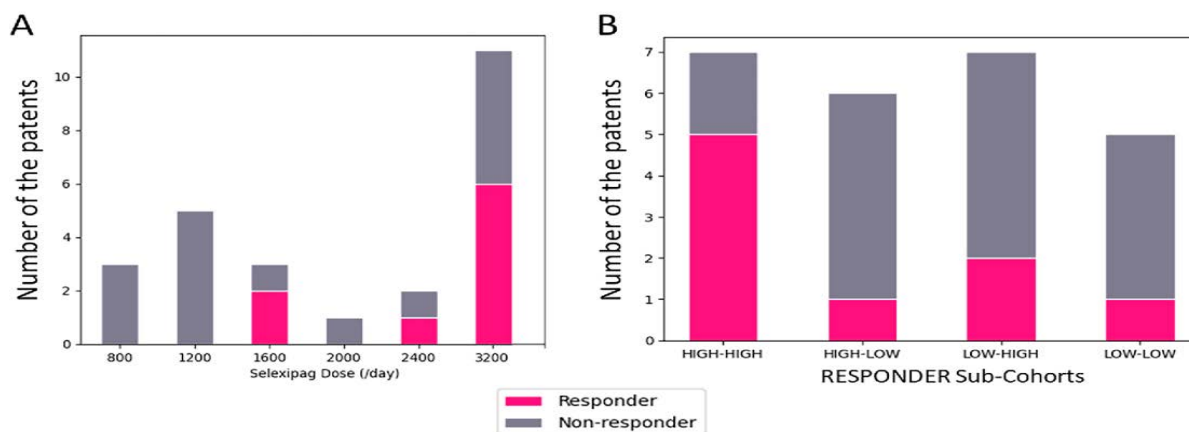
JAPHR コホートを用いて、108 名の PAH 患者の French Risk Stratification のパラメータと mPAP 値の比較を実施した。治療前の French Risk Stratification 0~4 に該当する患者は、21%, 32%, 32%, 13%, 2%であった。治療後は、7%, 23%, 33%, 23%, 14%と改善していた。この基準での数値改善は mPAP 改善と関係していた。French Risk Stratification の改善は、mPAP を含む血行動態の指標として有用である可能性が示された (BMC Pulm Med 2021;21:28)。

日本においては PAH 治療薬全てが保険適用となっているが、初期治療が経時的にどのように変化してきているのかは不明である。そこで JAPHR の患者群を 2008~2015 [316 patients] and 2016~2020 [315 patients] に二大別して比較検討した。初期治療開始時の平均肺動脈圧は 45.4 から 38.6 mmHg に経年的に変化しており、より軽症での治療開始となっていた。IPA/HPAH の割合はほぼ 50% であり変化なかった。先天性心疾患に関係する PAH では経口および吸入療法の併用が 81% に施行されていた。French low-risk criteria (0, 1, 2, 3, 4 criteria) を適用して、経口/吸入の併用療法が処方されていた割合を見ると、53.8%, 68.8%, 52.8%, 66.7%, 39.4% であった。経口/吸入の単剤療法が処方されていた割合は 0%, 16.7%, 27.0%, 17.3%, and 15.2% であった。Macitentan, tadalafil, selexipag, epoprostenol が最も多く処方されていた薬剤であった。臨床医は患者の血行動態、臨床での重症度を勘案して処方している傾向があった (JACC Asia 2022;2:273-284)。

門脈圧亢進症を伴う PAH (PoPH) は PAH の臨床分類の一つであるが、日本においてはその治療方針に関しては研究されていない。そこで 2008~2021 年の JAPHR レジストリ登録症例を用いて、その臨床的特徴を解析した。肺血行動態、NYHA 機能分類、予後と comorbidity に関して、単剤治療群と複数薬剤治療群での比較を行った。21 の施設から登録された 62 例の PoPH 症例 (未治療症例 25 例) を解析した。半分以上の症例で PAH-specific 治療は NYHA 機能分類を一度以上改善した。3 年および 5 年生存率は 88.5% および 80.2% であった。66% の症例は複数薬剤治療を受けていた。単剤治療群と比較して複数薬剤治療群では、平均肺動脈圧、肺血管抵抗、心拍出量の有意な改善を認めた。PoPH に対しては世界的には単剤治療が推奨されているが、日本の PoPH 症例では複数薬剤治療をされており、有害事象の増加なく、肺血行動態の改善を認めた (Circ Rep 2022;4:542-549)。

重症 PH (WHO FC III~IV, mPAP \geq 40mmHg) に対する PGI₂ 点滴静注を含む triple combination therapy の有用性は確立している。しかし、重症 PH にも関わらず PGI₂ 点滴静注療法が施行されなかった症例がどのような理由であるのかを JAPHR レジストリーを利用して検討した。73 症例中、PGI₂ 点滴静注+群 17 例、PGI₂ 点滴静注-群 56 例であった。PGI₂ 点滴静注+例はより若年 (34 歳 vs. 53 歳)、より重症 PH (mPAP: 58mmHg vs. 52mmHg)、臨床分類 IPAH が多く (88% vs. 29%)、臨床分類 膠原病性 PAH は少ない (0 vs. 29%) であった。どちらの群も血行動態的改善は得られていたが、死亡 (8/56)、肺移植 (1/56) は PGI₂ 点滴静注-群にのみ認められた。PGI₂ 点滴静注を含む triple combination therapy が選択されなかった事由は、高齢、より低い mPAP 値、IPAH でないことであった (Int Heart J 2023; 64: 684-692)。

JAPHR レジストリーを利用して、PAH の治療薬として PGI₂ アナログのベラプロストから PGI₂ 受容体作動薬セレキシパグへの変更の安全性、有用性を検討した。切り替え 6 ヶ月後の心血行動態、6MWD を指標としたが有意な改善は得られなかった。しかし、全ての指標が改善した responder 群の存在が示された。PAH では個別治療が有用な場合があることが示唆された (Pharmaceuticals (Basel) 2024;17(5):555)。



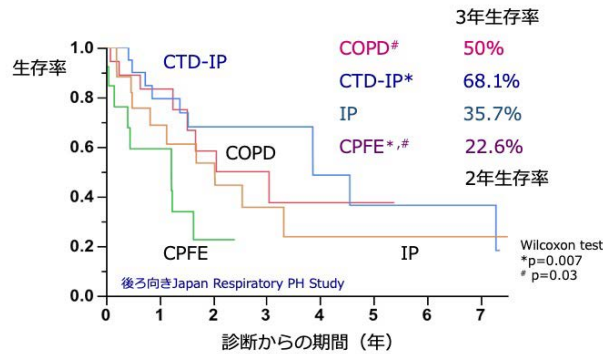
JRPHS レジストリー研究 (III 群 PH 研究)

PAH は肺病変がなく肺血管病変による肺血管原性肺高血圧症である。治療ターゲットは肺血管病変になる。一方 III 群 PH (肺疾患に伴う肺高血圧症) ないしは肺疾患を併存している肺動脈性肺高血圧症の治療は難渋

している。COPD、結合組織病に伴う間質性肺炎（CTD-IP）、間質性肺炎（IP）、気腫合併肺線維症（CPFE）は、肺疾患の進行抑制も困難であるが、特に重症肺高血圧症を併発している場合には有効な治療法は確立していない。後ろ向き研究ではあるが、田邊信宏らが肺疾患に伴う重症肺高血圧症の基礎疾患による予後比較を実施した（Respirology 2015;20:805-812）。

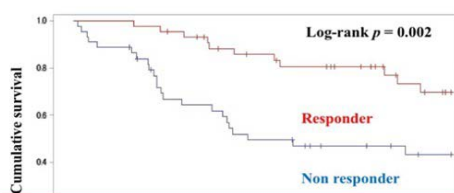
肺疾患に伴う重症肺高血圧症例の基礎疾患による予後の比較

CPFE, IPに伴う肺高血圧症の予後は極めて悪い



田邊信宏らは、日本における3群PHレジストリーprospective研究であるJRPHSに登録された患者の基礎疾患、換気障害の程度、肺高血圧症の程度、労作時呼吸困難の程度、治療介入タイミング、PAH特異的治療に対する反応性などの観点から、生命予後を解析した。mPAP ≥25mmHgのPH症例を対象とした生存曲線の解析では、前述の後ろ向き研究と同様に基礎疾患による予後の違いを認めた。重症PHをmPAP ≥35mmHgないしはCI <2.5L/min/m²と定義した場合、重症PHと軽症PH群では生存率に有意差は認めなかった。では予後規定因子は何かということ、%FVC <70%ないしは%FEV₁ <60%を重症換気障害群をとした場合、重症換気障害群の方が予後は悪く、またWHO-FC III or IV群ではWHO-FC I群よりも予後は悪く、呼吸困難の程度も予後規定因子であることが示された。治療介入のタイミングが予後に及ぼす影響を検討したところ、初期治療群の方が予後良好であり、特に軽症換気障害群では初期治療群の予後は良好であった。治療介入に関して、PAH特異的治療に反応した群は予後良好であり、病態により治療反応性が異なる可能性が示唆された（Circ J 2021;85:333-342）。

PAH特異的治療に反応した群の定義



Responders were defined as having either an improvement in WHO-FC, a decrease in PVR >15%, or an increase in 6MWD >15% at the first follow-up visit (median first visit: 258 days)

Tanabe N, et al. Circ J 2021;85:333-342.

PAH特異的治療に反応した群は COPDおよびCTD-IP患者でより多かった 軽症換気障害群（%FVC ≥70/%FEV₁ ≥60）でより多かった

	Non-responders (n=44)	Responders (n=44)	
COPD	9 (21%)	17 (39%)	<0.001
CPFE	13 (30%)	5 (11%)	
CTD-IP	3 (7%)	16 (36%)	
IP	19 (43%)	6 (14%)	
Mild ventilatory impairment	10 (28%)	22 (60%)	0.01

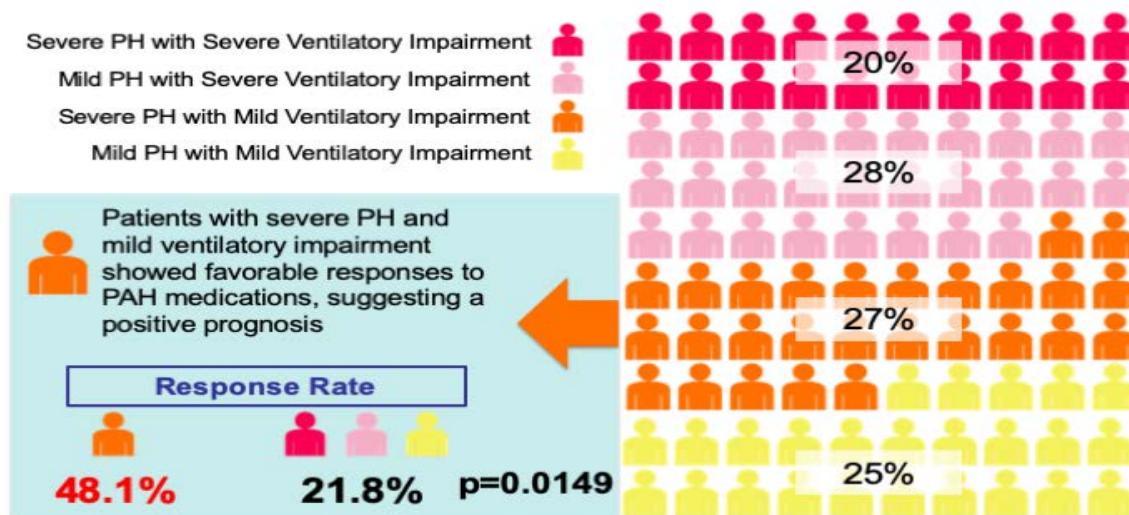
Tanabe N, et al. Circ J 2021;85:333-342.

肺疾患合併PH（III群PH）全体に対するPAH標的治療の有用性はないことが示されているが、III群PHの特定のphenotypeには有効である可能性が残されている。そこで間質性肺炎（IP）およびCPFEに合併したPH症例において、PAH標的治療の有用性が、どのようなphenotypeに有用であるかを探索した。

田邊信宏らは、2024年の時点でJRPHSレジストリーの総括をした。III群PHの270症例（IP 192例、CPFE 78例）を対象として、肺血管抵抗（PVR）5WUで層別化を行い、どのようなphenotypeの症例に対して初期PAH標的治療が有用であるかを検討した。

治療 naïve な 239 症例の中で、46%は PVR > 5WU の重症 PH、52%は換気障害が軽度であり、41%に対して初期 PAH 標的治療が施行されていた。換気障害が軽度な重症 PH 症例では、初期 PAH 標的治療を受けた症例は受けなかった症例よりも予後は良好であった。それらの症例では治療反応性が良好であった。多変量解析の結果、初期治療は重症 PH 群において予後因子となっていた。重症 PH 症例において、WHO-FC、PVR、6MWD を評価指標とした場合、治療反応群は予後良好であった。III 群 PH において、換気障害が軽度である重症 PH phenotype では、初期 PAH 標的治療が有用であることが示された (JACC Asia 2024;4:403-417)。

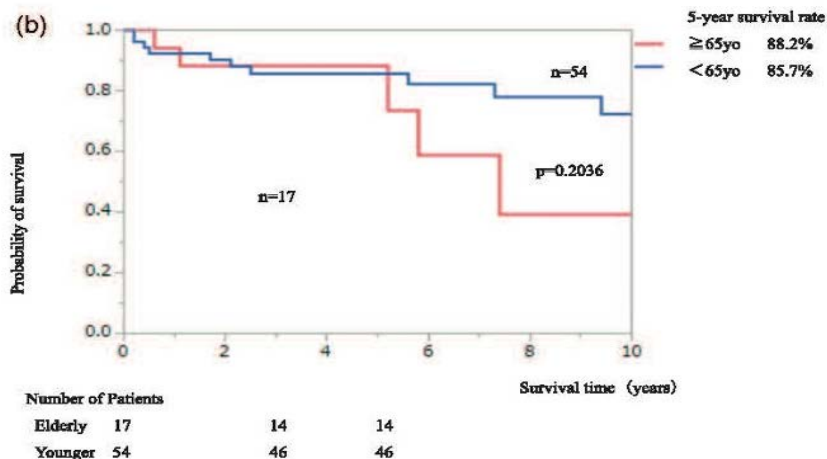
Prevalence Based on the Severity of Pulmonary Hypertension and Ventilatory Impairment and Difference in Response Rate



高齢 PAH の臨床的特徴

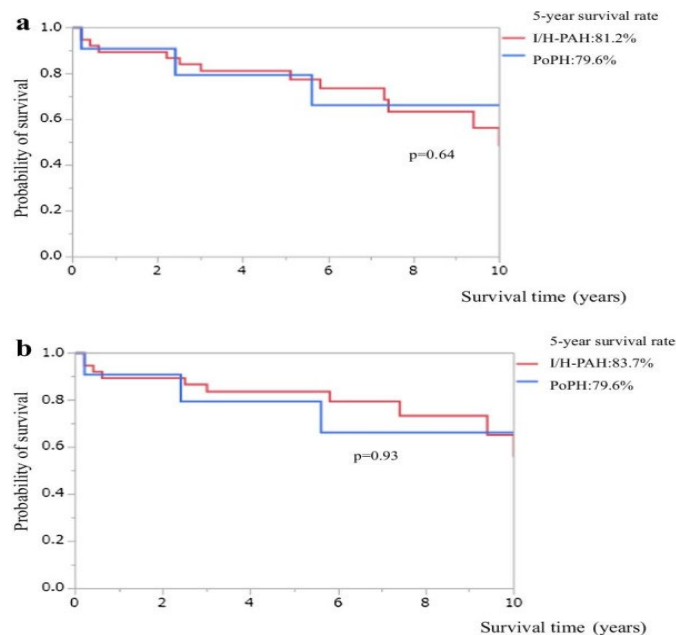
PAH は若年女性に多いのが特徴とされてきたが、近年高齢者 PAH も増加している。(研究 1) 厚生労働省 2013 年 臨床調査個人票による新規 PAH 登録症例 148 例の解析を行った。65 歳以下の若年患者と比較して、65 歳を超える高齢者では、51%が男性であり、血行動態はより良かったが、運動能力は低かった。(研究 2) 千葉大学で経験した 42 症例を後方視的に検討した。高齢者は男性優位 (63%) であり、喫煙者の率が高く、DLco が低値、運動能力が低かった。全国調査と同様の傾向が認められ、高齢 PAH と若年 PAH は異なる phenotype であることが示唆された。高齢 PAH では治療による改善の程度は軽度であった。しかし疾患特異的生存率には年齢での有意差は認められなかった (Pulm Circ 2020;10: 2045894020954158)。

