

# 低酸素性肺血管収縮とリモデリングから見た肺動脈のイオンチャネル NKハイブリッド薬ニコランジルの肺高血圧治療機序

著者	柳澤 輝行
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/54172">http://hdl.handle.net/10097/54172</a>

低酸素性肺血管収縮とリモデリングから見た肺動脈のイオンチャネル  
—NK ハイブリッド薬ニコランジルの肺高血圧治療機序—  
柳澤輝行, 東北大学大学院医学系研究科分子薬理学分野

Heart View 2011(1); 15 p40-45

特集: 肺循環・肺高血圧を識る—診断・治療の現在—

ASIN: B004E2BZB8、メジカルビュー社、東京 ; 月刊版 (2010/12/10)

Ion channels in pulmonary artery as a basis of hypoxic pulmonary  
vasoconstriction and remodeling

Teruyuki Yanagisawa, Department of Molecular Pharmacology, Tohoku University School of  
Medicine 〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1

キーワード: 低酸素性肺血管収縮, ROCK, 収縮因子 (アゴニスト),  $K^+$ チャネル, 過分極弛緩連  
関, NK ハイブリッド, ニコランジル

1. 平滑筋 $K^+$ チャネルと循環調節	2
2. 肺循環の特徴と低酸素に伴う反応	3
3. 過分極弛緩連関とニコランジル	4
コラム 3種の気体性伝達物質 gasotransmitter	7
文献	8

付録 薬物治療の最前線: 肺動脈性肺高血圧症 2011.2.2 14:20 医学部4年生 選択制統合型講義

はじめに: 低酸素性肺血管収縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction; HPV) は, 肺胞内の低酸素を信  
号に肺細小動脈が収縮する反応で, 換気血流比の悪い肺胞単位への血流を抑え肺内シャントを減少さ  
せ, 低酸素血症の増悪を最低限に抑制する合目的な生体反応ではあるが, 長期的, 病態的には肺動脈  
性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension; PAH) の原因となっている (図1)<sup>1)</sup>。その特徴は組織の低  
酸素で血管拡張をきたす大循環の末梢性血管調節と決定的に異なり, 多くの研究者たちの興味を引き  
付けてきたが, 今もって謎の多い反応である。超高齢化社会をむかえるにあたって肺疾患の増加が懸念  
され, ポストゲノムプロジェクトの現在, HPVからPAHまでを分子機序で解明しようとする機運が高  
まり, かつて難治性であった肺高血圧症が新薬の登場とともに随分と治療できるようになってき  
た。筆者は, カリウム ( $K^+$ ) チャネル開口薬 (KCO) と硝酸薬のハイブリッド薬であるニコラン  
ジルの研究を通じて, KCOは血管拡張作用ばかりではない作用と効果を持つことを示し, 膜電位  
と生体反応の関連に関して発表してきた。本総説ではイオンチャネルを中心に, 現在の知見を概  
観する。

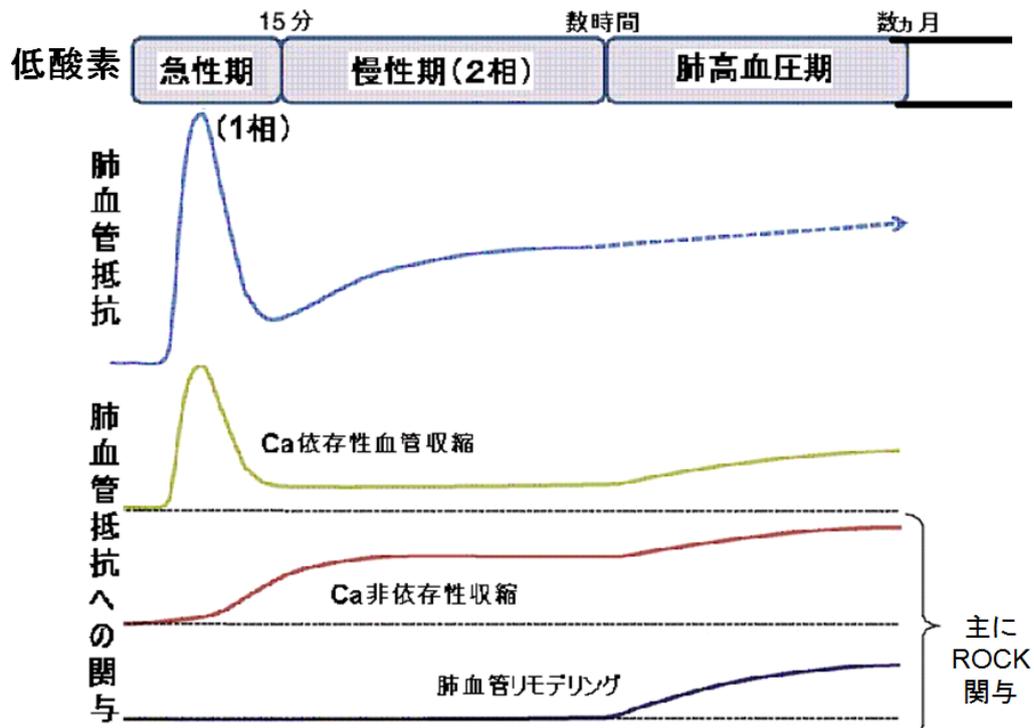


図1. 低酸素性肺動脈反応の時間経過(文献<sup>1)</sup>より改変)

