



東北大学



2016年5月9日

東北大学大学院医学系研究科

## 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における 病因タンパク質を世界で初めて発見

### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川宏明(しもかわ ひろあき)教授の研究グループは、国の指定難病で、診断が困難かつ致死性疾患である「慢性血栓塞栓性肺高血圧症」の病因タンパク質としてトロンビン活性化型線溶阻害因子(Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor)を同定しました。本研究は、同症の病因タンパク質を世界で初めて明らかにした重要な報告で、このタンパク質を標的とした、新たな診断法や治療薬の開発へつながることが期待されます。

本研究は、2016年4月21日に、米国心臓協会(American Heart Association, AHA)の学会誌であるArteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology誌(電子版)に掲載されました。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、厚生労働省科学研究費補助金及び東北大学グローバルCOE研究助成金の支援を受けて行われました。

### 【研究のポイント】

- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症は診断が困難かつ致死性疾患で、発症の原因がよくわかっていない。
- 本研究は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症の病因タンパク質としてトロンビン活性化型線溶阻害因子(Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor)を同定した。
- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症の新たな診断法や治療薬の開発へつながることが期待される。

## 【研究内容】

国の指定難病である「慢性血栓塞栓性肺高血圧症」は、肺動脈に器質化<sup>注1</sup>血栓が生じることで血液が流れにくくなり、肺動脈へかかる圧が上昇する「肺高血圧症」と呼ばれる状態になる疾患です。息切れなどの非特異的な症状しかなく、致死的でありながらしばしば見逃されている疾患です。肺動脈内の血栓は、血栓を溶解・分解する線溶系<sup>注2</sup>の作用により除去されることが一般的ですが、慢性血栓塞栓性肺高血圧症では肺動脈内に血栓が形成されても溶解されずに残存し、器質化します。しかし、これまで患者の血液凝固系<sup>注2</sup>の異常は報告されておらず、慢性血栓塞栓性肺高血圧症の器質化血栓形成の原因は不明でした。

本研究で着目した、「トロンビン活性化型線溶阻害因子（Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor、以下 TAFI）」は血漿中及び血小板中に存在し、血栓を溶解・分解する線溶系を抑制するタンパク質です。下川教授の研究グループは本研究において、慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者では線溶系が低下していることを示しました。さらに、血漿中及び血小板中の TAFI が著しく増加しており、慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者の線溶系の低下の原因であることを世界で初めて明らかにしました。TAFI の増加は慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者の治療後も継続しており、TAFI の抗原量を増加させる一塩基多型（SNPs）が確認されたことから、TAFI が慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者の病因タンパク質である可能性が示されました。また、TAFI の活性阻害薬を用いると、慢性血栓塞栓性肺高血圧症で認められた線溶系の低下が改善しました。

慢性血栓塞栓性肺高血圧症は息切れなどの非特異的な症状しかなく診断が困難で、治療法としては血栓を取り除く外科手術やカテーテルで血管を広げる治療が一般的ですが、本研究により新たな診断法や治療薬の開発へつながることが期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、厚生労働省科学研究費補助金および東北大学グローバル COE 研究助成金の支援によってサポートされました。

## 【用語説明】

- 注 1. 器質化：体外から入った異物、また体内に生じた血栓や壊死した組織などの異物は、修復の過程において肉芽組織でおおわれ、融解・吸収される。最終的には固い膠原線維や結合組織に置き換わる。
- 注 2. 凝固系・線溶系：凝固系（血液凝固因子）とは出血を止めるために生体が血液を凝固させる一連の分子の作用系であり、そうして固まった血栓を溶かして分解するのが線溶系（線維素溶解系）である。
- 注 3. トロンビン活性化型線溶阻害因子（Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor、TAFI）：血液の凝固に関わるタンパク質であるフィブリンのリジン残基を切除することで血栓を線溶系に対し安定化させるタンパク質。