高齢PAH (≥65歳) とより若年PAH (<65歳) 患者の疾患特異的生存率



門脈圧亢進症に伴う PAH (PoPH) の臨床的特徴

門脈肺高血圧症 (PoPH) は、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) と門脈圧亢進症が併存している状態である。PAH の臨床分類別に生命予後を検討すると PoPH は予後不良と言われているが、日本における PoPH の実態は不明である。そこで厚労省の臨床調査個人票データ (2012~2013 年度) と千葉大学での PoPH コホートを 사용하여 PoPH の実態を検討した。日本人における少数例の検討ではあるが、PoPH は IPHA/HPAH と比較して、心拍出量 (心係数) が高く、肺血管抵抗は低く、運動耐用能はより良いことが示された。Overall survival と disease-specific survival のどちらも PoPH と IPHA/HPAH の生存率に有意差は認められなかった (BMC Pulm Med 2021;21:89)。



Pre-capillary PH 定義の変更

Nice 2018 で pre-capillary PH の新基準として $mPAP > 20\text{mmHg}$, $wedge P \leq 15\text{mmHg}$, $PVR \geq 3\text{WU}$ が提案された。そこで山本慶子らは、従来の pre-capillary PH ($mPAP \geq 25\text{mmHg}$) と境界型 pre-capillary PH ($mPAP : 20 \sim 25\text{mmHg}$) の臨床的特徴を検討した。千葉大学での右心カテデータ 683 名を対象として解析した。境界型 PH に該当する患者は全体の 4.3% であり、Group 3 ないしは Group 4 が大部分であり、生命予後は PH でなく基礎疾患に影響していることが判明した (BMC Pulm Med 2021;21:260)。

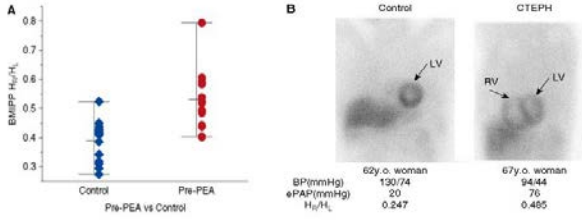
右室心筋における脂肪酸代謝

肺高血圧症における肺血行動態重症度と右室肥大・右心不全の発症は必ずしも一致しない。心筋での ATP エネルギー産生には糖代謝、脂肪酸代謝の双方が働く。右室肥大においては、通常の糖代謝のみによる心筋への ATP 供給が十分でなく、脂肪酸酸化が要求される。脂肪酸代謝による ATP 産生過程では、糖代謝による ATP 産生よりも 12% 酸素が余分に必要であり、生体にとって不利な条件になる。BMIPP は心筋の脂肪酸代謝を反映する核医学イメージに使用される。CTEPH による肺高血圧症右室心筋での脂肪酸代謝が亢進しているのか、それが PEA のよる肺血行動態の改善に伴い改善するのかわかるところを坂尾誠一郎らが検討した。肺高血圧症の状態では右室での BMIPP 取り込みが亢進しており、PEA 術後に低下することを認めた。右室心筋の脂肪酸代謝をターゲットとした PH の治療が今後開発される可能性がある。

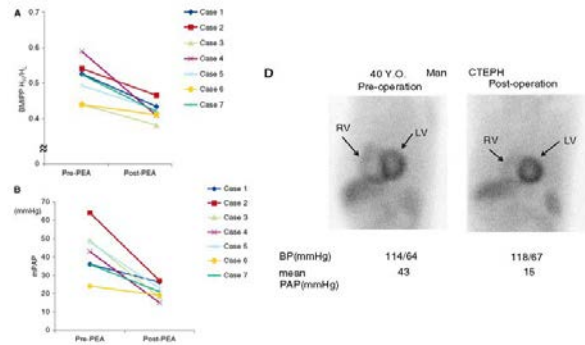
Increased Right Ventricular Fatty Acid Accumulation in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Seiichiro Sakao¹, Hideyuki Miyauchi², Norbert F. Voelkel³, Toshihiko Sugiyama¹, Nobuhiro Tanabe⁴, Yoshio Kobayashi⁵, and Koichiro Tatsumi¹

脂肪酸代謝を反映する¹²³I-BMIPPの右室での取り込みがCTEPHで亢進

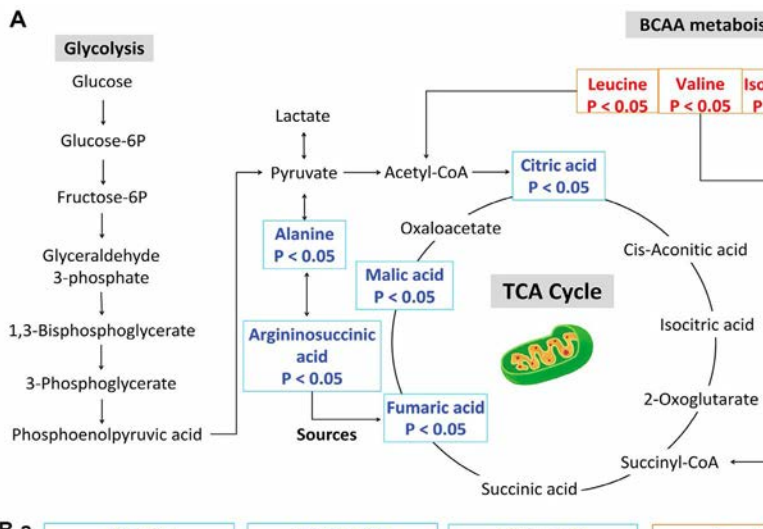


Sakao S. Ann Am Thorac Soc 2015;12:1465-1472.

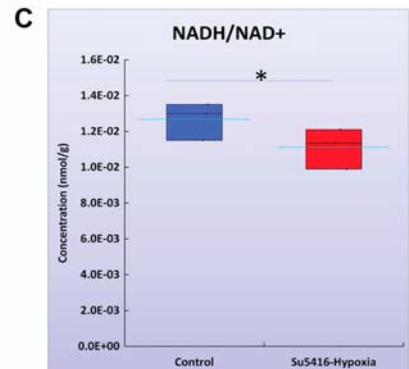


Sakao S. Ann Am Thorac Soc 2015;12:1465-1472.

肺高血圧症において肥大した右室では、解糖系の亢進、トリカルボン酸 (TCA) サイクルによるグルコースの酸化の減少などの代謝変化が起きていることが知られている。PH 患者の右心室に脂肪酸 (FA) とグルコースが蓄積することが明らかになっているが、その詳細はまだ解明されていない。そこで坂尾誠一郎らは PAH ラットモデルの右心室における代謝リモデリングを評価した。雄ラットに血管内皮増殖因子受容体拮抗薬 SU5416 を投与した後、3 週間の低酸素曝露ののち、5 週間の室内気飼育を行い、PAH モデルラット (Su/Hx ラット) を作成した。血行動態評価の後、右心室を採取して代謝物の測定を行った。メタボローム解析の結果、Su/Hx ラットでは、コントロールと比較して、アラニン、アルギニノコハク酸、フマル酸やリンゴ酸を含む下流の TCA サイクル中間体のレベルが減少する傾向が認められ、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) が増加する傾向にあった。一方で解糖の傾向は示されなかった。また FA メタボローム解析では、FA を細胞質からミトコンドリアに輸送し、β酸化に必須である長鎖アシルカルニチンのレベルが減少傾向にあることも明らかになった。Su/Hx ラットにおいて、フマル酸とリンゴ酸の発現量減少により TCA サイクルの活性化が抑制されていることが明らかになった。これはアデニロスコハク酸とアルギニソコハク酸の発現量に起因すると考えられる。これらの結果から BCAA 代謝の異常や FA 酸化の減少が TCA サイクル反応の低下に寄与している可能性が示唆された (Mol Med Rep 2021;23:1)。

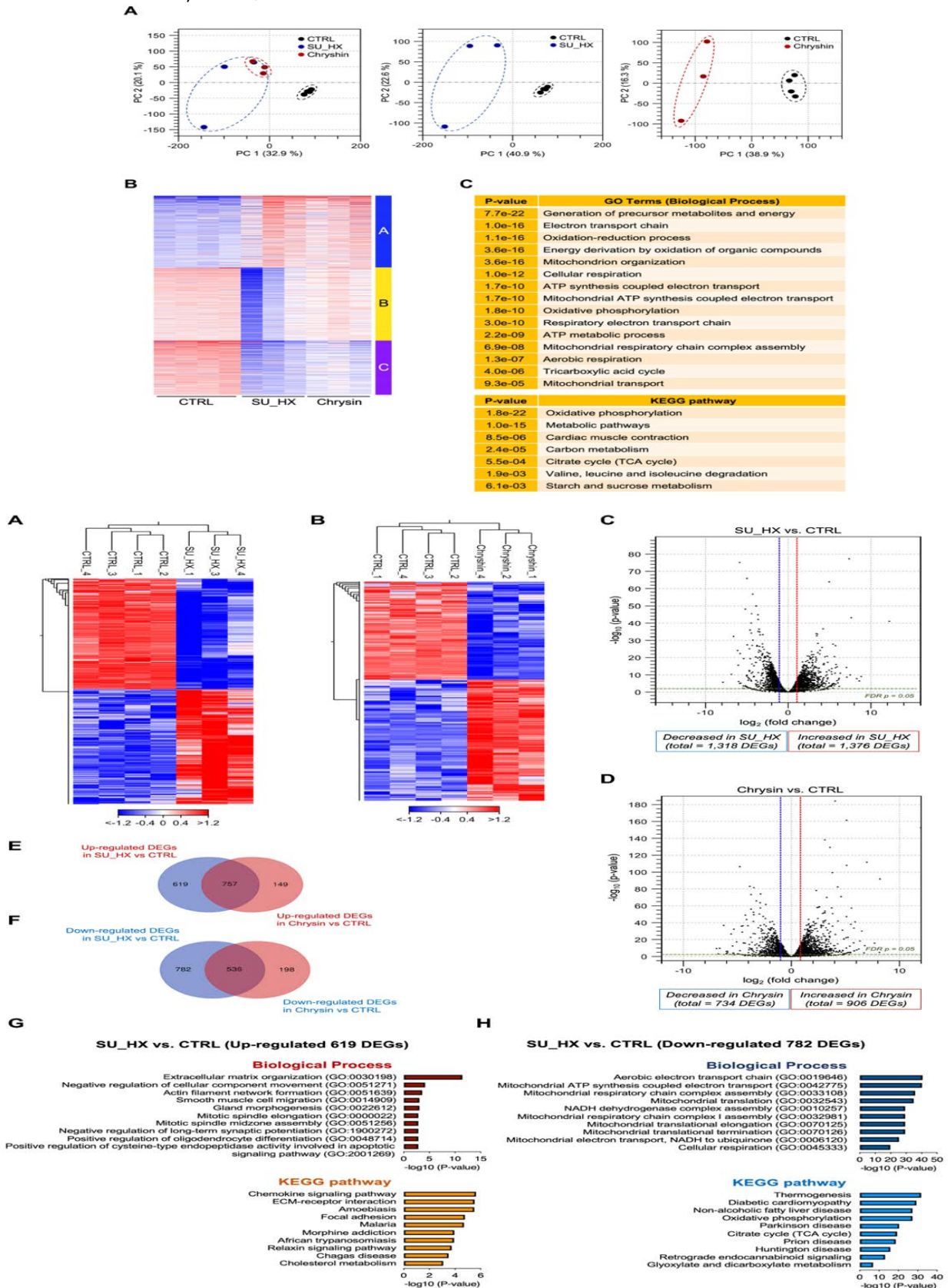


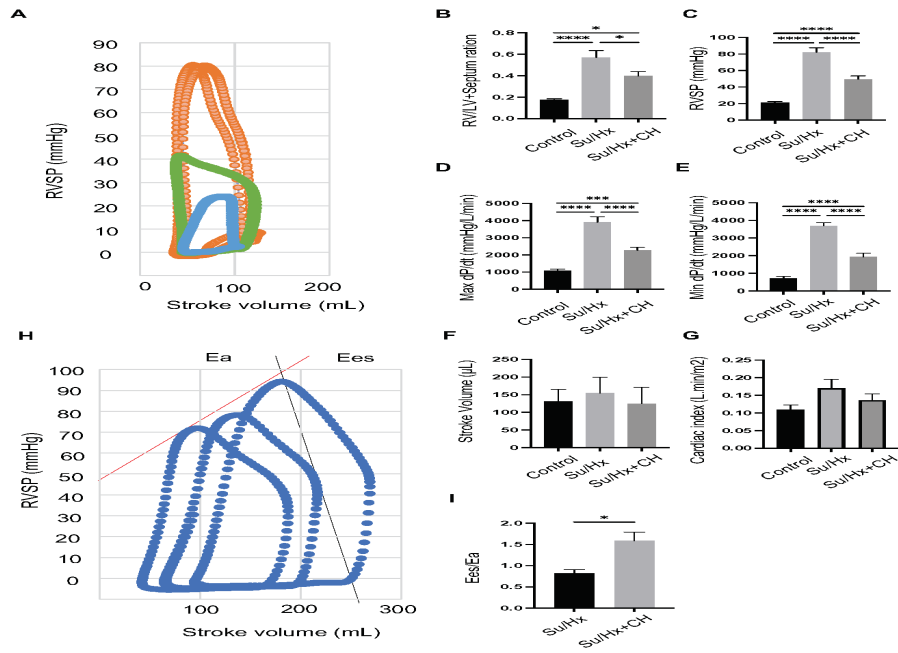
Control Su5416-Hypoxia Control Su5416-Hypoxia



肺動脈性肺高血圧症 PAH における右室機能障害には、ミトコンドリア機能異常およびエネルギー産生低下を伴う心筋における代謝障害を伴う。クリシンはミトコンドリアバイオジェネシスを制御する薬理的活性を有している。小林隆之らは、PAH モデル動物である Su/hypoxia ラットモデルを使用して、クリシン投与の右室心筋における transcriptome、metabolome への影響を解析した。PAH モデルにおける右室 RNA transcriptome 解析に於いて、細胞外基質(ECM)形成、ECM とその受容体の相互作用に関する遺伝子の増幅を認めた。一方、ミトコンドリア機能、エネルギー産生、酸化リン酸化、TCA サイクル関連遺伝子発現には減少を認めた。これらの変化はクリシン投与により抑制されていた。Metabolome 解析では解糖系、

TCA サイクル、グルタチオン、NADH の変化は認めなかったが、adenylate energy charge はクリシン投与により部分的に抑制された。これらの結果から、クリシンはミトコンドリアバイオジェネシスの改善に参与していることが示唆された。右室心筋の RT-PCR 解析では脂肪酸代謝とミトコンドリアバイオジェネシスの制御に関係している PPAR γ 発現が増加していた。クリシンは心筋のミトコンドリア遺伝子発現および代謝レベルに作用することにより、PAH モデルにおける心筋線維化、右室肥大、肺高血圧症の程度を抑制した (Int J Mol Med 2022;49:69)。