Current Opinion in Pharmacology  
2009, 9:287-296

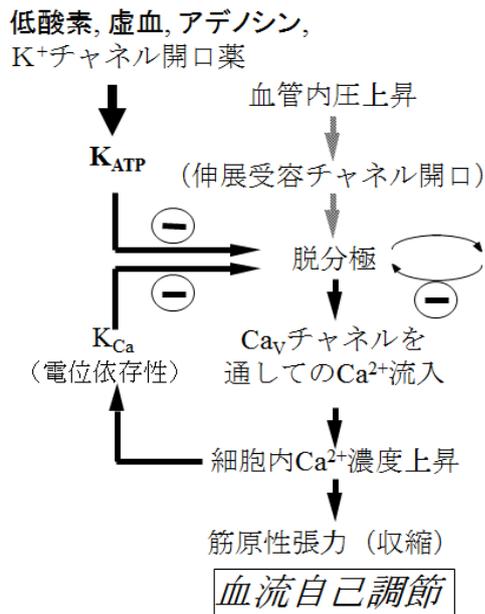
## 1. 平滑筋 K<sup>+</sup>チャネルと循環調節

どのような K<sup>+</sup>チャネルが血管平滑筋に存在するかを列記すると,

- ①細胞内 Ca<sup>2+</sup>活性化 K<sup>+</sup>チャネル (K<sub>Ca</sub>),
- ②電位依存性 K<sup>+</sup>チャネル (K<sub>V</sub>),
- ③静止膜電位を決定している背景 K<sup>+</sup>チャネル (特に脳細動脈において神経活動に伴う速い血管拡張に関与する内向き整流 K<sup>+</sup>チャネル ; Kir),
- ④ATP 感受性 K<sup>+</sup>チャネル (K<sub>ATP</sub>),
- ⑤K2P: two-pore potassium channels (2つの膜貫通部 TM とその間にポアを有する K<sub>ir</sub> が2つ直列につながったもので, 2量体でイオンの通り道の α サブユニットをつくる。揮発性麻酔薬のターゲットでもある)

などが知られている<sup>2)</sup>。K<sup>+</sup>チャネルを中心に血管系の収縮弛緩調節機構をまとめた(図2)<sup>3,4)</sup>。

## a 全身循環細動脈



## b 肺細動脈

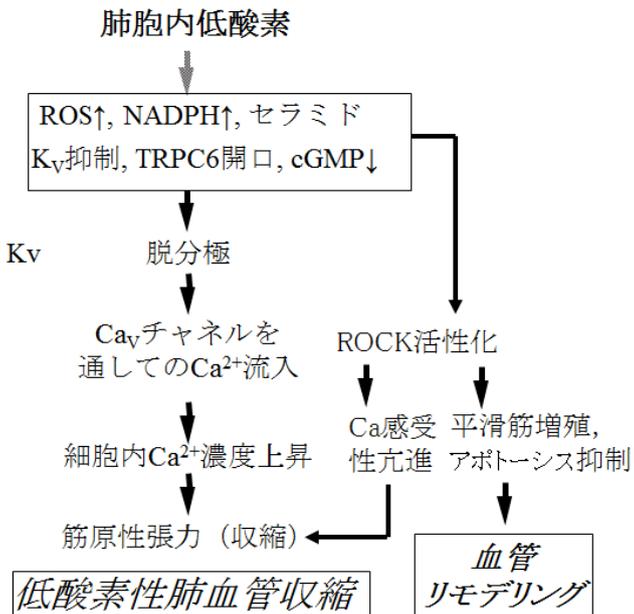


図2. 主要なイオンチャンネルの血管平滑筋張力調節(文献<sup>3,4</sup>)より改変)

