

座長のことば

肺血管リモデリングの発症機序に迫る

藤代健太郎¹⁾ 松裏 裕行²⁾¹⁾東邦大学医学部教育開発室²⁾東邦大学医学部小児科学講座 (大森)

第146回東邦医学会例会のパネルディスカッションが、生理学講座統合生理学分野と小児科学講座(大森)の共同企画により「肺血管リモデリングの発症機序に迫る」と題して行われた。

肺血管リモデリングは、肺高血圧症において治療目標となる重要な事柄であり、3人の演者によって多角的に現状の解析と治療の模索について熱く語られた。

「遺伝子変異と臨床像の関連」について中山智孝先生[東邦大学医学部小児科学講座(大森)講師]が第1席を務められた。

肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension: PAH)の原因については、この10年で分子細胞学的解明が進み、特に血管壁の肥厚とリモデリングが問題になっている。骨形成を誘導する蛋白(bone morphogenetic protein: BMP)は、細胞増殖やアポトーシスに対して抑制的に働いている。しかし、BMP type II receptor gene (*BMPR2*)の変異により血管壁の肥厚が進み、肺高血圧症が起こってくるようになると考えられるようになった。2番目に多い遺伝子異常はactivin receptor-like kinase (ALK) 1 gene (*ALK1*)変異であり、*BMPR2*変異に比べ予後は不良であるといわれている。

第2席は、「エンドセリン受容体シグナルからの視点」について堀之内孝広先生(北海道大学大学院医学研究科薬理学講座細胞薬理学分野 講師)のご講演があった。

内因性血管収縮因子の中で最も強力な因子である血漿エンドセリン1(endothelin-1: ET1)濃度は、平均肺動脈圧が上昇すると上昇し、肺毛細血管床の面積が3分の1以下になると肺高血圧症が発症する。血漿ET-1濃度と平均肺動脈圧は正の相関がある。エンドセリンA型受容体(ET-1 receptor A: ETAR)の刺激は、過渡受容体潜在的なチャネル6(transient receptor potential cation channel,

subfamily C, member 6: TRPC6)発現量を高め、持続的なCaの流入が起こり、動脈壁の平滑筋細胞の増殖を引き起こし肺血管のリモデリングを進めると考えられている。特発性PAHでRhoキナーゼの発現と活性が上昇しており、Rhoキナーゼは細胞内Ca²⁺濃度非依存的に血管平滑筋の収縮弛緩を制御していることから、その阻害薬が注目されている。現在、Rhoキナーゼ阻害薬は脳血管攣縮抑制の保険適応を持つファスジルのみであり、PAHの治療への応用が望まれている。また、エンドセリン受容体(endothelin receptor: ETR)拮抗薬なども開発されつつある。

第3席は、「肺動脈平滑筋におけるCa²⁺シグナルの異常」について山村寿男先生(名古屋市立大学大学院薬学研究科細胞分子薬効解析学分野 准教授)のご講演があった。

PAHとは、平均肺動脈圧(安静時)≥25 mmHgの状態を示す。一般的に血管平滑筋はカルシウム濃度上昇で収縮する。特発性肺動脈性高血圧症(idiopathic portal hypertension: IPH)由来の肺動脈平滑筋細胞(idiopathic pulmonary arterial hypertension-pulmonary artery smooth muscle cells: IPAH-PASMCs)でCa²⁺感受性受容体(calcium-sensing receptor: CaSR)の発現増加を確認している。CaSRの機能増強が、IPHの肺動脈平滑筋細胞におけるCaシグナルの増強や過剰な細胞増殖を誘発している。CaSRの選択的阻害薬がモノクロタリン誘導誘発性肺高血圧症ラットで肺高血圧症を改善した。一方、ジヒドロピリジン系カルシウムブロッカーはPAHで発現の亢進したCaSRを活性化し、細胞内Ca²⁺濃度を上昇させることから、この系統の薬剤はPAHに無効である。今後はCaSRを分子標的とした創薬が望まれる。

以上のような内容で、肺高血圧に対する新たな治療戦略を可能とする創薬への期待を高めてくれる講演会であった。