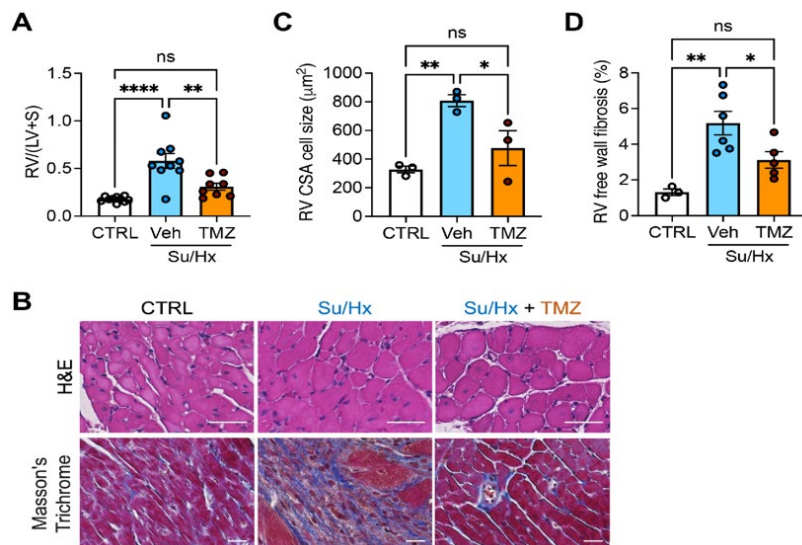




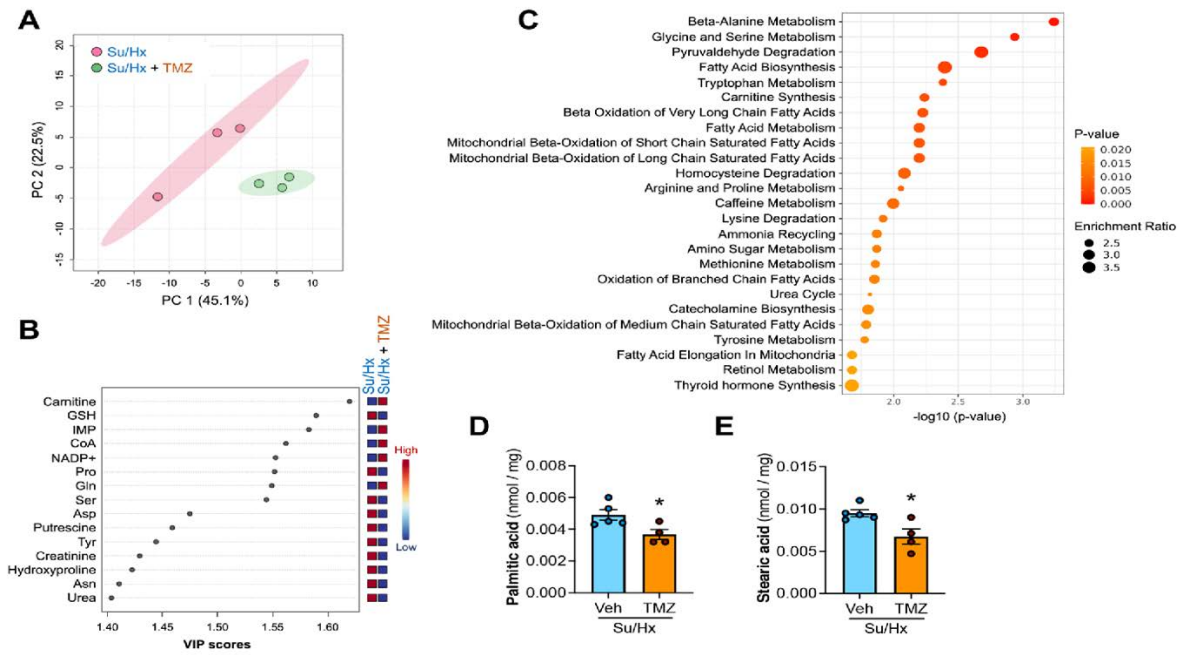
肺血管と心筋における同時のエネルギー代謝改善

肺高血圧症（PH）は肺血管障害と同時に右心不全をきたす、そこで治療としては肺血管に対する治療と同時に右心不全に対する治療を考慮すべきである。PH の病因として肺血管および心臓の代謝異常の関与が考慮されるが、生体エネルギー代謝は微小環境に適応する形で組織／細胞により異なっている。脂肪酸代謝とブドウ糖酸化の相互関係は Randle's cycle と呼ばれている。ブドウ糖酸化から解糖系へのシフトはエネルギー効率の低下を招き心筋における右心不全の発症と関係している。脂肪酸酸化の選択的抑制はブドウ糖酸化の間接的増加を招来し、右心不全を改善する可能性がある。トリメタチジン（TMZ）は脂肪酸のβ酸化を抑制、Randle's cycle を介してブドウ糖酸化を亢進しうることより、エネルギー効率の改善により右心不全を改善しう。TMZ は代謝経路への影響以外に抗炎症効果を発揮する可能性がある。Su/Hypoxia PH モデルを用いて、TMZ が心臓メタボロームおよび肺トランスクリプトームにどのような影響を及ぼすかを解析、PH 発症抑制効果を探した。

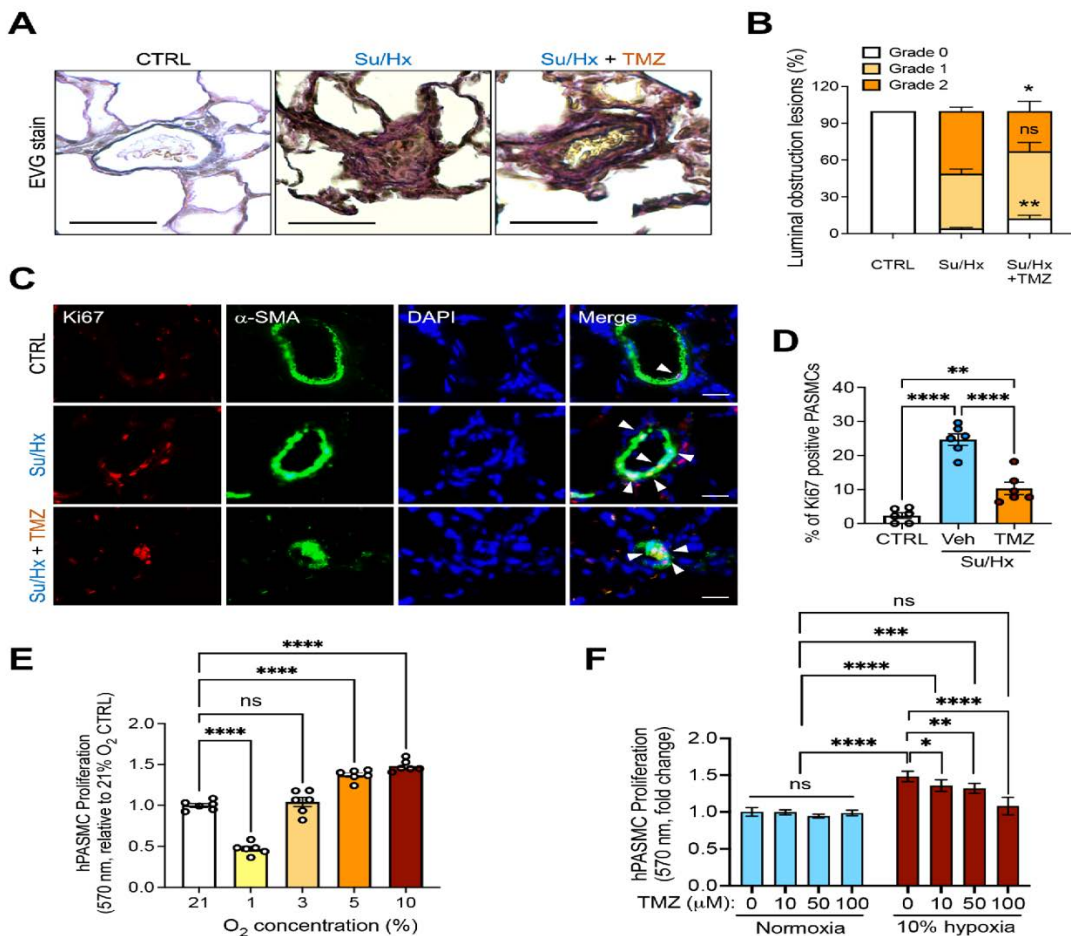
1. Su/Hx モデルに TMZ を投与して Millar カテーテルシステムを用いて血行動態を検討した結果、TMZ 投与により右室圧、心室収縮能力(Ees)/肺動脈後負荷(EA)比、右室の dP/dt max、右室の dP/dt min などの機能的改善を認めた。
2. TMZ 投与による RV/LV+S の重量比、心筋線維化の程度を病理組織学的に検討した結果、RV/LV+S の重量比、心筋線維化の程度は TMZ 投与により改善を認めた。



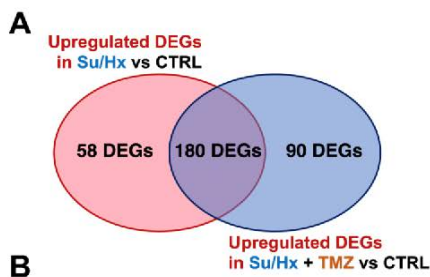
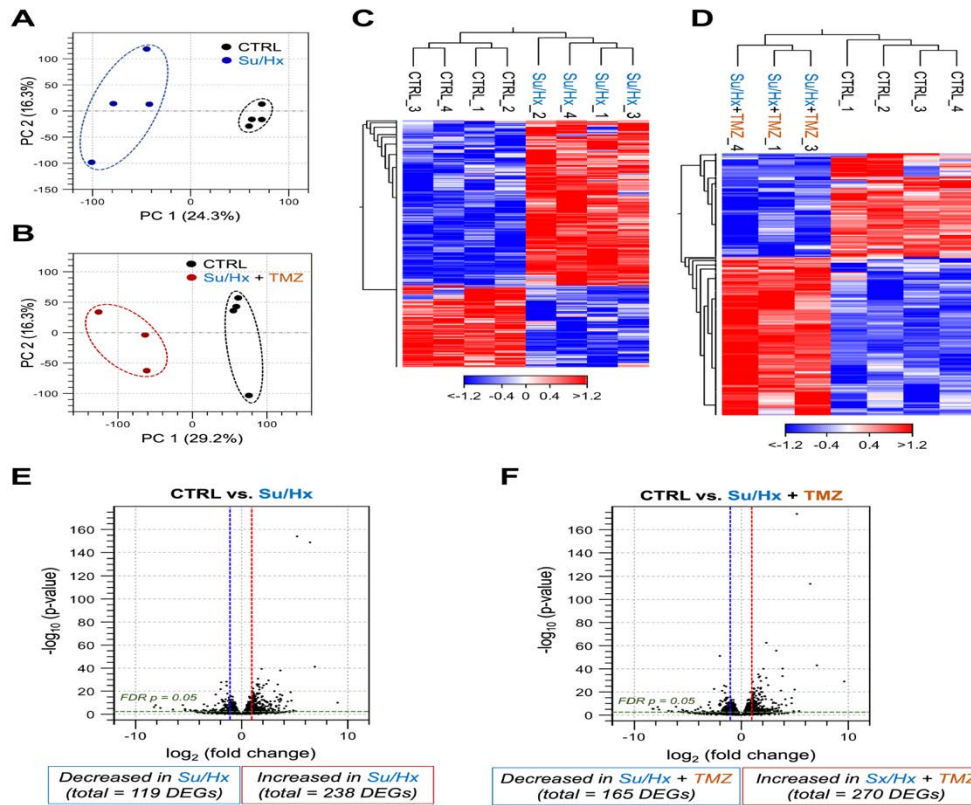
3. 右室心筋のメタボローム解析ではTMZ投与による代謝指標の改善を認めた。



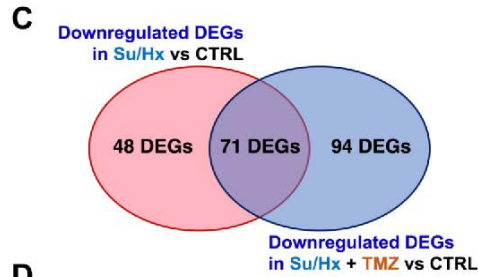
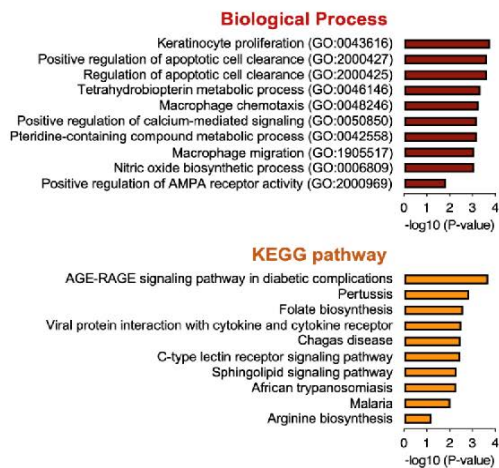
4. 肺血管の病理組織像にてTMZ投与による肺血管平滑筋増殖の抑制を認めた。



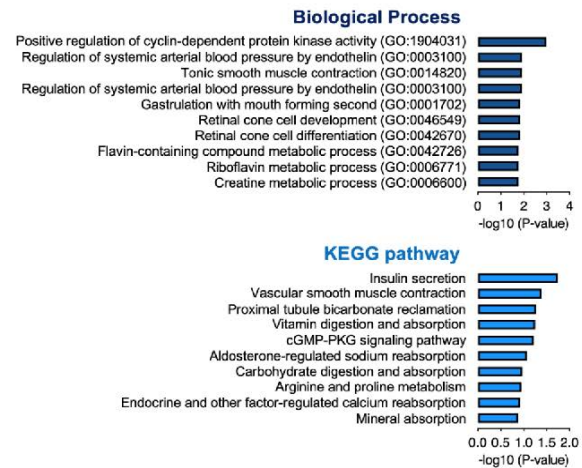
5. 肺組織のトランスクリプトームおよびRT-PCR解析では、TMZ投与による脂肪酸トランスポーター関係のDEGsのdownregulationを認めた。



Candidate target 58 genes of TMZ in the development of PH



Candidate target 48 genes of TMZ in the development of PH



TMZ は mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase であり、すでに虚血性心疾患領域で臨床応用されており、心筋エネルギー代謝を脂肪酸酸化からブドウ糖酸化へとシフトさせる。本研究では TMZ が Su/Hy PH モデルにおいて、どのように作用するかを検討した。TMZ は肺高血圧症の程度のみならず、肺血管リモデリング（平滑筋増殖）を改善、右室心筋の肥大および線維化を改善した。

TMZ 投与による右室肥大の改善は、肺血管リモデリング改善による二次的効果が含まれている可能性があるが、肺血管リモデリングの改善は TMZ による代謝変化の影響が含まれていそうである。右室のミトコンドリアおよび代謝リプログラミングに関して、TMZ は長鎖脂肪酸濃度を減少させており、右室心筋のエネルギーバランスの改善が PH の改善に寄与している可能性が考えられた。

肺組織トランスクリプトームの biological process により、TMZ は AMPK/mTOR シグナル活性の抑制が示されており、TMZ による肺血管平滑筋増殖抑制の機序に関して、mTOR 関係シグナル抑制が関与している可能性が示唆された。

TMZ の抗炎症効果に関して、肺組織トランスクリプトーム解析により Ccl2 (Mcp1) 遺伝子の抑制を認めており、CCL2 を介するマクロファージ chemotaxis and migration が PH の進展抑制に関与している可能性が示唆された。

肺組織トランスクリプトーム解析により TMZ による AMPK 活性化に伴う NO 合成酵素の亢進が肺血管拡張を介して PH の改善に寄与している可能性が考えられた。

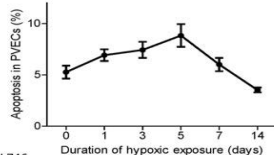
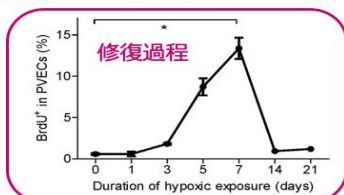
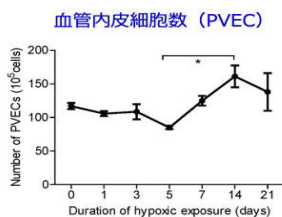
PAH における右室機能不全の機序として、脂肪酸トランスポーターを介した脂肪酸取り込みの増加（ブドウ糖利用の低下）に伴うミトコンドリア機能障害が考慮される。TMZ は肺組織における解糖系酵素を抑制、結果として脂肪酸酸化を減少させ、ブドウ糖酸化を亢進することにより、代謝のバランス障害を改善して PH 病態の改善をもたらしていることが示唆された。TMZ は肺および心臓におけるエネルギー代謝を改善することにより、PH の進展を抑制しうる可能性が示唆された (Sci Rep 2024;14(1): 27069)。

慢性低酸素に肺血管内皮細胞はどのように反応するのか？

COPD は病態の進展により肺胞構造の改築が進行、低酸素血症を呈する。この慢性低酸素は動物モデルでは肺高血圧症を惹起しうるということが知られているが、低酸素が肺細胞にどのように影響しうるかは理解されていなかった。