全身循環調節では内皮細胞性, 液性, 神経性の外因性調節ばかりでなく, 動脈圧が変化しても血流量がほぼ一定に保たれる血流の筋原性自動調節が重要である(図2a)。心臓, 腎, 脳でとくに強く見られる。血管内圧の上昇に対して血管壁が伸展され, 機械受容器の一つの伸展活性化チャンネル(TRPチャンネルがその作動分子と考えられる)が開いて, 膜が脱分極する。電位依存性L型Ca<sup>2+</sup>チャンネル(Ca<sub>v</sub>チャンネル)が開き, それに引き継いで, 筋原性張力(トーン)が発生して血管平滑筋を収縮させ抵抗を高め, 血流自動調節を行っている。膜電位を介した調節系にK<sub>Ca</sub>がフィードバック機構の要として存在する。細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>が高ければ高いほど, 脱分極すればするほど, K<sub>Ca</sub>チャンネルは開きやすくなるという性質はフィードバック機構に適している。K<sub>v</sub>チャンネルも脱分極により開くのでやはり負のフィードバックに関与している。一方では, 低酸素, 虚血, アデノシン, そしてKCOで活性化されるK<sub>ATP</sub>チャンネルは筋原性収縮の系をはずして組織の酸素需要に応じている。

## 2. 肺循環の特徴と低酸素に伴う反応

肺循環は全身循環と異なり低酸素性肺血管収縮(図2b)が特徴である。肺動脈平滑筋細胞が, 肺胞の酸素分圧の低下を感知してその部分の局所血流を低下させ, 換気されている肺胞の毛細血管に血流を振り向ける。その機序は低酸素により,

- ① 活性酸素 (reactive oxygen species ; ROS) <sup>1)</sup>,
- ② 五炭糖リン酸回路のグルコース-6-リン酸脱水素酵素の活性化によるNADPHの増加 <sup>5)</sup>,

③スフィンゴミエリナーゼ活性化により、スフィンゴミエリンから生成されるセラミドによるCキナーゼの活性化<sup>6)</sup>

などが生じる。これら3種のシグナルはすべて急性期にはK<sub>v</sub>チャネル抑制をもたらし<sup>7)</sup>、細胞膜が脱分極して平滑筋が収縮する。低酸素が持続すると、K<sub>v</sub>チャネルの発現量が減少する(ダウンレギュレーション)<sup>7)</sup>。K<sub>v</sub>チャネル以外のイオンチャネルの調節と[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>の増加機序に関して、図3にまとめて示す<sup>1)</sup>。肺胞低酸素は肺血管収縮を強力に引き起こすばかりでなく、慢性肺胞低酸素は、肺小動脈におけるリモデリングを促進し、そのような血管は急性低酸素に対する反応性が亢進していて換気機能をさらに悪化させる。リモデリングの過程を進展させる機序にK<sub>v</sub>チャネルのダウンレギュレーション<sup>7)</sup>と低分子量Gタンパク質RhoAで活性化されるキナーゼROCKが関与する<sup>8)</sup>。特に慢性期からPAHにかけては後者の関与が強いとされるが(図1)<sup>1)</sup>、K<sub>v</sub>チャネル機能低下はアポトーシス抑制作用もあり、K<sub>v</sub>チャネルは慢性期の病態にも関与している<sup>7)</sup>。

