

引用元 URL	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39014440/		
学術雑誌	Respiratory Research	掲載年	2024
研究施設	広州医科大学第一附属病院	研究国	中国
題名	Inhalation of hydrogen gas protects against mitomycin-induced pulmonary veno-occlusive disease		

1分で読める研究のポイント

水素吸入は肺静脈閉塞症を効果的に抑制する

- ➡ 水素ガス吸入が、肺静脈閉塞症（PVOD）の予防と治療に有効かどうかをラットモデルで調査した。
- ➡ 肺静脈閉塞症ラットモデルに水素ガスを吸入させ、血行動態、組織学的分析、炎症・酸化ストレス関連タンパク質の発現を評価した。
- ➡ 水素吸入により酸化ストレスと炎症反応が軽減し、血行動態の改善、右心機能の向上、右心室肥大の逆転、（予防と治療両方のアプローチから）肺の血管再構成を防ぐなどの「進行抑制」を確認した。

Abstract (原文と翻訳)

Background: As a subtype of pulmonary hypertension (PH), pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) is devastating and life-threatening disease without effective therapy. Hydrogen has been reported to exhibit antioxidant and anti-inflammatory effects in a rat model induced by monocrotaline of PH. In this study, we investigated the effects of inhaled hydrogen gas on the prevention and treatment of PVOD induced by mitomycin C (MMC) in rats.

【背景】肺高血圧症（PH）のサブタイプである肺静脈閉塞症（PVOD）は、効果的な治療法がない破壊的で生命を脅かす疾患である。水素は、モノクロタリンで誘導されたラットモデルのPHにおいて、抗酸化・抗炎症効果を示すことが報告されている。本研究では、マイトマイシンC（MMC）で誘導されたラットのPVODの予防と治療における、水素ガス吸入の効果を調査した。

Methods: PVOD was induced in female Sprague-Dawley rats through intraperitoneal injection of MMC at a concentration of 3 mg/kg-1-wk-1 for 2 weeks. Inhalation of hydrogen gas (H₂) was administered through a designed rat cage concurrently or two weeks after MMC administration. The severity of PVOD was assessed by using hemodynamic measurements and histological analysis. The expression levels of general control nonderepressible 2 (GCN2), nuclear factor erythroid 2-related factor-2 (Nrf2), heme oxygenase-1 (HO-1) and endothelial-to-mesenchymal transition (EndoMT) related proteins in lung tissue were measured. Levels of lipid peroxidation pro-inflammatory cytokines in serum were determined.

【方法】雌 Sprague-Dawley ラットにマイトマイシンC（3 mg/kg/週）を2回腹腔内注射することでPVODを誘導した。水素ガス吸入は、MMC投与と同時にまたは2週間後に、ラットケージを通じて行われた。PVOD重症度は血行動態測定と組織学的分析で評価した。肺組織におけるGCN2、Nrf2、ヘムオキシゲナーゼ1、内皮間葉転換（EndoMT）関連タンパク質の発現レベルを測定した。血清中の脂質過酸化と炎症性サイトカインの値も測定した。

Results: Inhaled H₂ improved hemodynamics and right heart function, reversed right ventricular hypertrophy, and prevented pulmonary vessel reconstitution in both prevention and treatment approaches. It decreased malondialdehyde (MDA) levels in the serum and the expression of NADPH oxidase 1 (NOX-1) in lung tissue. It regulated Nrf2/HO-1 signaling pathway and anti-inflammatory factor GCN2 in lung tissue, accompanied by a decrease in macrophages and pro-inflammatory cytokines. Our data suggested that H₂ inhalation effectively countered EndoMT induced by MMC, as evidenced by the detection of endothelial markers (e.g., VE-cadherin and CD31) and mesenchymal markers (e.g., vimentin and fibronectin). Further research revealed that H₂ preserved p-Smad3 and induced p-Smad1/5/9.