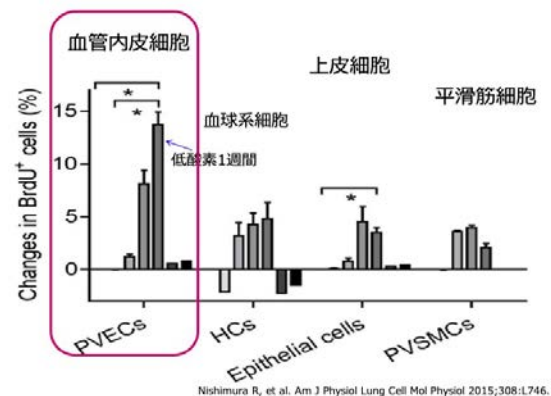
低酸素性肺高血圧症モデルでは、平滑筋細胞の増殖（中膜肥厚）は生じるが PAH のような内膜肥厚は生じない。マウスに 3 週間に低酸素曝露を施行すると血管内皮細胞数は微増していた。BrdU を使用して肺構成細胞への低酸素の影響を FACS 解析すると、血管内皮細胞は低酸素曝露 1 週間の時点で最も強い増殖能を有していた。この増殖能の増加率は上皮細胞・平滑筋細胞よりも強く、低酸素による血管内皮細胞の増殖が、その後の形質転換などにより平滑筋細胞の増殖に繋がる可能性も考えられた。低酸素の影響を血管のサイズ別に免疫蛍光染色にて検討すると、肺血管内皮細胞増殖 (CD31⁺/Ki67⁺/CD45⁻) は毛細血管レベルで強く生じていた。さらに、骨髓細胞を GFP 陽性とした慢性低酸素キメラマウスでは、肺血管において増殖する血管内皮細胞 (Ki67⁺/CD31⁺) は GFP 陽性ではなく、組織常在性と推定された。慢性低酸素環境では、組織に常在する血管内皮前駆細胞の増殖がその病態の中心を占めることが推定された (Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2015;308:L746)。

低酸素曝露により血管内皮細胞数 (PVEC) 増加
BrdU 陽性細胞増加 (修復過程は働いている)



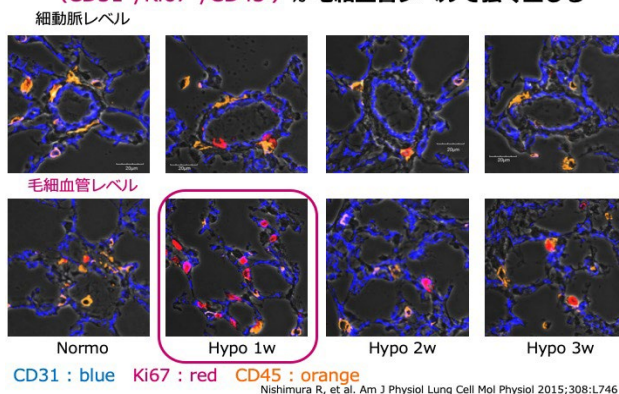
Nishimura R, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2015;308:L746.

低酸素曝露は血管内皮細胞 (PVEC) の増殖に特に影響



Nishimura R, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2015;308:L746.

慢性低酸素曝露では肺血管内皮細胞の増殖 (CD31⁺/Ki67⁺/CD45⁻) が毛細血管レベルで強く生じる



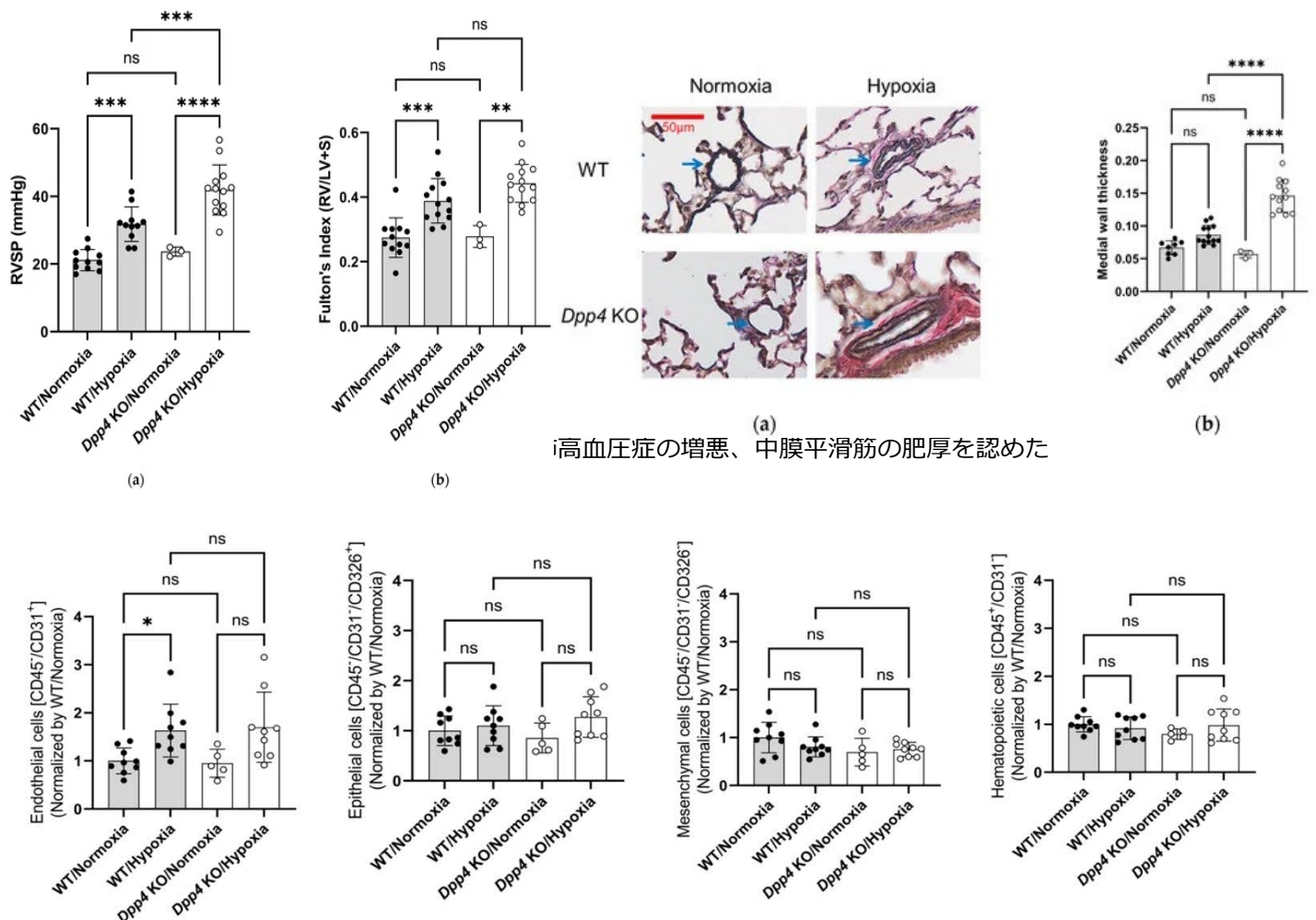
Nishimura R, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2015;308:L746.

低酸素性肺高血圧症における CD26/DPP4 の役割

低酸素誘発性肺血管リモデリングにおける線維芽細胞のトランスクリプトーム解析を施行、CD26/DPP4 の機能的役割を検討した。慢性低酸素曝露による肺高血圧症では肺血管外膜に活性化した線維芽細胞が出現し、中膜平滑筋の増殖に関連する。CD26/dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) は種々の肺疾患の病態形成において重要な役割を果たすことが当教室の先行研究で示唆されているが、低酸素性肺高血圧症における肺線維芽細胞での役割は不明である。そこで肺線維芽細胞に着目し、低酸素性肺高血圧症における CD26/DPP4 の機能的役割を解明した。

Dpp4 欠損マウスおよび野生型 C57BL/6 マウスを 10%濃度の低酸素下で 4 週間飼育（低酸素性肺高血圧症モデル）または通常酸素下で飼育し、肺循環動態および組織学的な評価を行った。次にトランスクリプトーム解析により、培養ヒト肺線維芽細胞 (HLFs) における siRNA による DPP4 ノックダウンおよび 1%濃度の低酸素への曝露の影響を評価した。

低酸素性肺高血圧症モデルマウスにおける右室収縮期圧上昇および肺血管中膜肥厚の程度は Dpp4 欠損マウスで有意に増悪し、CD26/DPP4 が低酸素性肺高血圧症の病態形成に抑制的な役割を担うことが示唆された。



(a) 高血圧症の増悪、中膜平滑筋の肥厚を認めた

図. フローサイトメトリで測定した DPP4 KO マウスにおける血管内皮細胞、上皮細胞、間葉系細胞、骨髄細胞数

また、低酸素下で培養されたヒト肺線維芽細胞では DPP4 ノックダウンによって TGFB2、TGFB3、TGFA の発現亢進を認め、CD26/DPP4 は TGFβ シグナル伝達経路を介して、低酸素下における線維芽細胞の活性化を抑制することが示唆された。

表. DPP4 を KD したヒト肺線維芽細胞を低酸素培養した時に発現亢進した GO terms

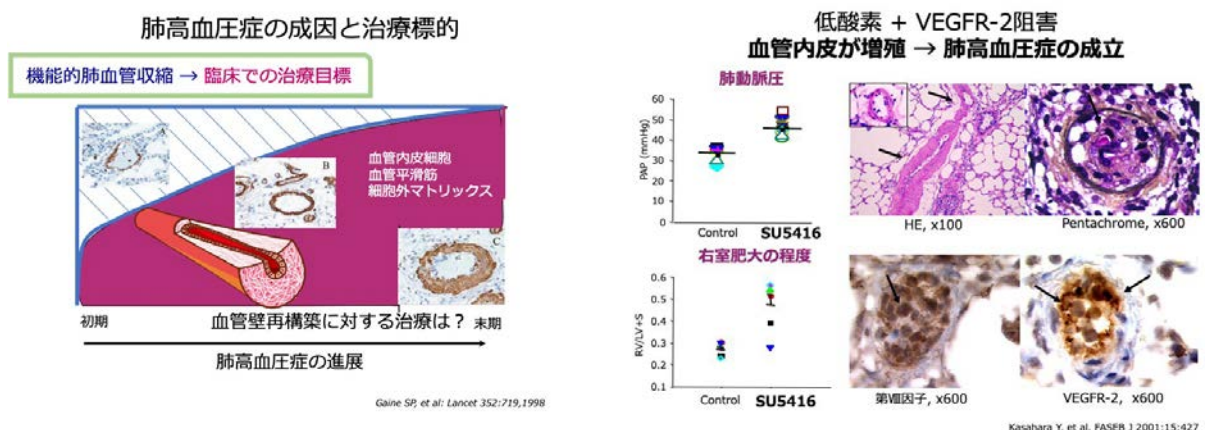
(a) Excerpted GO relevant terms		
Terms with upregulated genes following DPP4 knockdown under hypoxic conditions	p-value	Genes
Cellular response to hypoxia (GO:0071456)	< 0.001	<i>SLC8A3; HMOX1; AK4; MGARP; HIF1A; MT3; AQP1</i>
Cellular response to decreased oxygen levels (GO:0036294)	< 0.001	<i>SLC8A3; HMOX1; AK4; MGARP; HIF1A; MT3; AQP1</i>
Regulation of transforming growth factor beta production (GO:0071634)	0.0022	<i>TGFB2; ITGB8; HIF1A</i>
Regulation of transforming growth factor beta2 production (GO:0032909)	0.0041	<i>TGFB2; HIF1A</i>
Extracellular matrix organization (GO:0030198)	0.0101	<i>TGFB2; ELN; COL11A1; APLP1; HAS2; NID1; LOXL1; ADAMTS7</i>

(b) Excerpted KEGG relevant terms		
Terms with upregulated genes following DPP4 knockdown under hypoxic conditions	p-value	Genes
MAPK signaling pathway	0.0115	<i>DUSP5; DUSP2; TGFB2; EFNA3; BDNF; RPS6KA1; KIT; TGFA; MET; MAPK3</i>
TGF-beta signaling pathway	0.0214	<i>TGFB2; ZFYVE9; TGFB3; GDF6; MAPK3</i>

これらの結果から、CD26/DPP4 は低酸素下における肺線維芽細胞の活性化に抑制的な役割を果たし、慢性低酸素に関連した肺高血圧症の潜在的な治療標的となる可能性が示唆された (Int J Mol Sci. 2024;25(23):12599)。

VEGF が関与する重症肺高血圧モデル動物

PAH の肺血管病変にはリモデリングにより器質的に血管壁が再構築された部分と、機能的に肺血管攣縮している部分がある。現時点での臨床では機能的な部分を肺血管拡張薬で治療している。難治性疾患 PAH の病態・治療研究を推進するためには動物モデルが必要である。VEGF 受容体-2 阻害薬である SU5416 投与と低酸素暴露を合わせて PAH 様モデルが作成されている (笠原靖紀 FASEB J)。

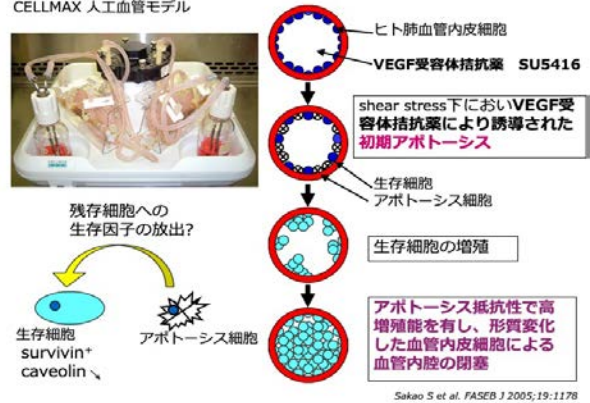


肺高血圧症における初期血管病変成立の主役は肺血管内皮細胞と考えている。血管内皮細胞の増殖を VEGF 受容体-2 阻害薬にて抑制した時、初期はアポトーシスが生じるが、生存細胞としてアポトーシス抵抗性の細胞クローンが残る。そこに細胞増殖刺激である低酸素が加わると内膜の増殖が生じて、血管内腔の狭小化が生じる、これが SU5416+Hypoxia による PAH 様モデルの成立機序と考えている。

VEGFが関与する肺高血圧症の発症機序仮説

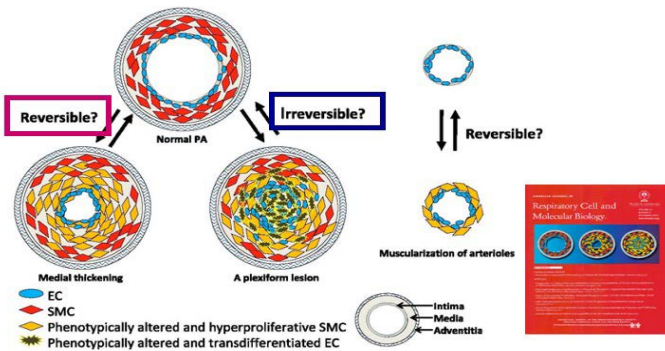


CELLMAX 人工血管モデル



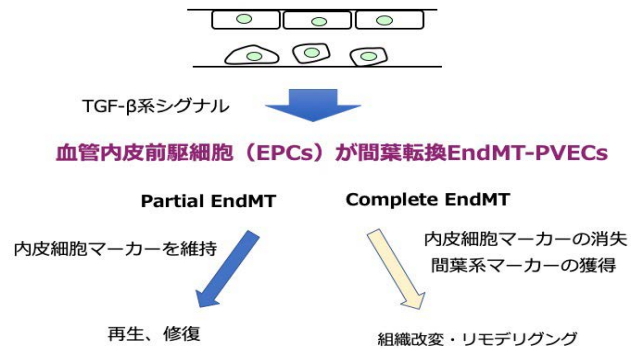
坂尾誠一郎はCELLMAX人工血管モデルを作成、肺血管内皮細胞はshear stress下においてVEGF受容体拮抗薬により初期アポトーシスが誘導される。しかしアポトーシス残存細胞から生存因子が分泌され生存細胞の増殖が生じる、その結果アポトーシス抵抗性で高増殖能を有し、形質変化した血管内皮細胞による血管内腔の閉塞が生じることを示した (FASEB J 2007;21:3640-52)。PAHにおける肺血管壁内膜は内皮細胞、中膜は平滑筋細胞が主役である。低酸素ないしはモノクロータリンモデルにおける、PDGF受容体TKIによる肺血管リモデリングの修復 (reverse remodeling) は平滑筋細胞の形質転換 (増殖型から非増殖型) を伴っていた。In vitroにおいてさえVEGF受容体拮抗薬による肺血管内皮細胞のアポトーシス抵抗性クローンをreverseすることが可能かどうか不明であるが、肺血管内皮細胞の形質転換は今後の治療目標になる (Am J Respir Cell Mol Biol 2010;43:629-34)。この図は米国呼吸器学会 Red Journalの表紙を飾った。