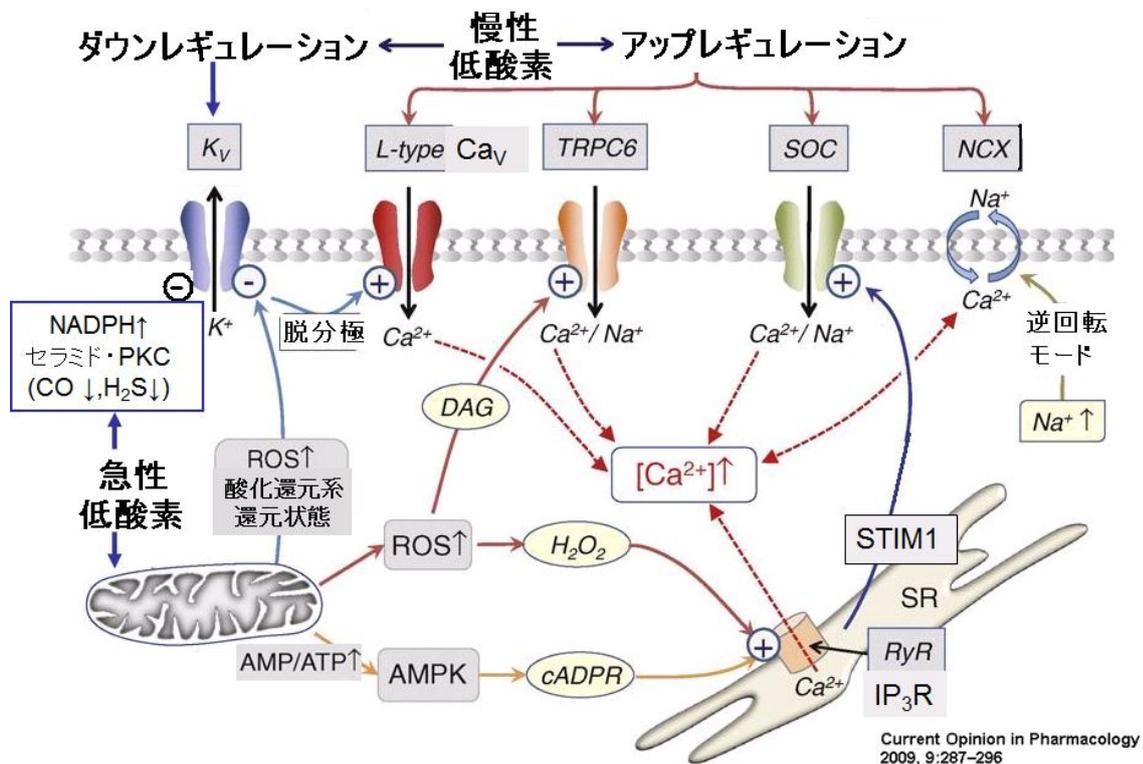


図3. 2相の低酸素反応と細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度増加機序

### 3. 過分極弛緩連関とニコランジル

収縮因子(エンドセリン ET-1, セロトニン 5-HT, トロンボキサン A<sub>2</sub>など)の血管平滑筋収縮機序には少なくとも以下の三つの機構がある(図4)<sup>3,4)</sup>。①細胞外からのCa<sup>2+</sup>流入(電位依存性L型Ca<sup>2+</sup>チャネルおよびTRPチャネル), ②ホスホリパーゼC(PLC)活性化によるIP<sub>3</sub>の生成とIP<sub>3</sub>受容体を通じての細胞内ストアからのCa<sup>2+</sup>遊離, そして③収縮タンパク質系のCa感受性増加(Ca sensitization)である。

冠動脈平滑筋において KCO の過分極作用は, 収縮因子で高まった  $\text{Ca}^{2+}$ チャネルの開口確率を電位依存性に低下させる (脱活性化)。そればかりでなく KCO は収縮因子受容体を介する  $\text{IP}_3$  による  $\text{Ca}^{2+}$ 遊離と  $\text{IP}_3$  の生成を抑制した<sup>3,4)</sup>。収縮因子の収縮タンパク質  $\text{Ca}$  感受性増強作用も KCO の過分極作用で抑制され, 逆に脱分極の程度が強ければ強いほど, 収縮タンパク質  $\text{Ca}$  感受性増強作用が高い。収縮アゴニストが存在しなくとも, KCO による同程度の  $\text{Ca}^{2+}$ 流入減少でも膜電位が深いと大きな弛緩効果すなわち  $\text{Ca}$  感受性の低下が生じる<sup>9)</sup>。この電位による  $\text{Ca}$  感受性の調節機序として,  $\text{RhoA}$  で活性化されるキナーゼ  $\text{ROCK}$  が関与するとされる<sup>10)</sup>。

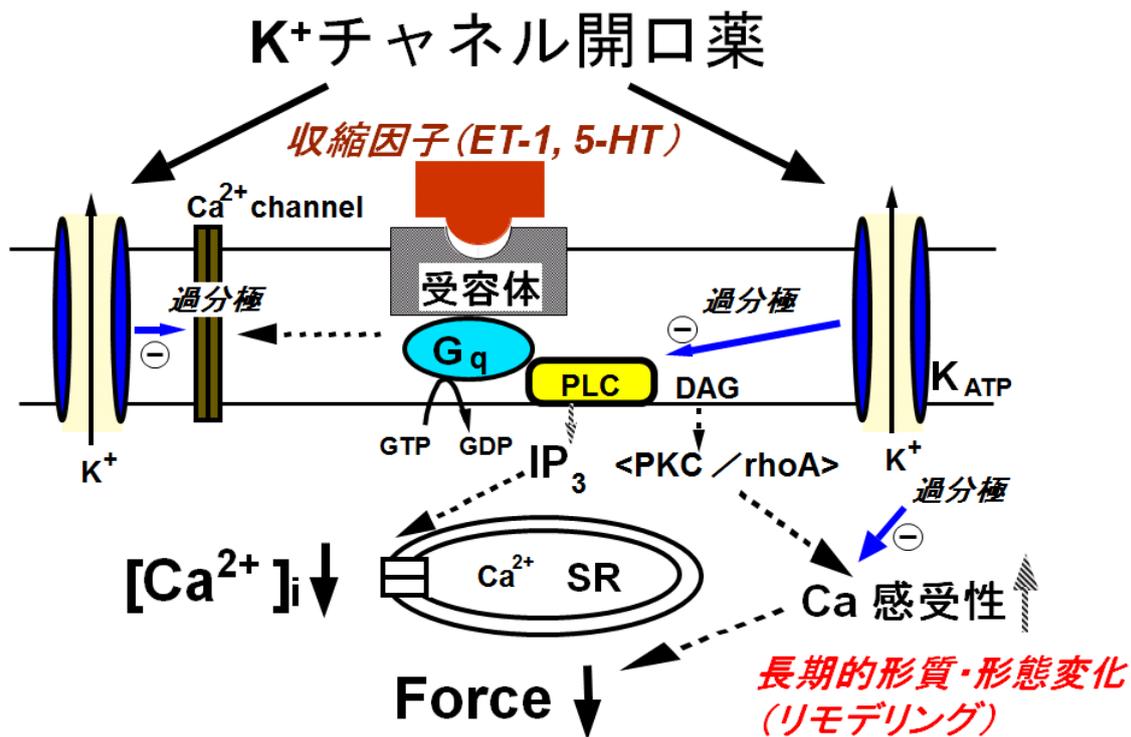
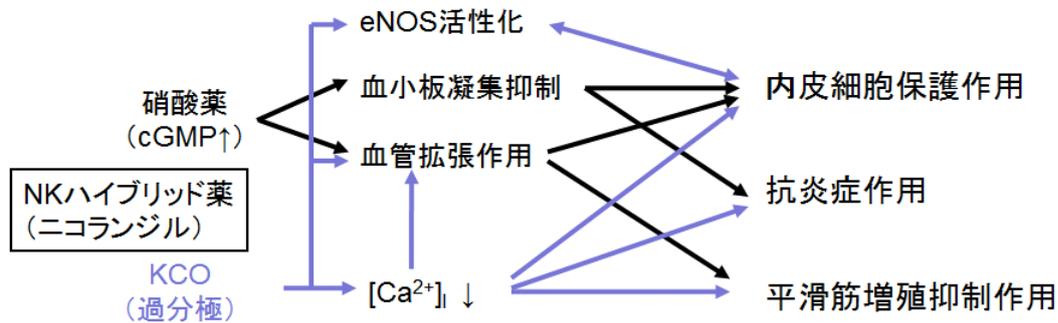