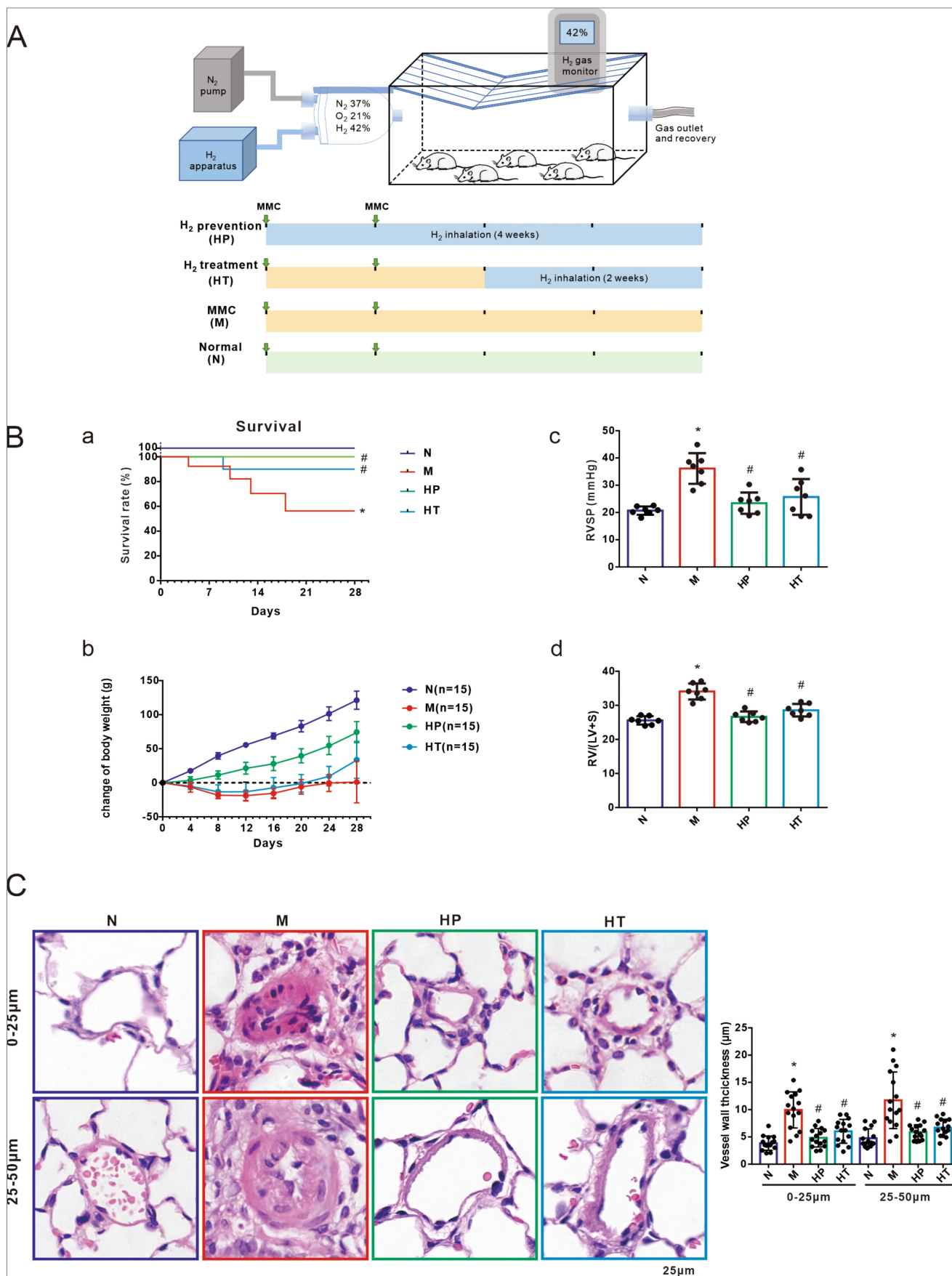
【結果】水素吸入は、血行動態と右心機能を改善し、右心室肥大を逆転させ、予防と治療両方のアプローチで肺血管の再構成を防いだ。血清中のマロンジアルデヒド（MDA）値と肺組織中のNADPHオキシダーゼ1（NOX-1）の発現も減少させた。また、肺組織においてNrf2/HO-1シグナル伝達経路と抗炎症因子GCN2を調節し、これはマクロファージと炎症性サイトカインの減少を伴った。我々のデータは、MMCが誘導したEndoMTへの水素吸入の効果を示唆しており、内皮マーカー（例：VE-カドヘリン、CD31）と、間葉マーカー（例：ビメンチン、フィブロネクチン）の検出により証明された。さらに、水素はp-Smad3を保存し、p-Smad1/5/9を誘導することが明らかになった。

Conclusion: Inhalation of H₂ effectively inhibits the pathogenesis of PVOD induced by MMC in rats. This inhibitory effect may be attributed to the antioxidant and anti-inflammatory properties of H₂.

【結論】水素吸入は、MMC誘導性のラットPVODの病態形成を効果的に抑制する。この抑制効果はおそらく水素の抗酸化・抗炎症特性に起因する。

© 2024. The Author(s).

Conflict of interest statement: The authors declare no competing interests. 【利益相反】なし



A: 正常 (N) : 空気に曝露、MMC (M)、H2 予防 (HP)、H2 治療 (HT)。

B-a: 生存率 (各グループ n=15)、B-b: 体重変化 (各グループ n=15)、B-c: 右心室収縮期圧 (RVSP、mmHg、各グループ n=7)

B-d: フルトン指数 (FI、右心室 [RV] / 左心室 [LV] + 中隔 [S] の重量比) により特徴付けられる右心室肥大 (各グループ n=7)。

C: ヘマトキシリン・エオジン (H&E) 染色の代表的な画像、0-25/25-50 μm 範囲内の肺微小血管の厚さの計算。スケールバーは 25 μm を示す (各グループ n=5、ラットあたり 3 つの顕微鏡視野)。