血管内皮細胞、平滑筋細胞phenotypeの変化あり
可逆性あり、非可逆性もあり



Sakao S et al. AJRCMB 2010;43:629

肺高血圧症
一部の肺血管内皮細胞は内皮間葉転換 (EndMT)

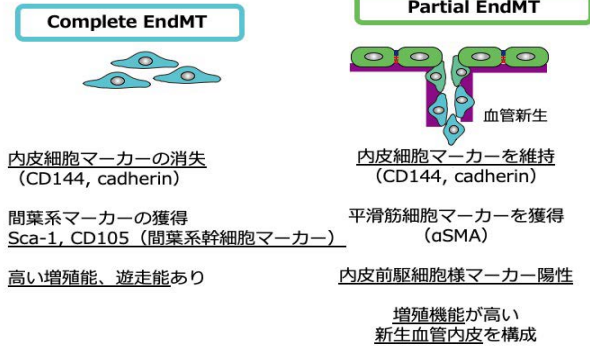


肺高血圧症における内皮間葉転換 EndMT

内皮間葉転換 endothelial-mesenchymal transition/transformation : EndMT は、内皮細胞が細胞間結合を失い、細胞骨格の大きなリモデリングを起こす過程である。EndMT を起こした細胞の特徴は、1) 内皮細胞表面マーカーを失う、2) 間葉系細胞表面マーカーを獲得する、3) 組織移行性、浸潤性の性格を有することである。内皮細胞が内皮細胞のままでなく、間葉系様細胞にその性質を変化させ、幹細胞様の機能を有し、内的/外的刺激を受けて線維芽細胞への変化に関与してくる。この現象は、心臓の発生、腫瘍の進展、組織線維化に関与していることが従来報告されてきた。

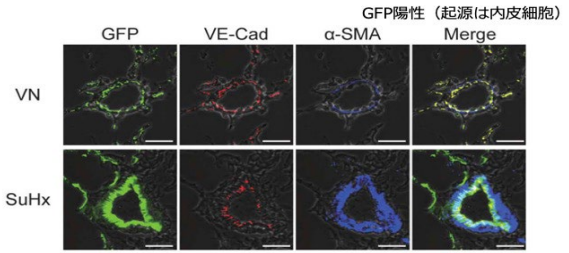
EndMTに関するこれまでの研究結果から推測すると、ROSなどの傷害を受けた肺血管内皮細胞の中で、生存可能であった分化能/修復能の高い血管内皮前駆細胞 (Endothelial progenitor cells : EPCs) は EndMT を起こし、一部は再生/修復に向い (partial EndMT)、一部は病的 EndMT である血管壁の肥厚・狭窄、組織線維化に向かう (complete EndMT) と考えることも可能である。

可逆性/非可逆的 EndMT



Suzuki T, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2017;314:L118

Su-Hypoxiaモデルにおいて **Partial EndMT (新生内膜の増殖)** が生じている



Endothelial lineage tracking (細胞系譜解析)
GFPを血管内皮細胞で恒常的に発現するマウス



Suzuki T, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2017;314:L118

肺血管内皮細胞が肺高血圧症成立過程でどのような運命を辿るのか、GFPを肺血管内皮細胞で恒常的に発現するマウスを作成、endothelial lineage tracking (細胞系譜解析)を施行した。SU5416+Hypoxia PAHモデルの解析において、Partial EndMTを起こした細胞は、αSMA陽性となり平滑筋様細胞に形質転換していた。病的EndMT (complete EndMT)の過程をとる場合にはBrdU陽性細胞が増加、Ki67抗原陽性細胞が増加しており、細胞増殖能の亢進した間葉系細胞に転換していた。これを模式的に考えると、一部のEndMT抵抗性内皮細胞はそのまま内皮細胞として維持される。Partial EndMTを起こした細胞は、mesenchymal endothelial transitionという形で正常の肺血管内皮細胞として修復されうる、complete EndMTを起こした細胞が内膜増殖に関与すると考えられる (Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2018;314:L118-L126)。このような仮説がヒトPAHで成立しているかどうかは不明であり今後の課題である。

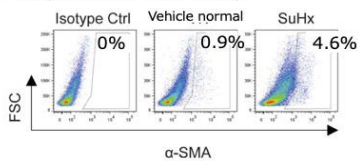
Su-Hypoxia PAHモデル

血管内皮細胞 (PVECs) の中でαSMA陽性細胞が増加

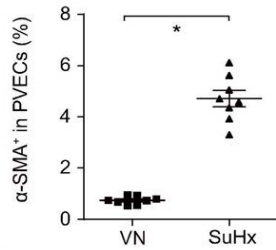
Partial EndMT (新生内膜の増殖) が生じている

内皮細胞 (CD144⁺, CD45⁻, CD326⁻) が増加 (血球系細胞でなく、上皮細胞でない)

PVECs (CD144⁺/CD45⁻/CD326⁻ cells)



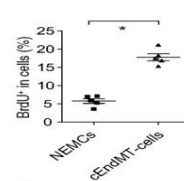
Suzuki T, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2017;314:L118



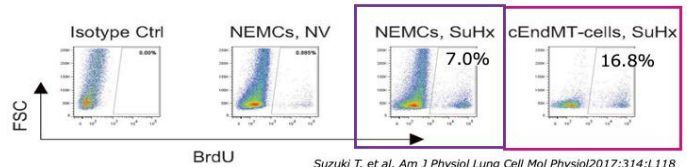
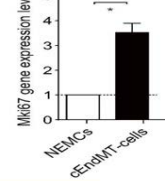
Su-Hypoxia PAHモデル

Complete EndMT細胞では内皮細胞に由来しない間葉系細胞と比較して、細胞増殖能が亢進

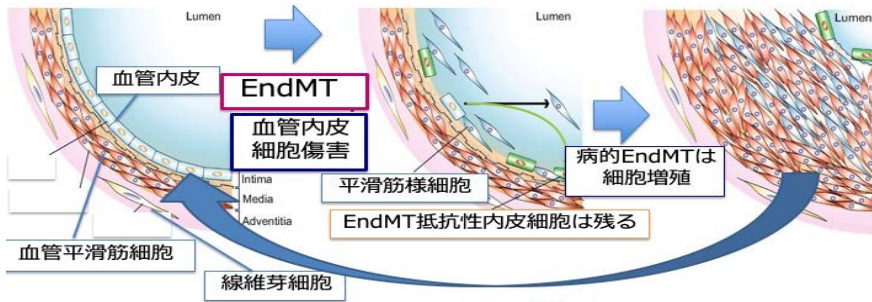
BrdU陽性細胞



Ki67抗原陽性細胞



Suzuki T, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2017;314:L118



Partial EndMT細胞は Mesenchymal Endothelial Transitionで修復に向かう

Xiang J. Protein Cell 2015;6:547を引用改変

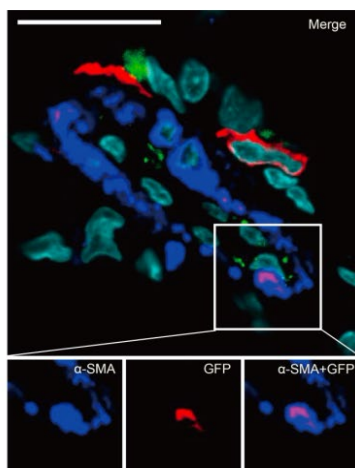
肺高血圧症の発症、進展には骨髄由来細胞が関与

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 動物モデルである SU5416/hypoxia (Su/Hx) ラットを用い、肺動脈病変を構成する細胞の由来を解明した。本研究で用いた第一の動物モデルは[GFP 骨髄キメラモデル]である。野生型ラットの骨髄細胞を GFP 陽性細胞に置換したキメラモデルを作成した。その上で Su/Hx 処理を行い肺高血圧症の発症を促し、肺動脈領域の GFP 陽性細胞を追跡した。組織構成細胞を FACS で解析した結果、GFP 陽性の間葉系細胞 (CD31⁻/CD45⁻/α-SMA⁺) の増加が認められ、それらの細胞が肺動脈平滑筋層に存在することが明らかとなった。なお、興味深いことに GFP を発現しない野生型ラットに対して、別の野生型ラットの骨髄を同種移植したところ、肺高血圧症の進展が抑制された。

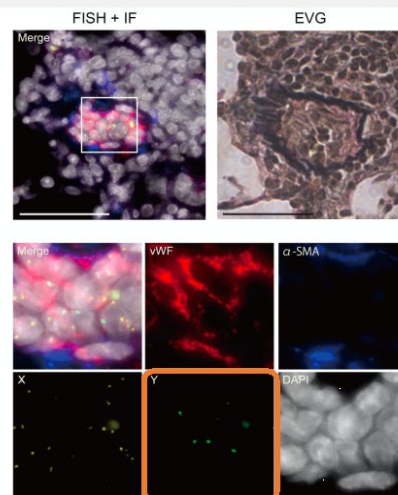
第二のモデル[同種異性間肺移植モデル]では、野生型メスラットからのオスへの左片肺移植を実施した。その肺移植ラットに Su/Hx 処理を行い肺高血圧症の発症を促した上で、FISH 法によりメス由来の左肺における Y 染色体陽性細胞 (オス・骨髄由来) を追跡した。このモデルにおいてもメス由来の左肺内の肺動脈リモデリング部分にオス由来の Y 染色体陽性細胞が認められ、内腔閉塞を伴う強い肺動脈リモデリング部分ではそれ以外の程度の弱い肺動脈病変と比較し、より多くの Y 染色体陽性細胞が認められた。

以上より骨髄由来細胞が肺高血圧症の発症・進展に関与していると考えられる。また骨髄同種移植の結果からは骨髄移植が肺高血圧症の進展を抑制する可能性も示唆された (Can J Cardiol 2021;S0828-282X(21)00108-2)。

Su/Hxラット 肺動脈における
骨髄由来GFP陽性細胞



肺移植モデル :メスラット 肺の肺動脈リモデリング
におけるオス由来Y染色体陽性細胞



Miwa H, et al. Can J Cardiol. 2021 in press, DOI: 10.1016/j.cjca.2021.02.006.

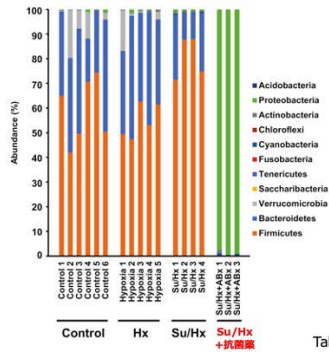
肺高血圧症の発症要因としての腸管細菌叢の機能異常の可能性

PAH の病因は規制のとれていない炎症と関係している。PAH の動物実験では腸内細菌叢の構成および機能異常 (Dysbiosis) が報告されている。しかし、腸内細菌叢の変化が原因であるのか結果であるのかは不明である。そこで SU5416/hypoxia 肺高血圧ラットモデルの腸内細菌叢の人為的改変が肺血行動態に影響するかについて検討した。糞便サンプルの腸内細菌叢は 16S rRNA 配列解析に煮て行い、SU/hypoxia ラットモデルで 14 細菌叢の増加、7 細菌叢の減少を認めた。Su5416, 低酸素曝露処置と並行し、抗菌薬 4 種投与を行い腸内細菌叢の改変を促したところ、肺高血圧症の進展が抑制された。肺高血圧症における腸管 Dysbiosis は肺高血圧症成立・進展の原因になっている可能性が示唆された (Pulm Circ 2020;10:2045894020929147)。

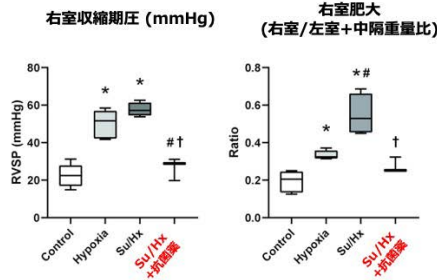
さらにグアー豆のガム質を低粘度化した水溶性食物繊維 (Partially hydrolyzed guar gum: PHGG) が Su5416/hypoxia ラット PAH モデルの進展に対する作用を検討した。PHGG 治療は腸管マイクロバイオームの組成を変化させ、肺高血圧症および肺血管リモデリングを抑制することを認めた

(Pulm Circ 2023;13:e12266)。

Su/Hxラットにおける細菌叢の変容 (門レベル)



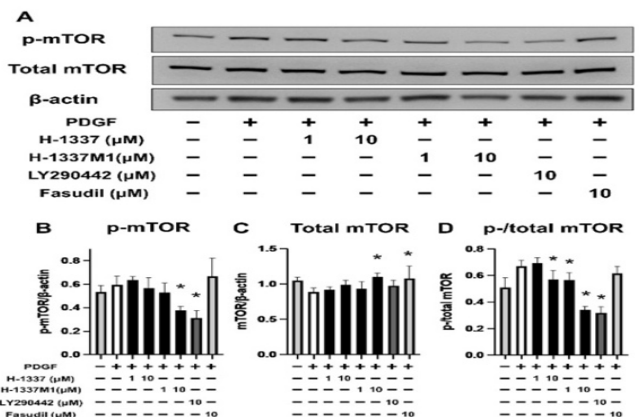
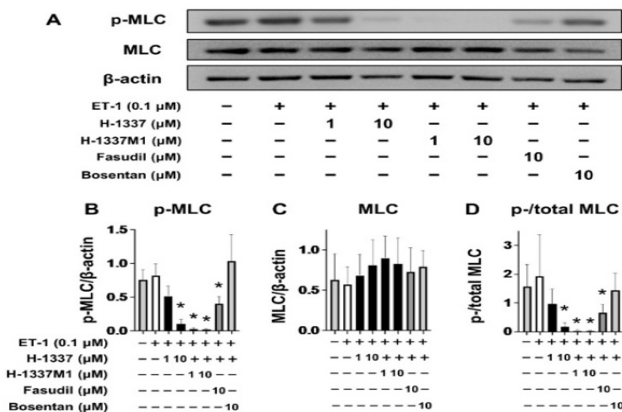
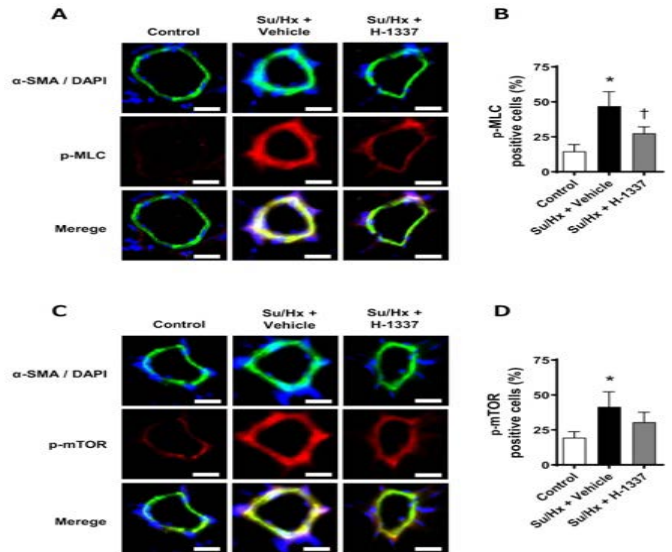
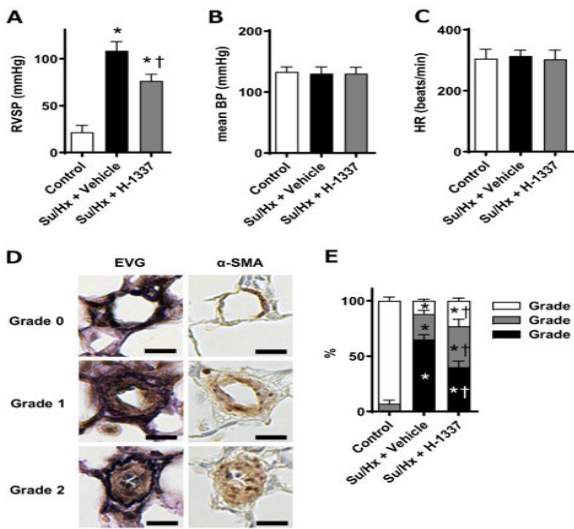
抗菌薬投与による肺高血圧症進展抑制