図 4. K<sup>+</sup>チャンネル開口薬と過分極弛緩連関

まとめると, KCO の過分極効果は, 収縮因子で高まった  $\text{Ca}^{2+}$ チャネルの開口確率を電位依存性に低下させる (脱活性化)。また, KCO は収縮因子の  $\text{IP}_3$  の生成と  $\text{Ca}^{2+}$ 遊離作用を抑制する。収縮タンパク質の  $\text{Ca}^{2+}$ 感受性増強作用も KCO の過分極効果で抑制され, 逆に脱分極の程度が強ければ強いほど,  $\text{Ca}^{2+}$ 感受性増強作用が強い。これらの弛緩機序を総和して KCO はアゴニスト収縮を  $\text{Ca}$  拮抗薬よりも強く抑制できる。これを「過分極弛緩連関」と呼ぶ。KCO を「間接的な  $\text{Ca}$  拮抗薬」と呼ぶのは正しくない<sup>3)</sup>。

症例は少ないものの, NK ハイブリッド薬のニコランジルの PAH 治療薬の可能性を示す報告<sup>11)</sup>があるのでその作用機序<sup>12)</sup>とともに掲げる (図 5)。ニコランジルは虚血性疾患と急性心不全が認可されている薬物で, PAH に対してはこれからのエビデンスの蓄積が待たれる。この特集で取り

上げられている認可されている薬物や開発中の薬物と併用しても、おそらく相加的効果時には相乗効果が期待できる。



Sahara M et al: *Ther Res* 2006;27:35-37より

## 図5. NKハイブリッド薬ニコランジルの肺高血圧治療機序

最後に、本特集により HPV と PAH の病態と治療が多面的、重層的に理解され現在の治療よりもっとレベルの高い薬物療法の進歩と遺伝子治療や再生医療への進展とつながるものと信じて筆を置く。

### 図の説明

図1. 低酸素性肺動脈反応の時間経過 (文献<sup>1)</sup>より改変)

ROCK: RhoA/Rho kinase

図2. 主要なイオンチャネルの血管平滑筋張力調節 (文献<sup>3,4)</sup>より改変)

ROS: reactive oxygen species, TRP: transient receptor potential.