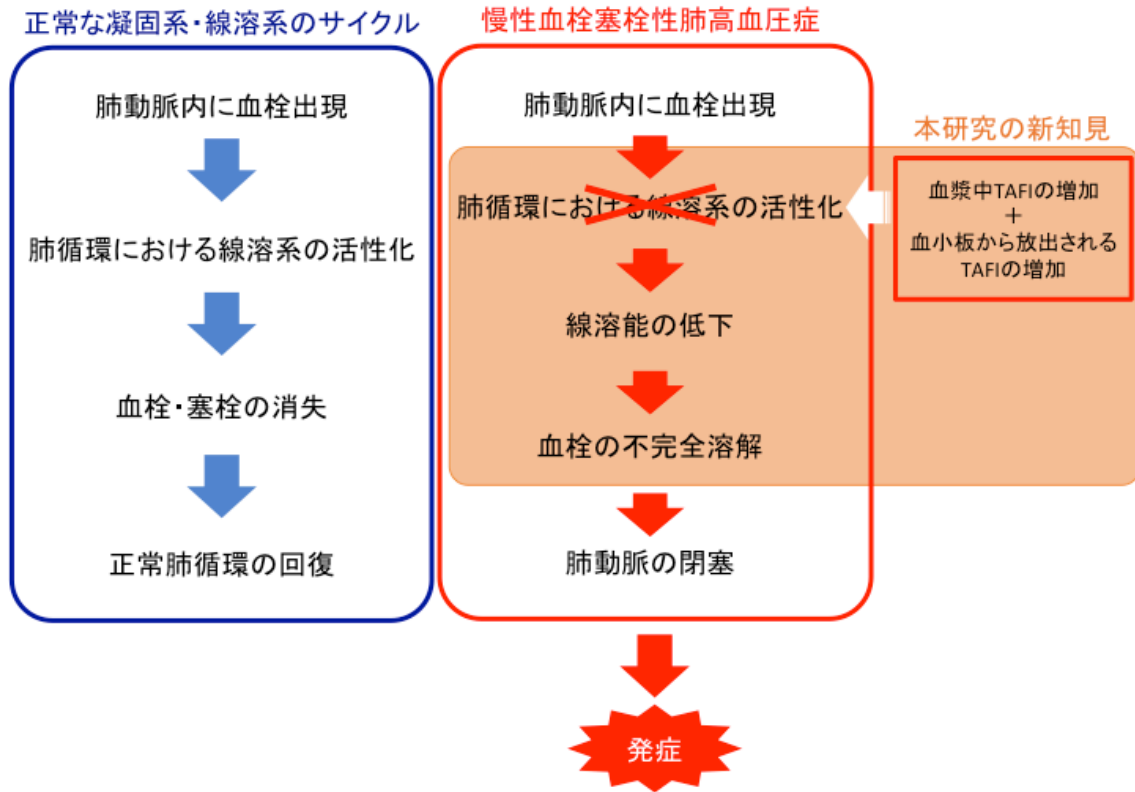


図 1. 肺循環内の凝固系・線溶系の概念図

通常は肺循環内に血栓が生じても線溶系により血栓は完全に溶解され、肺循環動態に影響を与えない(青矢印)。しかし、慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者では、SNPsによるTAFIの血漿中抗原量の増加と血小板から放出されるTAFIが増加しており(白矢印)、そのために線溶能が低下し、血栓が肺血管内に残存し肺血管床を閉塞してしまう。それに伴い肺血管床が減少し、慢性血栓塞栓性肺高血圧症を発症する(赤矢印)。

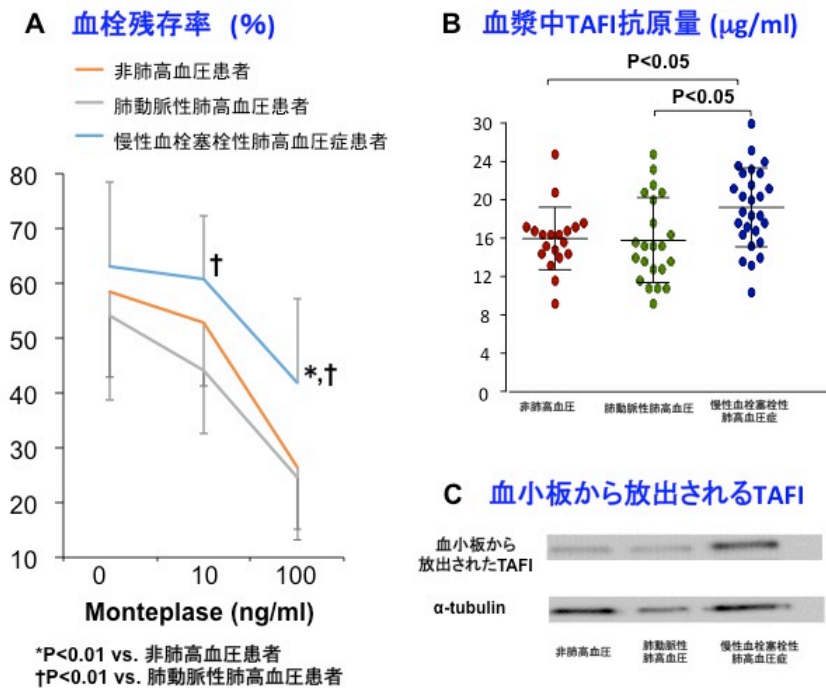


図 2. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における血栓残存率と TAFI 量

A: 対象とした患者の線溶能を評価している。慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者では線溶系による血栓溶解後も残存する血栓が多く、線溶能が低下していることが明らかになった。

B: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者では血漿中の TAFI 抗原量が著明に増加していることが示された。

C: 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者では血小板から放出される TAFI も著明に増加していることが示された。

**【論文題目】**

(英語)

Title: Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.

Authors: Nobuhiro Yaoita, Kimio Satoh, Taijyu Satoh, Koichiro Sugimura, Shunsuke Tatebe, Saori Yamamoto, Tatsuo Aoki, Masanobu Miura, Satoshi Miyata, Takeshi Kawamura, Hisanori Horiuchi, Yoshihiro Fukumoto, Hiroaki Shimokawa.

(日本語)

「慢性血栓塞栓性肺高血圧症における Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor の関与」

著者名: 矢尾板信裕、佐藤公雄、佐藤大樹、杉村宏一郎、建部俊介、山本沙織、青木竜男、三浦正暢、宮田敏、河村剛至、堀内久徳、福本義弘、下川宏明

掲載誌名: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 36: 2016 (in press)

**【お問い合わせ先】**

東北大学大学院医学系研究科循環器内科

教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号 : 022-717-7152

Eメール : shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

**【報道担当】**

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号 : 022-717-7891

FAX 番号 : 022-717-8187

Eメール : pr-office@med.tohoku.ac.jp