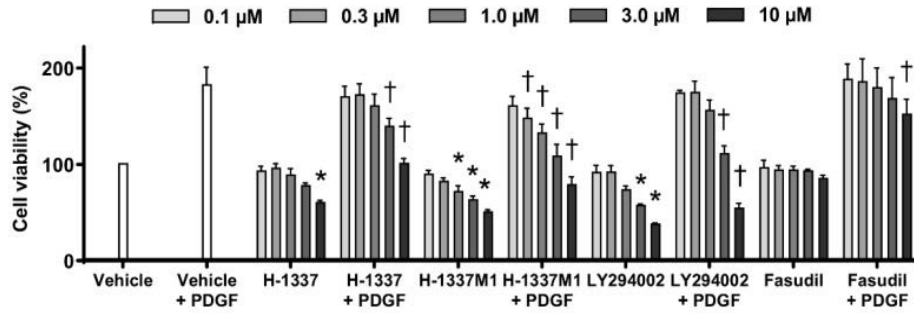


Takayuki Jujo Sanada, et al. Pulm Circ. 2020;10: 2045894020929147

肺高血圧症成立における Rho-associated protein kinase (ROCK) および mTOR の関与

PAH に対する新しい治療薬候補として isoquinoline-sulfonamide 複合体である H-1337 の肺血管に対する作用機転を探索した。H-1337 は Rho-associated protein kinase (ROCK) および mTOR を含む多数のセリン/スレオニンキナーゼを抑制する化合物である。H-1337 はその代謝産物である H-1337M1 も ROCK および Akt の抑制効果を発揮する。in vitro で H-1337 は MLC および mTOR のリン酸化を抑制し、平滑筋増殖を抑制した。同様に in vivo の肺血管においても H-1337 は同様の作用機転を發揮し、肺高血圧症の程度および肺血管リモデリングを抑制した。その結果として H-1337 は右室肥大を抑制した。ROCK および mTOR 経路の阻害薬である H-1337 は肺高血圧症の肺血管および右室変化を抑制した (Cells 2021;11:66)。





間質性肺疾患合併肺高血圧症における CD26/DPP4 の役割

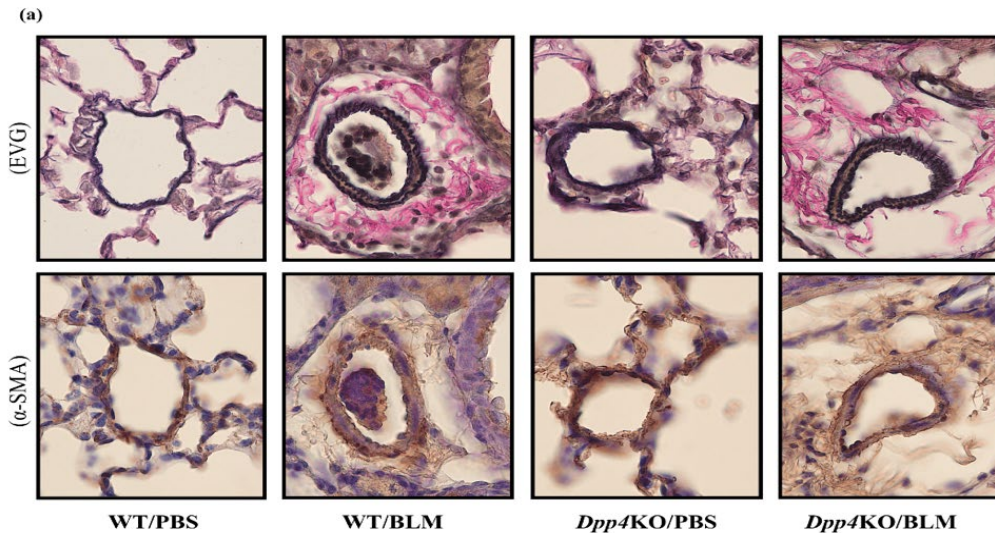
びまん性肺疾患 (ILD) を伴う肺高血圧症 (PH) は難治性の予後不良な疾患である。CD26/DPP4 は肺構成細胞を含む多種の細胞に発現する膜糖タンパクで、様々な疾患の病態に関与することが示唆されている。そこで岡谷匡、川崎剛らは、ILD 合併 PH (PH-ILD) の病態形成において、特に肺血管平滑筋細胞に着目し CD26/DPP4 の役割を明らかにすることを試みた。

1. BLM誘発性肺高血圧症はWTマウスに比べ*Dpp4*KOマウスでは抑制されていた。

Bleomycin の腹腔内投与により PH-ILD モデルマウスを作成し、*Dpp4* ノックアウト (KO) マウスと野生型マウス間で PH の重症度を比較した。血行力学的評価において、右室収縮期圧の上昇及び右室重量比の増加は、野生型マウスよりも *Dpp4*KO マウスの方が軽度であった。病理学的評価では、肺の線維化に差がなかった一方、肺小血管の中膜平滑筋肥厚は *Dpp4*KO マウスの方が軽度であった。

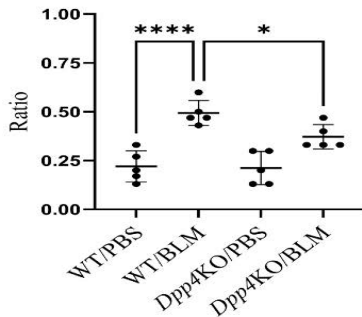
2. *Dpp4*KO マウスにおける肺小血管の中膜肥厚は抑制されていた。

BLM 刺激の結果、PBS 処理マウス (WT/PBS) と比較して、WT マウス (WT/BLM) の肺小血管の中膜の著明な肥厚を呈した。しかし、BLM 処理した *Dpp4* KO マウス (*Dpp4*KO/BLM) では中膜の厚さが抑制された。

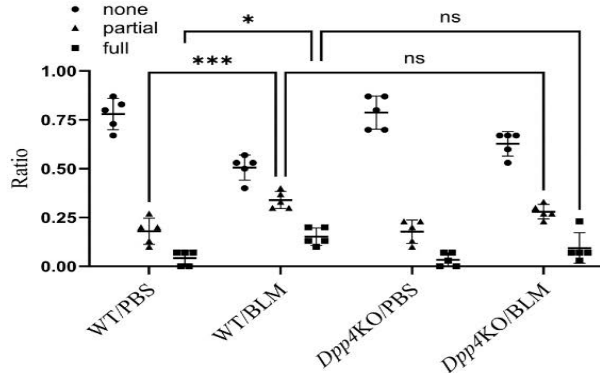


肺小動脈における血管平滑筋の半定量的評価では、WT/BLM マウスでは、WT/PBS マウスよりも部分的または完全に平滑筋転換/増殖した血管数が有意に多かった (部分的: $p < 0.001$ 、完全: $p < 0.05$)。 *Dpp4*KO/BLM マウスの平滑筋転換/増殖した血管の数 (部分的および完全) は、WT/BLM マウス ($p < 0.05$) よりも有意に少なかったが、WT/BLM と *Dpp4*KO/BLM の間では各特徴の差は認められなかった (部分的: $p = 0.29$ 、完全: $p = 0.32$)。

(b) Total number of muscularized vessels

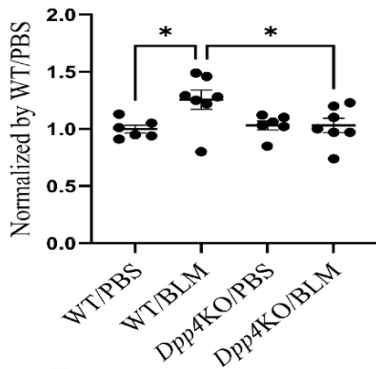


(c) Individual number of muscularized vessels

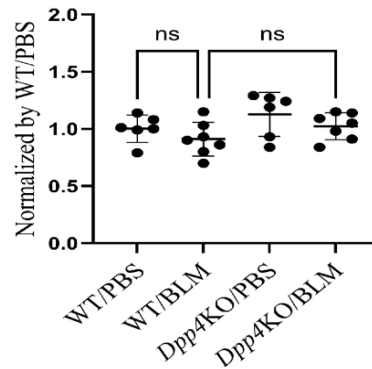


CD31⁺CD45⁻肺細胞における α -SMAの発現レベル(内皮間葉系転換の指標)を、平均蛍光強度(MFI)として評価したが、BLMチャレンジ後に高値を示し、BLMは内皮間葉系転換を惹起したことが示唆された(WT/PBSとWT/BLMを比較: $p < 0.05$)。 α -SMAの発現レベルに関して、CD31⁺CD45⁻肺細胞でのDpp4KO/BLMでの発現レベルはWT/BLMよりも有意に低く($p < 0.05$)、DPP4KOは内皮間葉系転換を抑制することにより平滑筋増殖、中膜肥厚を抑制していることが、DPP4KOのPH抑制の一つの機序と推測された。WT/BLMの全肺細胞における α -SMAの発現レベルは、CD31⁺血管内皮細胞が肺全体での細胞に占める割合が少なく、Dpp4KO/BLMの発現レベル($p = 0.36$)と有意差はなかった。

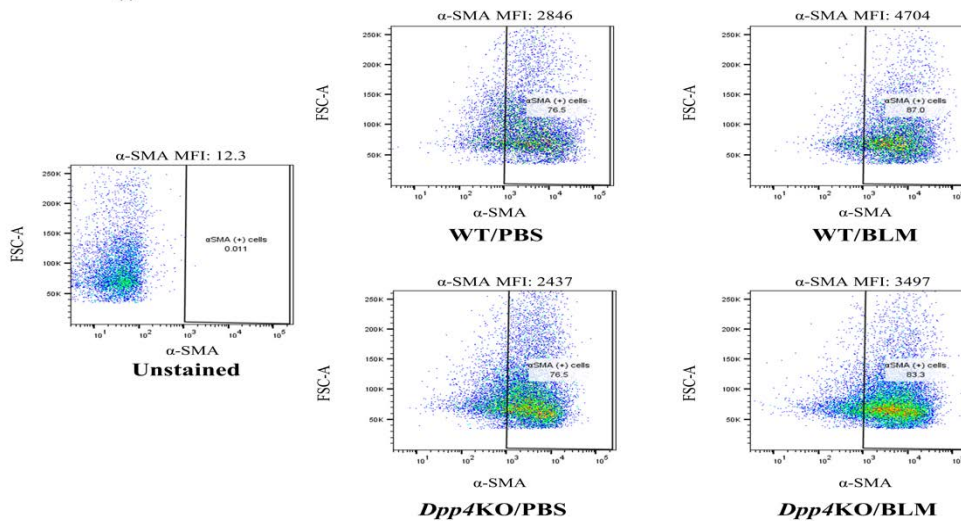
(d) α -SMA expression (MFI) in CD31⁺CD45⁻ cells



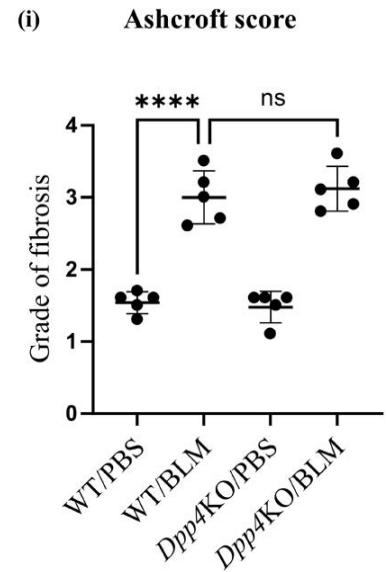
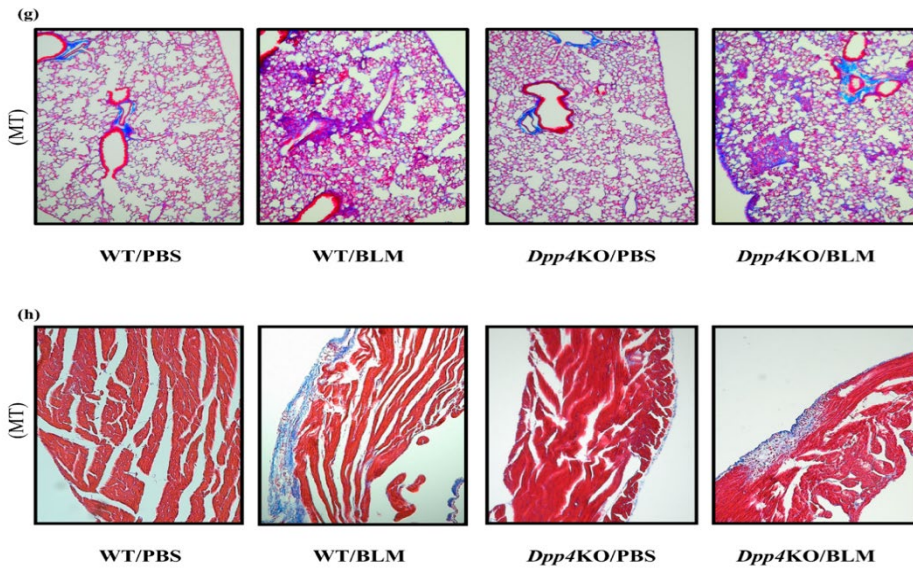
(e) α -SMA expression (MFI) in whole lung cells



(f)

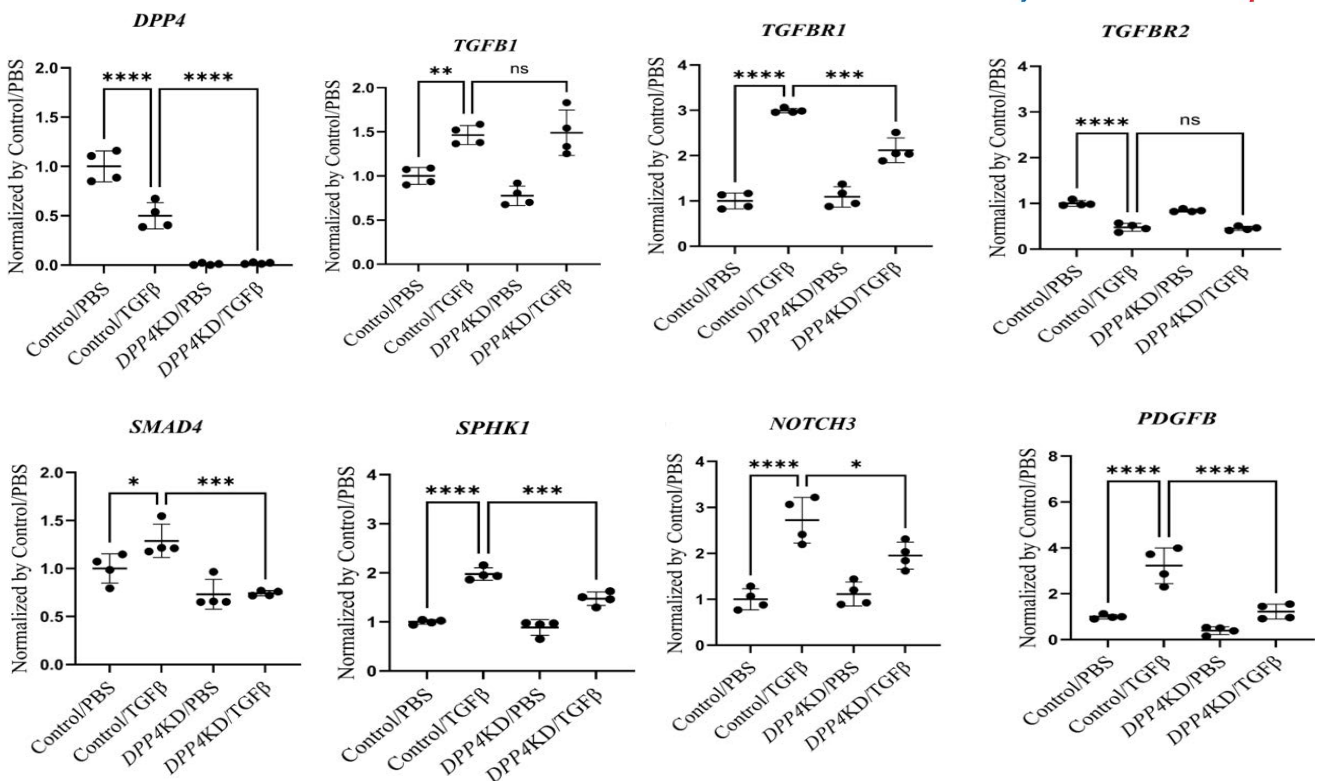
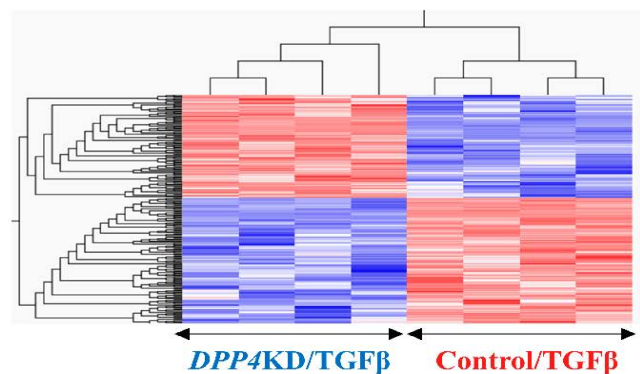
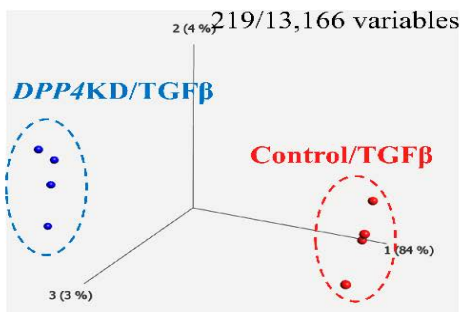