図3. 2相の低酸素反応と細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度増加機序 (文献<sup>1)</sup>より改変)

(略語)

AMPK: AMP-activated kinase

cADPR: cyclic ADP ribose

DAG: diacylglycerol

K<sub>V</sub>: voltage-gated K<sup>+</sup> channel

IP<sub>3</sub>R: inositol 1,4,5-trisphosphate receptor

L-type Ca<sub>V</sub>: voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channel

NCX: Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger

PKC: Protein kinase C

RyR: ryanodine receptor

SOC: store-operated channel (SR 膜の *SITM1* と細胞膜の *Orai* [*CRACM*] チャンネルとのヘテロマルチマー複合体。また, *TRPC* チャンネル系の可能性もある。『新薬理学入門』図 2-20 参照)

SR: sarcoplasmic reticulum

STIM: stromal-interacting molecule

図 4.  $K^+$ チャンネル開口薬と過分極弛緩連関(文献<sup>3,4</sup>)より改変)

収縮因子エノセリン ET-1 の  $K_V$  チャンネル抑制に PKC や  $Ca^{2+}$ /カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ CaMKII の関与があり, いくつかの  $K_V$  チャンネル分子のリン酸化部位が同定されている<sup>13</sup>。

図 5. NK ハイブリッド薬ニコランジルの肺高血圧治療機序(文献<sup>12</sup>)より改変)

### コラム 3種の気体性伝達物質 gasotransmitter

①一酸化窒素(NO): 内皮細胞由来弛緩因子(EDRF)の本体として認識された。L-アルギニンを基質として一酸化窒素合成酵素 NOS により生成され, 細胞内で可溶性グアニル酸シクラーゼ GC を活性化してサイクリック GMP(cGMP)産生を促進する。NO を受け止めるのは, GC に結合しているヘムの鉄である。また, タンパク質のニトロ化や S-ニトロソ化, すなわちシステインに対する NO の付加が, 生体内での重要なシグナル伝達機構の一つである。

②一酸化炭素(CO): 呼吸調節で重要な頸動脈小体の酸素センサーのメカニズムとして認識された。酸素分圧が高い動脈血では  $K_{Ca}$  チャンネルと共役しているヘムオキシゲナーゼ HO-2 が酸素, ヘモグロビンを基質として HO-2 の産物である一酸化炭素 CO により直接  $K_{Ca}$  が開いていて, 頸動脈小体 I 型細胞の興奮を抑制している。低酸素血となると  $K_{Ca}$  が閉じ, I 型細胞からの伝達物質(アセチルコリンおよび ATP)が求心線維の頸動脈洞神経を興奮させる<sup>14</sup>。また, CO は可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化し, cGMP を産生させて血管弛緩をもたらす。CO も cGMP もそのターゲット分子機序の中に  $K^+$ チャンネル開口がある。なお, ヘムはヘモグロビンやチトクローム P-450 など多くのヘムタンパク質の補欠分子族として, 酸素運搬や薬物代謝, 可溶性グアニル酸シクラーゼや  $K^+$ チャンネル活性調節などの機能を担っており, 生命維持に必須の物質である。しかしタンパク質に結合していない遊離ヘムはラジカルを発生するため毒性が強い。ヘムオキシゲナーゼはヘムを CO, 鉄, ビリベルジンに分解する酵素であり, 生じたビリベルジンは抗酸化作用を持つビリベルジン還元酵素によって速やかにビリルビンへ変換される。CO は循環, 神経, 免疫系の調節作用を, ビリルビンは抗酸化作用を持つため, HO によるヘム分解は生体に防御的に働いている<sup>15,16</sup>。

③**硫化水素(H<sub>2</sub>S)**: L-システインからシスタチオン $\gamma$ -リアーゼ CSE あるいはシスタチオン $\beta$ -シンセターゼ CBS によって産生される H<sub>2</sub>S が第三の気体性伝達物質として認識されてきた。システインの SH 基は反応性が高く、しばしば酵素の活性中心の触媒部位に含まれる。またタンパク質分子内でジスルフィド結合を形成して高次構造維持に働いている。H<sub>2</sub>S は標的タンパク質のシステインを S-スルヒドリル化して、構造変化・機能変化により情報伝達を行う<sup>17)</sup>。血管平滑筋 K<sub>ATP</sub> チャンネルの内因性開口物質として同定され、分子機序も明らかにされた<sup>18,19)</sup>。内皮由来過分極物質 EDHF の候補でもある。肺動脈のように酸素分圧や酸化還元系が変化し、それへの反応が重要な場での機能調節に適していると考えられる<sup>20)</sup>。最も原始的、根源的生命世界はチオエステル・ワールドといわれていて、生命はチオールとカルボン酸との反応でエネルギーと物質代謝を開始したといわれている<sup>21)</sup>。生命史の解明が H<sub>2</sub>S シグナリングの認識によりさらに深まったと考えられる。