すべてのデータは平均値 ± SEM で表示。4 グループ間には一元配置分散分析 (ANOVA) を使用。

*P < 0.05 は正常グループに対して、#P < 0.05 は MMC グループに対して。

英語	日本名	説明
pulmonary hypertension (PH)	肺高血圧症	いわゆる高血圧症とは異なり、心臓から肺に血液を送る血管「肺動脈」の血液の流れが悪くなることで、肺動脈の血圧が異常に高くなる病気。息切れ、疲労、胸痛を引き起こし、心不全のリスクを増加させる。
pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)	肺静脈閉塞症	肺の毛細血管の閉塞や狭窄により肺動脈の圧力が上昇する病気。狭小化した血管に血液を送る必要があるため右側の心臓の仕事量が増え、結果的に肺動脈の圧が上昇する。治療に抵抗性で非常に予後不良。原因は不明。
mitomycin C (MMC)	マイトマイシン C	細胞の DNA を損傷させる抗がん剤。DNA の複製阻止や、活性酸素による DNA 鎖切断などによって DNA の複製を阻害して抗がん作用を発揮する。肺静脈閉塞性疾患を誘発する。
general control nonderepressible 2 (GCN2)	GCN2	細胞ストレスに応答するタンパク質キナーゼ。特に、アミノ酸が不足すると GCN2 が活性化され、細胞のタンパク質合成を調節し、ストレス応答を誘導する。
anti-inflammatory factor GCN2	抗炎症因子 GCN2	GCN2 の中でも、特に炎症反応を抑制する役割に焦点を当てた機能。GCN2 が炎症性サイトカインの生成を抑制し、抗炎症作用を発揮することを指す。
nuclear factor erythroid 2-related factor-2 (Nrf2)	Nrf2	抗酸化機能を持つ様々な遺伝子の転写因子。
heme oxygenase-1 (HO-1)	ヘムオキシゲナーゼ 1	抗酸化酵素。細胞を酸化ストレスによる傷害から守る細胞保護タンパク。
Nrf2/HO-1 signaling pathway	Nrf2/HO-1 シグナル経路	細胞の抗酸化応答を制御する経路。
endothelial-to-mesenchymal transition (EndoMT)	内皮間葉転換	内皮細胞が内皮らしさを部分的に喪失して間葉系様の特性を獲得する細胞分化転換プログラム。血管リモデリングにおいて重要な役割を担っており、組織の線維化や硬化を引き起こし、肺の機能をさらに低下させる。
	血管リモデリング	血管構造の変化や再構成のこと。
right heart function	右心機能	右心室が血液を肺に送り出す機能。肺高血圧や右心不全に影響。
right ventricular hypertrophy	右心室肥大	右心室の壁が厚くなる状態。肺高血圧症などにより心臓の負担が増加する。
pulmonary vessel reconstitution	肺血管の再構成	肺の血管が新たに形成されること。血管再構成により肺の抵抗が増すと、右心室はより多くの力を使って血液を送り出す必要があり、肺動脈圧も上昇し、右心室肥大や右心不全を引き起こす。
lipid peroxidation pro-inflammatory cytokines	脂質過酸化プロ炎症性サイトカイン	細胞膜脂質の酸化により生成される炎症性分子。脂質過酸化（脂質が酸化されて過酸化脂質を生成するプロセス）で生成される代謝産物が、炎症を引き起こすサイトカインの生成を誘発し、細胞膜の損傷と炎症反応を引き起こす。
pro-inflammatory cytokines	プロ炎症性サイトカイン	炎症を引き起こし維持するシグナル伝達分子。免疫応答を促進し過剰だと慢性炎症を引き起こす。
macrophages	マクロファージ	異物を食べて処理する免疫細胞。
endothelial markers	内皮マーカー	内皮細胞を識別するための分子マーカー。
VE-cadherin	VE カドヘリン	内皮細胞間の接着を助けるタンパク質。
CD31	CD31	血管内皮細胞の表面に存在する分子。血管形成と免疫応答を調節する。
mesenchymal markers	間葉マーカー	間葉系細胞を識別するための分子マーカー。組織再生と線維化の評価。
vimentin	ビメンチン	間葉系細胞の骨格構造を形成するタンパク質。細胞の形態と運動性の維持。
fibronectin	フィブロネクチン	細胞外マトリックスに存在する接着タンパク質。組織の構造と修復のサポート。
p-Smad3	リン酸化 Smad3	TGF- β シグナル伝達経路に関与するリン酸化タンパク質（=リン酸化によりタンパク質の機能が調節されている状態）。細胞の増殖と分化の制御、線維化の促進をする。
p-Smad1/5/9	リン酸化 Smad1/5/9	BMP シグナル伝達経路に関与するリン酸化タンパク質。骨形成と組織修復の促進をする。