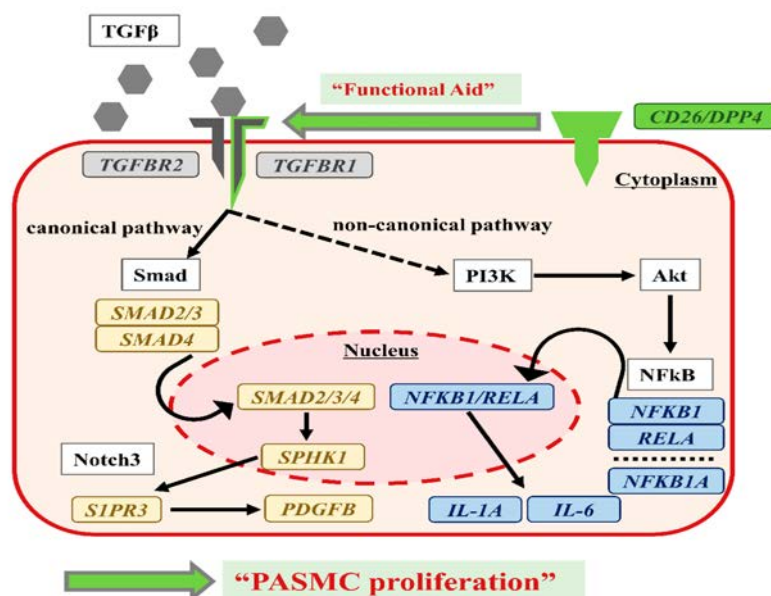
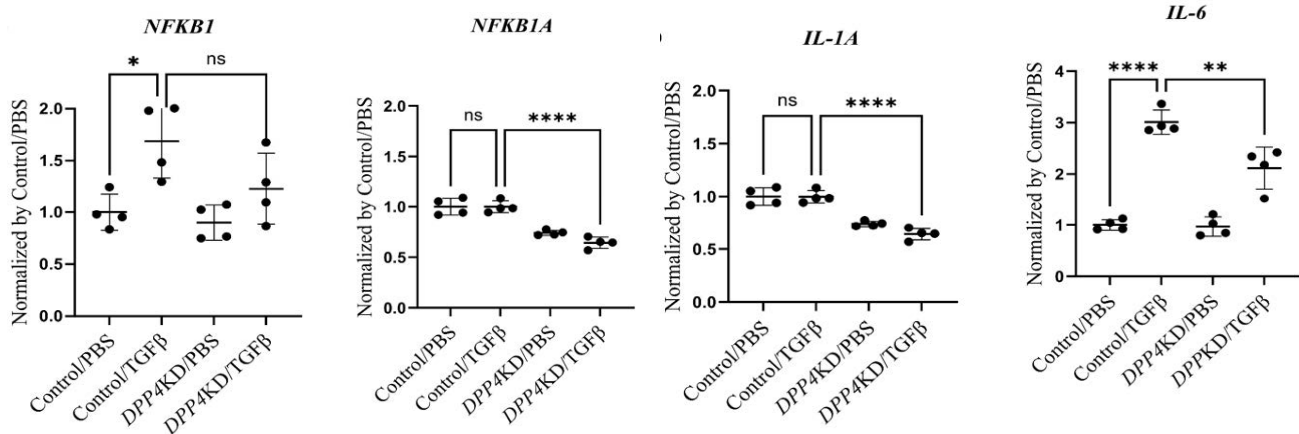
BLM刺激によって、WTおよびDpp4ノックアウトマウスの双方で肺と右心室の線維化を引き起こした。WT/BLMにおける肺組織の線維化を評価するAshcroftスコアは、WT/PBSと比較して、重篤であった($p < 0.001$)。しかし、WT/BLMとDpp4KO/BLMの間に有意差は認められなかった。



3. 培養ヒト肺動脈平滑筋細胞 (PASMCs) に対して、siRNA を用いて DPP4 ノックダウン (KD) を行った結果、細胞増殖が抑制された。

4. TGFβ および DPP4-siRNA 処理後の培養ヒト肺動脈平滑筋細胞 (hPASMCs) のトランスクリプトーム解析を行った。肺動脈平滑筋細胞に TGFβ 刺激を行い、この経路に関係する遺伝子産物の PCR を行い、DPP4-siRNA がどこに作用したのかを検討した。





TGFβ 刺激によって PASCs の増殖能は亢進し、DPP4KD によりその増殖能亢進は抑制された。PASCs にトランスクリプトーム解析を行った結果、TGFβ 刺激で細胞増殖に関連した伝達経路 (Notch, PI3K-Akt 及び NFκB pathway) が活性化され、それら伝達経路の活性化は DPP4KD によって抑制されることが示唆された。Bleomycin による PH-ILD モデルマウスにおいて、CD26/DPP4 の発現抑制は PASCs の異常増殖の低下を介して肺血管リモデリングを軽減させ、PH の病態形成へ保護的に作用することが示された。CD26/DPP4 は、PH-ILD 患者の新たな治療標的となる可能性がある。

【肺高血圧症 原著論文】

1. Kasahara Y, Kiyatake K, Tatsumi K, Sugito K, Kakusaka I, Yamagata S, Ohmori S, Kitada M, Kuriyama T. Bioactivation of monocrotaline by P450 3A in rat liver. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:124-129.
2. Igari H, Tatsumi K, Sugito K, Kasahara Y, Saito M, Tani T, Kimura H, Kuriyama T. Role of EDRF in pulmonary circulation during sustained hypoxia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:299-305.
3. Sugito K, Tatsumi K, Igari H, Kasahara Y, Tani T, Kimura H, Hayashi F, Kuriyama T. Role of carotid body in pressure response of pulmonary circulation in rats. *Resp Physiol* 1998;111: 283-293.
4. Abe Y, Tatsumi K, Sugito K, Ikeda Y, Kimura H, Kuriyama T. Effects of inhaled prostacyclin analogue on chronic hypoxic pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:239-251.
5. Sakao S, Laimute Taraseviciene-Stewart L, Cool CD, Tada Y, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T, Voelkel NF. VEGF-R blockade causes endothelial cell apoptosis, expansion of

surviving CD34⁺ precursor cells and transdifferentiation to smooth muscle-like and neuronal-like cells. *FASEB J* 2007;21:3640-52.

6. Tada Y, Laudi S, Harral J, Carr M, Ivester C, Tanabe N, Takiguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T, Nichols WC, West J. Murine pulmonary response to chronic hypoxia is strain specific. *Exp Lung Res.* 2008;34:313-23.
7. Nagayoshi M, Tada Y, West J, Ochiai E, Watanabe A, Toyotome T, Tanabe N, Takiguchi Y, Ayako Shigeta A, Yasuda T, Shibuya K, Kamei K, Tatsumi K. Inhalation of *Stachybotrys chartarum* evokes pulmonary arterial remodeling in mice, attenuated by Rho-kinase inhibitor. *Mycopathologia* 2011;172:5-15.
8. Yasuda T, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K, West J. Rho-kinase inhibition alleviates pulmonary hypertension in transgenic mice expressing a dominant-negative type II bone morphogenetic protein receptor gene. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011;301:L667-674.
9. Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, Tatsumi K. Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Intern Med* 2012;51:2721-2726.
10. Fessel JP, Hamid R, Wittmann BM, Robinson LJ, Blackwell T, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K, Hemnes AR, West JD. Metabolomic analysis of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in human pulmonary endothelium reveals widespread metabolic reprogramming. *Pulm Circ* 2012;2:201-213.
11. Ozawa K, Funabashi N, Kataoka A, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kobayashi Y. Myocardial fibrosis in the right ventricle detected on ECG gated 320 slice CT showed a short term poor prognosis in subjects with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;168:584-586.
12. Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y. Better agreement between independent assessors of three-dimensional global longitudinal strain of whole right ventricle using transthoracic echocardiography than for other three-dimensional right ventricular parameters. *Int J Cardiol* 2013;169:e56-61.
13. Ozawa K, Funabashi N, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kataoka A, Kobayashi Y. Detection of right ventricular wall motion a synergy confirmed on four-dimensional 320-slice CT by two-dimensional global longitudinal strain of right ventricle using transthoracic-echocardiography in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;169:e70-4.
14. Ozawa K, Funabashi N, Tanabe N, Tatsumi K, Yanagawa N, Kataoka A, Kobayashi Y. Two dimensional global longitudinal strain of right ventricle using transthoracic echocardiography can detect right ventricular fibrosis confirmed by 320 slice CT in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2014;172:e230-3.
15. Ozawa K, Funabashi N, Takaoka H, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kobayashi Y. Utility of three-dimensional global longitudinal strain of the right ventricle using transthoracic echocardiography for right ventricular systolic function in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2014;174:426-30.
16. Sekine A, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Nishimura R, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Polymorphism of the G protein $\beta 3$ subunit gene influences the efficacy of sildenafil in patients with pulmonary hypertension. *Intern Med* 2014;53:291-297.
17. Naito Y, Yoshioka K, Tanaka K, Tatsumi K, Kimura S, Kasuya Y. Endothelin B receptor-mediated encephalopathic events in mouse sepsis model. *Life Sci* 2014;118:340-6.
18. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, Miyaji K, Takamura K, Hayashi S, Hanaoka M, Tatsumi K; Japanese Respiratory Society Lung Disease Pulmonary Hypertension Study Group. Current trends in the management of pulmonary hypertension associated with respiratory disease in institutions approved by the Japanese Respiratory Society. *Respir Investig* 2014;52:167-72.
19. Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, Tatsumi K. Long-term survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension treated with beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue. *Intern Med* 2014;53:1913-20.

20. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, Takamura K, Hanaoka M, Nishimura M, Tatsumi K; JRS Lung Disease PH Study Group. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology* 2015;20:805-812.
21. Sakao S, Miyauchi H, Voelkel NF, Sugiura T, Tanabe N, Kobayashi Y, Tatsumi K. Increased right ventricular fatty acid accumulation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1465-1472.
22. Sakao S, Daimon M, Voelkel NF, Miyauchi H, Jujo T, Sugiura T, Ishida K, Tanabe N, Kobayashi Y, Tatsumi K. Right ventricular sugars and fats in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2016;219:143-149.
23. Jujo T, Tanabe N, Sugiura T, Naito A, Shigeta A, Kitazono-Saitoh M, Sakao S, Tatsumi K. Importance of carefully interpreting computed tomography images to detect partial anomalous pulmonary venous return. *Respir Investig* 2016;54:69-74.
24. Nishimura R, Tanabe N, Sekine A, Kasai H, Suda R, Kato F, Jujo T, Sugiura, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Synergistic effects of ACE insertion/deletion and GNB3 C825T polymorphisms on the efficacy of PDE-5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension. *Respiration* 2016;91:132-140.
25. Sekine A, Nishiwaki T, Nishimura R, Kawasaki T, Urushibara T, Suda R, Suzuki T, Takayanagi S, Terada J, Sakao S, Taya Y, Iwama A, Tatsumi K. Prominin-1/CD133 expression as potential tissue-resident vascular endothelial progenitor cells in the pulmonary circulation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016;310:L1130-L1142.
26. Takeuchi T, Sakao S, Kato F, Naito A, Jujo T, Yasuda T, Tanabe N, Tatsumi K. Pulmonary haemodynamics are correlated with intimal lesions in a rat model of severe PAH: attenuation of pulmonary vascular remodelling with ambrisentan. *Histol Histopathol* 2016;31;1357-1365.
27. Ozawa K, Funabashi N, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y. Contribution of myocardial layers of right ventricular free wall to right ventricular function in pulmonary hypertension: Analysis using multilayer longitudinal strain by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Int J Cardiol* 2016;215:457-462.
28. Ozawa K, Funabashi N, Takaoka H, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y. Detection of right ventricle wall motion asynergy in pulmonary hypertension subjects without left-sided heart disease. *Int J Cardiol* 2016;222:375-378.
29. Ozawa K, Funabashi N, Takaoka H, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y. Detection of right ventricular myocardial fibrosis using quantitative CT attenuation of the right ventricular myocardium in the late phase on 320 slice CT in subjects with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2016;228:165-168.
30. Suda R, Tanabe N, Ishida K, Kato F, Urushibara T, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Prognostic and pathophysiological marker for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Usefulness of diffusing capacity for carbon monoxide at diagnosis. *Respirology* 2017;22:179-186.
31. Kato F, Sakao S, Takeuchi T, Suzuki T, Nishimura R, Yasuda T, Tanabe N, Tatsumi K. Endothelial cell-related autophagic pathways in Sugen/hypoxia-exposed pulmonary arterial hypertensive rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017;313:L899-L915.
32. Ozawa K, Funabashi N, Takaoka H, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y. Detection of right ventricular myocardial fibrosis using quantitative CT attenuation of the right ventricular myocardium in the late phase on 320 slice CT in subjects with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2017;228:165-168.
33. Kimura M, Tamura Y, Guignabert C, Takei M, Kosaki K, Tanabe N, Tatsumi K, Saji T, Satoh T, Kataoka M, Kamitsuji S, Kamatani N, Thuillet R, Tu L, Humbert M, Fukuda K, Sano M. A genome-wide association

analysis identifies PDE1A|DNAJC10 locus on chromosome 2 associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension in a Japanese population. *Oncotarget* 2017;8:74917-74926.