## 文献

- 1) Ward JPT, McMurtry IF: Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction and their roles in pulmonary hypertension: new findings for an old problem. *Curr Opin Pharmacol* 9: 287-296, 2009.
- 2) Yu FH, Yarov-Yarovoy V, Gutman GA, et al: Overview of molecular relationships in the voltage-gated ion channel superfamily. *Pharmacol Rev* 57: 387-95, 2005.
- 3) 柳澤輝行: カリウムチャンネルと過分極弛緩連関. *日薬理誌* 106: 157-69, 1995.
- 4) 柳澤輝行: 薬理学によって解明された情報伝達機構. *新薬理学入門* 第3版, 東京, 南山堂, 東京, p 21-52, 2008.
- 5) Gupte RS, Rawat DK, Chettimada S et al: Activation of glucose-6-phosphate dehydrogenase promotes acute hypoxic pulmonary artery contraction. *J Biol Chem* 285: 19561-19571, 2010.
- 6) Cogolludo A, Moreno L, Frazziano G et al: Activation of neutral sphingomyelinase is involved in acute hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 82: 296-302, 2009.
- 7) Burg ED, Remillard CV, Yuan JX-J: Potassium channels in the regulation of pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and apoptosis: pharmacotherapeutic implications. *Br J Pharmacol* 153:S99-S111, 2008.
- 8) Oka M, Homma N, Taraseviciene-Stewart L et al: Rho kinase-mediated vasoconstriction is important in severe occlusive pulmonary arterial hypertension in rats. *Circ Res* 100:923-929, 2007.
- 9) Yanagisawa T, Okada Y: KCl depolarization increases Ca<sup>2+</sup> sensitivity of contractile elements in coronary arterial smooth muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 267: H614-H621, 1994
- 10) Ratz PH, Berg KM, Urban NH et al: Regulation of smooth muscle calcium sensitivity: KCl as a calcium-sensitizing stimulus. *Am J Physiol Cell Physiol* 288:C769-C783, 2005.
- 11) Sahara M, Takahashi T, Imai Y et al: New insights in the treatment strategy for pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 20:377-386, 2006.
- 12) 佐原真, 佐田政隆, 森田敏宏 他: Monocrotaline 誘発性肺高血圧ラットに対するニコランジルの有

- 用性の検討. セラピューティック・リサーチ, 27 : 359-361, 2006.
- 13) Hagiwara K, Nunoki K, Ishii K et al: Differential inhibition of transient outward  $K^+$  currents of Kv1.4 and Kv4.3 by endothelin, *Biochem Biophys Res Com* 310, 634-640, 2003.
- 
- 14) Williams SE, Wootton P, Mason HS et al: Hemoxygenase-2 is an oxygen sensor for a calcium-sensitive potassium channel. *Science* 306: 2093-2097, 2004.
- 15) Wu L, Wang R: Carbon monoxide: Endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. *Pharmacol Rev* 57:585-630, 2005.
- 16) 柳澤輝行, 今野俊宏: カリウムチャネルの分子薬理学. *臨床麻酔* 30: 659-667, 2006.
- 17) Gadalla MM, Snyder SH: Hydrogen sulfide as a gasotransmitter. *J Neurochem* 113: 14-26, 2010.
- 18) Zhao W, Zhang J, Lu Y et al: The vasorelaxant effect of  $H_2S$  as novel endogenous gaseous  $K_{ATP}$  channel opener. *EMBO J* 20: 6008–6016, 2001.
- 19) Jiang B, Tang G, Cao K et al; Molecular mechanism for  $H_2S$ -induced activation of  $K_{ATP}$  channels. *Antioxid. Redox Signal.* 12, 1167–1178, 2010.
- 20) Olson KR, Dombkowski RA, Russell MJ et al: Hydrogen sulfide as an oxygen sensor/transducer in vertebrate hypoxic vasoconstriction and hypoxic vasodilation. *J Exp Biol* 209: 4011-4023, 2006.
- 21) ド・デューブ, C: エネルギー利用. 『細胞の秘密－生命の実態と起源を探る』 医学書院, 東京, 1992, p187-216.

付録 2011.2.2 14:20

医学部 4年生 選択制統合型講義

薬物治療の最前線: 肺動脈性肺高血圧症

2011.2.2 14:20

4年生 選択制統合型講義

# 肺動脈性肺高血圧症

(pulmonary arterial hypertension; PAH)