34. Suzuki T, Carrier EJ, Talati MH, Rathinasabapathy A, Chen X, Nishimura R, Tada Y, Tatsumi K, West J. Isolation and characterization endothelial-to-mesenchymal transition-cells in pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018;314:L118-L126.
35. Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Abe K, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K; Japan PH Registry (JAPHR) Network. Effectiveness and outcome of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2018;82:275-282.
36. Anazawa R, Terada J, Sakao S, Shigeta A, Tanabe N, Tatsumi K. The features of radiological and physiological findings in pulmonary capillary hemangiomatosis: an updated pooled analysis of confirmed diagnostic cases. *Pulm Circ* 2019;9:2045894019896696.
37. Naganuma M, Sugimoto S, Suzuki H, Matsuno Y, Araki T, Shimizu H, Hayashi R, Fukuda T, Nakamoto N, Iijima H, Nakamura S, Kataoka M, Tamura Y, Tatsumi K, Hibi T, Suzuki Y, Kanai T; INDIGO survey Group. Adverse events in patients with ulcerative colitis treated with indigo naturalis: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* 2019;54:891-896.
38. Suda R, Tanabe N, Terada J, Naito A, Kasai H, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. Pulmonary hypertension with a low cardiac index requires a higher PaO₂ level to avoid tissue hypoxia. *Respirology* 2020;25:97-103.
39. Takahashi Y, Yamamoto K, Tanabe N, Suda R, Kasai H, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Characteristics of Japanese elderly patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2020;10(3): 2045894020954158.
40. Sanada TJ, Hosomi K, Shoji H, Park J, Naito A, Ikubo Y, Yanagisawa A, Kobayashi T, Miwa H, Suda R, Sakao S, Mizuguchi K, Kunisawa J, Tanabe N, Tatsumi K. Gut microbiota modification suppresses the development of pulmonary arterial hypertension in a Su/Hx rat model. *Pulm Circ* 2020;10: 2045894020929147.
41. Takeyasu R, Tamura Y, Abe K, Goda A, Satoh T, Suda R, Tanabe N, Tsujino I, Yamazaki T, Tatsumi K. Psychometric validation of a Japanese version of the emPHasis-10 questionnaire, a patient-reported outcome measure for pulmonary hypertension – Multicenter study in Japan -. *Circ Rep* 2020;2:255-259.
42. Katayama N, Odagiri K, Hakamata A, Kamiya C, Uchida S, Tanaka S, Inui N, Namiki N, Tatsumi K, Watanabe H. Clinical evaluation of drug–drug interactions between the cytochrome P450 substrates selexipag and clopidogrel in Japanese volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87(4):1903-1911.
43. Tanabe N, Kumamaru H, Tamura Y, Taniguchi H, Emoto N, Yamada Y, Nishiyama O, Tsujino I, Kuraishi H, Nishimura Y, Kimura H, Inoue Y, Morio Y, Nakatsumi Y, Satoh T, Hanaoka M, Kusaka K, Sumitani M, Handa T, Sakao S, Kimura T, Kondoh Y, Nakayama K, Tanaka K, Ohira H, Nishimura M, Miyata H, Tatsumi K. Multi-institutional prospective cohort study of patients with pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Circ J* 2021;85:333-342.
44. Miwa H, Sakao S, Sanada TJ, Suzuki H, Hata A, Shiina Y, Kobayashi T, Kato F, Nishimura R, Tanabe N, Voelkel N, Yoshino I, Tatsumi K. Cell tracking suggests pathophysiological and therapeutic role of bone marrow cells in Sugen5416/hypoxia rat model of pulmonary arterial hypertension. *Can J Cardiol* 2021:S0828-282X(21)00108-2.
45. Sakao S, Kawakami E, Shoji H, Naito A, Miwa H, Suda R, Sanada TJ, Tanabe N, Tatsumi K. Metabolic remodeling in the right ventricle of rats with severe pulmonary arterial hypertension. *Mol Med Rep* 2021;23(4):227.
46. Sanada TJ, Sun XQ, Happé C, Guignabert C, Tu L, Schaliq I, Bogaard HJ, Goumans MJ, Kurakula K. Altered TGFβ/SMAD signaling in human and rat models of pulmonary hypertension: An old target needs attention. *Cells* 2021 Jan 6;10(1):84.

47. Takahashi Y, Yamamoto K, Sakao S, Takeuchi T, Suda R, Tanabe N, Tatsumi K. The clinical characteristics, treatment, and survival of portopulmonary hypertension in Japan. *BMC Pulm Med* 2021;21:89.
48. Shoji H, Yoshida Y, Sanada TJ, Naito A, Maruyama J, Zhang E, Sumi K, Sakao S, Maruyama K, Hidaka H, Tatsumi K. The isoquinoline-sulfonamide compound H-1337 attenuates SU5416/hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension in rats. *Cells* 2021;11:66.
49. Tamura Y, Kumamaru H, Abe K, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K. Improvements in French risk stratification score were correlated with reductions in mean pulmonary artery pressure in pulmonary arterial hypertension: A subanalysis of the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR). *BMC Pulm Med* 2021;21:28.
50. Yamamoto K, Tanabe N, Takahashi Y, Naito A, Sekine A, Suda R, Jujo Sanada T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Characteristics of patients meeting the new definition of pre-capillary pulmonary hypertension (Nice 2018) in a single Japanese pulmonary hypertension center. *BMC Pulm Med* 2021;21:260.
51. Kobayashi T, Kim JD, Naito A, Yanagisawa A, Jujo-Sanada T, Kasuya Y, Nakagawa Y, Sakao S, Tatsumi K, Suzuki T. Multi-omics analysis of right ventricles in rat models of pulmonary arterial hypertension: Consideration of mitochondrial biogenesis by chrysin. *Int J Mol Med* 2022;49:69.
52. Nagata J, Sekine A, Tanabe N, Taniguchi Y, Ishida K, Shiko Y, Sakao S, Tatsumi K, Suzuki T. Mixed venous oxygen tension is a crucial prognostic factor in pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2022;22:282.
53. Tamura Y, Kumamaru H, Inami T, Matsubara H, Hirata K, Tsujino I, Suda R, Miyata H, Nishimura S, Sigel B, Takano M, Tatsumi K, on behalf of the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR) Network. Changes in the characteristics and initial treatments of pulmonary hypertension between 2008 and 2020 in Japan. *JACC Asia* 2022;2:273–284.
54. Tamura Y, Tamura Y, Taniguchi Y, Tsujino I, Inami T, Matsubara H, Shigeta A, Sugiyama Y, Adachi S, Abe K, Baba Y, Hatano M, Ikeda S, Kusunose K, Sugimura K, Usui S, Takeishi Y, Dohi K, Hasegawa-Tamba S, Horimoto K, Kikuchi N, Kumamaru H, Tatsumi K. Clinical management and outcomes of patients with portopulmonary hypertension enrolled in the Japanese multicenter registry. *Circ Rep* 2022;4:542-549.
55. Tamura Y, Kumamaru H, Nishimura S, Nakajima Y, Matsubara H, Taniguchi Y, Tsujino I, Shigeta A, Kinugawa K, Kimura K, Tatsumi K. Initial triple combination therapy including intravenous prostaglandin I2 for the treatment of patients with severe pulmonary arterial hypertension: insights from real-world Japanese data. *Int Heart J* 2023;64:684-692.
56. Jujo Sanada T, Hosomi K, Park J, Naito A, Sakao S, Tanabe N, Kunisawa J, Tatsumi K, Suzuki T. Partially hydrolyzed guar gum suppresses the progression of pulmonary arterial hypertension in a Su5416/hypoxia rat model. *Pulm Circ* 2023;13:e12266.
57. Yamamoto K, Lemay SE, Yokokawa T, Breuils-Bonnet S, Salem M, Potus F, Provencher S, Boucherat O, Bonnet S. DNA-protein kinase catalytic subunit as a potential target for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2023;68(1):116-119.
58. Tamura Y, Kumamaru H, Tsujino I, Suda R, Abe K, Inami T, Horimoto K, Adachi S, Yasuda S, Sera F, Taniguchi Y, Kuwana M, Tatsumi K; Japan Pulmonary Hypertension Registry Network. Switching from beraprost to selexipag in the treatment of pulmonary arterial hypertension: Insights from a phase IV study of the Japanese registry (The EXCEL study: EXChange from bEraprost to seLexipag Study) . *Pharmaceuticals (Basel)* 2024;17(5):555.

59. Okaya T, Kawasaki T, Sato S, Koyanagi Y, Tatsumi K, Hatano R, Ohnuma K, Morimoto C, Kasuya Y, Hasegawa Y, Osamu Ohara O, Suzuki T. Functional roles of CD26/DPP4 in bleomycin-induced pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Int J Mol Sci* 2024;25(2):748.
60. Tanabe N, Kumamaru H, Tamura Y, Kondoh Y, Nakayama K, Kinukawa N, Kimura T, Nishiyama O, Tsujino I, Shigeta A, Morio Y, Inoue Y, Kuraishi H, Hirata KI, Tanaka K, Kuwana M, Nagaoka T, Handa T, Sugimura K, Sakamaki F, Naito A, Taniguchi Y, Matsubara H, Hanaoka M, Inami T, Hayama N, Nishimura Y, Kimura H, Miyata H, Tatsumi K; JRPHS Group. Pulmonary hypertension with interstitial pneumonia: Initial treatment effectiveness and severity in a Japan registry. *JACC Asia* 2024;4(5):403-417.
61. Yanagisawa A, Kim JD, Naito A, Kobayashi T, Misawa T, Sakao S, Jujo-Sanada T, Kawasaki T, Muroi S, Sasaki S, Suzuki T, Hayakawa Y, Nakagawa Y, Kasuya Y, Tatsumi K. Deciphering the inhibitory effects of trimetazidine on pulmonary hypertension development via decreasing fatty acid oxidation and promoting glucose oxidation. *Sci Rep* 2024;14(1):27069.
62. Suzuki Y, Kawasaki T, Tatsumi K, Okaya T, Sato S, Shimada A, Misawa T, Hatano R, Morimoto C, Kasuya Y, Hasegawa Y, Ohara O, Suzuki T. Transcriptome analysis of fibroblasts in hypoxia-induced vascular remodeling: functional roles of CD26/DPP4. *Int J Mol Sci* 2024;25(23):12599.

【肺高血圧症 著書】

1. Tatsumi K. Clinical Classification. In: *Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension* (edited by Fukumoto Y) Springer, Singapore, 2017;3-11.

【肺高血圧症 総説】

1. Sakao S, Tatsumi K, Voelkel NF. Endothelial cells and pulmonary arterial hypertension: apoptosis, proliferation, interaction and transdifferentiation. *Respir Res* 2009;10:95-103.
2. Sakao S, Tatsumi K. Vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension: multiple cancer-like pathways and possible treatment modalities. *Int J Cardiol* 2010;147:4-12.
3. Sakao S, Tatsumi K, Voelkel NF. Reversible or irreversible remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;43:629-34.
4. Sakao S, Tatsumi K. The effects of antiangiogenic compound SU5416 in a rat model of pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 2011;81:253-61.
5. Sakao S, Tatsumi K. Molecular mechanisms of lung-specific toxicity induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Lett* 2012;4:865-867.
6. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev* 2014;23:350-355.
7. Sakao S, Voelkel NF, Tanabe N, Tatsumi K. Determinants of an elevated pulmonary arterial pressure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Research*. 2015;16:84-89.
8. Ogawa A, Sakao S, Tanabe N, Matsubara H, Tatsumi K. Use of vasodilators for the treatment of pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: A systematic review. *Respir Investig* 2019;57:183-190.
9. Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and the diffusing capacity in pulmonary hypertension associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013310.
10. Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, Ito H, Kuwana M, Matsubara H, Momomura S, Nishimura M, Ogino H, Satoh T, Shimokawa H, Yamauch-Takahara K, Tatsumi K, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Yoshida S, Abe K, Ogawa A, Ogo T, Kasai T, Kataoka M, Kawakami T, Kogaki S, Nakamura M, Nakayama T, Nishizaki M, Sugimura K, Tanabe N, Tsujino I, Yao A, Akasaka T, Ando M, Kimura T, Kuriyama T, Nakanishi N, Nakanishi T, Tsutsui H; Japanese Circulation Society and the Japanese

Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society Joint Working Group. Guidelines for the treatment of pulmonary hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017) . Circ J 2019;83:842-945. (肺高血圧症治療ガイドライン)

【肺高血圧症 症例報告】 AVM, 肺血管異常を含む

1. Yano T, Kasahara Y, Tanabe N, Sugiura T, Kitazono M, Yamauchi K, Sakao S, Takiguchi Y, Tatsumi K. Juvenile pulmonary hypertension associated with fibromuscular dysplasia. Intern Med 2010;49:2487-92.
2. Amano H, Tanabe N, Sakao S, Umekita H, Sugiura T, Kitazono S, Kitazono M, Kuroda F, Kasahara Y, Tatsumi K. A case of the isolated peripheral pulmonary artery branch stenosis associated with multiple pulmonary artery aneurysms. Intern Med 2010;49:1895-1899.
3. Sakurai Y, Tanabe N, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Kawasaki T, Sugiura T, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Spontaneously remitted pulmonary arterial hypertension associated with the herbal medicine "bofutsushosan". Intern Med. 2013;52:1499-502.
4. Umezawa H, Terada J, Tanabe N, Sugiura T, Naito A, Nishikimi K, Sakao S, Kasahara Y, Yoshida Y, Tatsumi K. Perioperative management with upfront combination therapy in a patient exhibiting idiopathic pulmonary hypertension with central pulmonary thrombosis. Intern Med. 2014;53:777-81.
5. Ishiwata T, Terada J, Tanabe N, Abe M, Sugiura T, Tsushima K, Tada Y, Sakao S, Kasahara Y, Nakanishi N, Morisaki H, Tatsumi K. Pulmonary arterial hypertension as the first manifestation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Intern Med. 2014;53:2359-63.
6. Fujita T, Tanabe N, Kasahara Y, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. Withdrawal of epoprostenol therapy in a patient with pulmonary hypertension associated with Sjögren's syndrome. Intern Med. 2014;53:2237-2240.
7. Naito A, Terada J, Tanabe N, Sugiura T, Sakao S, Kanda T, Yokosuka O, Tatsumi K. Autoimmune hepatitis in a patient with pulmonary arterial hypertension treated with endothelin receptor antagonists. Intern Med. 2014;53:771-5.
8. Kasai H, Sugiura T, Arano T, Shoji H, Jujo T, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Adult partial anomalous pulmonary venous connection with drainage to left atrium and inferior vena cava clearly visualized on a combination of multiple imaging techniques. Circ J. 2017;81:1547-1549.
9. Fujimoto K, Kasai H, Sugiura T, Tanabe N, Tatsumi K. Primary racemose haemangioma of the right bronchial artery with thrombus and slow meandering blood flow. Thorax. 2017;72:962-963.
10. Fujimoto K, Kasai H, Sugiura T, Tatsumi K. Four-dimensional CT-guided transcatheter removal of a fractured migrated catheter of a totally implantable venous access port. BMJ Case Rep. 2017; pii: bcr-2017-221445.
11. Naito J, Kasai H, Suga M, Sugiura T, Tanabe N, Tatsumi K. Pulmonary arteriovenous malformations complicated by splenic infarction and abscess. Respirol Case Rep. 2017;5:e00254.
12. Tanaka N, Jujo T, Sugiura T, Matsuura K, Kobayashi T, Naito A, Shimazu K, Kasai H, Suda R, Nishimura R, Ikari J, Sakao S, Tanabe N, Matsumiya G, Tatsumi K. Partial anomalous pulmonary venous return with dual drainage to the superior vena cava and left atrium with pulmonary hypertension. Respir Med Case Rep. 2018;25:112-115.
13. Tajima H, Kasai H, Sugiura T, Tatsumi K. Pulmonary arteriovenous fistula complicated by venous thromboembolism and paradoxical cerebral infarction during early pregnancy. BMJ Case Rep. 2018; pii:bcr-2017-222519.
14. Shimomura I, Abe M, Li Y, Tsushima K, Sakao S, Tanabe N, Ikusaka M, Tatsumi K. Pulmonary hypertension exacerbated by nintedanib administration for idiopathic pulmonary fibrosis. Intern Med. 2019;58:965-968.

15. Ikubo Y, Kasai H, Sugiura T, Saito T, Shoji H, Sakao S, Kasahara Y, Tanabe N, Tatsumi K. Pulmonary hypertension that developed during treatment for hepatopulmonary syndrome and pulmonary arteriovenous malformation. *Intern Med*. 2019;58:1765-1769.
16. Wada H, Nakajima T, Suzuki H, Anazawa R, Narita T, Terada J, Yoshida S, Tatsumi K, Nakatani Y, Yoshino I. Pulmonary capillary hemangiomatosis diagnosed by pathology of explanted lungs: a unique etiology serves as a key of clinical diagnosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;67:332-335.
17. Kasai H, Sugiura T, Kobayashi T, Okamura R, Oota M, Harada N, Wada Y, Oota S, Yoshino I, Nakatani Y, Tatsumi K. Recurrence of pulmonary arteriovenous malformation with non-tuberculous mycobacteria infection caused by perfusion from the pulmonary artery and bronchial artery after coil embolization. *Intern Med*. 2019;58:1593-1596.
18. Ohashi K, Nishimura R, Sugimoto S, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Effectiveness of pulmonary vasodilators on pulmonary hypertensions associated with POEMS syndrome. *Respirol Case Rep*. 2019;7:e00411.

(文責 2024.12.20 巽浩一郎)