## 薬物治療の最前線

# 低酸素性肺血管収縮と リモデリングからみた 肺動脈のイオンチャネル

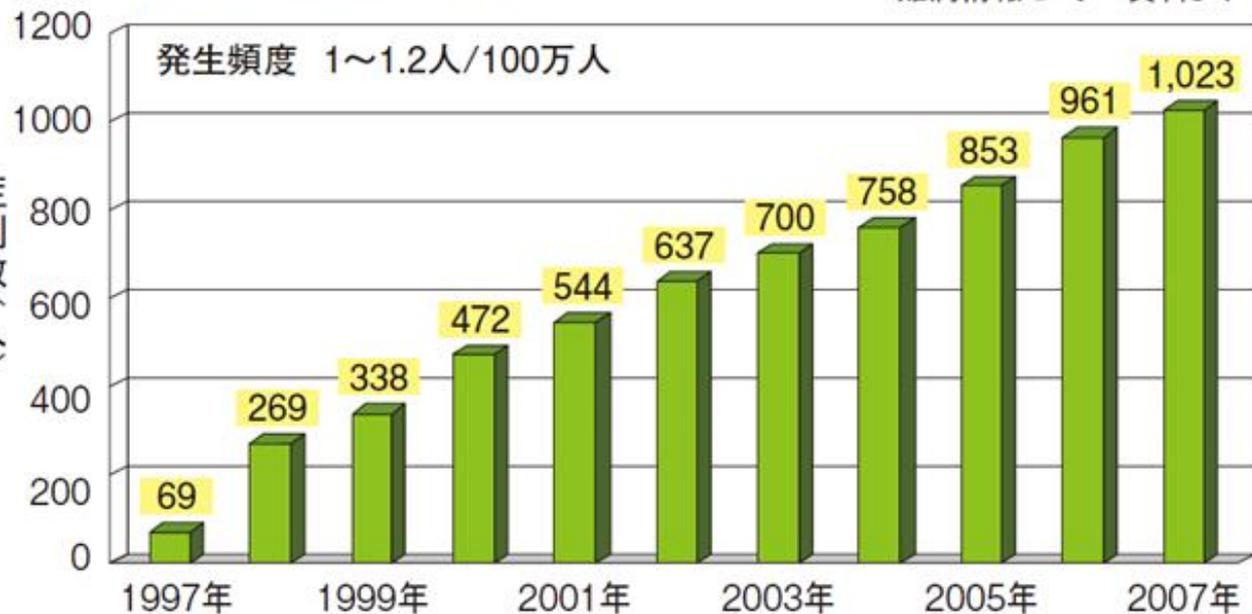
---

▶ *Ion channels in pulmonary artery as a basis of hypoxic pulmonary vasoconstriction and remodeling*

# 肺高血圧症の発生頻度と患者推移

原発性肺高血圧症患者の推移

難病情報センター資料より



PAHは10代20代をピークにして女性優位に発症してきます。膠原病性のPAHは膠原病のパターンですから若い女性、50代にもピークがあります。症状は右心不全の症状です。アウトプットがでませんので、頻脈、IIpの亢進、右心不全を中心とした下腿浮腫、肝脾腫等の症状です。

## 肺高血圧症の症状

疾患の発症

肺高血圧症の早期症状は無い  
高リスクの症例群における毎年のスクリーニング検査実施は必須

初期症状

労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、失神、咳嗽

末期症状

右心不全、浮腫、腹水の症状

死亡

生存率の中央値は、(2.8年)?

# 肺高血圧症の治療

## 薬物療法

### 1. 血管拡張療法

プロスタグランジン<sub>2</sub> (プロスタサイクリン) 誘導体製剤  
エンドセリン受容体拮抗薬\*  
ホスホジエステラーゼ5型 (PDE-5) 阻害薬\*\*  
カルシウム拮抗薬 など

### 2. 一酸化窒素 (NO) ガス吸入療法

### 3. 抗凝固療法

## 外科療法

### 1. 肺移植

### 2. 心房中隔切除術

\*ボセンタン水和物、トラクリア (TR) (アクテリオン社) 4370.10円 / 錠

\*\*シルデナフィルクエン酸、レバチオ (TR) (ファイザー社) 1179.80円 / 錠  
タダラフィル、アドシルカ (TR) (イーライリリー社) 1720.8円 / 錠

低酸素性肺血管収縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction; HPV) は、肺胞内の低酸素を信号に肺細小動脈が収縮する反応で、換気血流比の悪い肺胞単位への血流を抑え肺内シャントを減少させ、低酸素血症の増悪を最低限に抑制する合目的な生体反応ではあるが、長期的、病態的には肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension; PAH) の原因となっている (図1)<sup>1)</sup>。その特徴は組織の低酸素で血管拡張をきたす大循環の末梢性血管調節と決定的に異なり、多くの研究者たちの興味を引き付けてきたが、今もって謎の多い反応である。超高齢化社会をむかえるにあたって肺疾患の増加が懸念され、ポストゲノムプロジェクトの現在、HPVからPAHまでを分子機序で解明しようとする機運が高まり、かつて難治性であった肺高血圧症が新薬の登場とともに随分と治療できるようになってきた。

- 1) Ward JPT, McMurtry IF: Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction and their roles in pulmonary hypertension: new findings for an old problem. *Curr Opin Pharmacol* 9: 287-296, 2009.
- 2) Yu FH, Yarov-Yarovoy V, Gutman GA, et al: Overview of molecular relationships in the voltage-gated ion channel superfamily. *Pharmacol Rev* 57: 387-95, 2005.
- 3) 柳澤輝行: カリウムチャンネルと過分極弛緩連関. *日薬理誌* 106: 157-69, 1995.
- 4) 柳澤輝行: 薬理学によって解明された情報伝達機構. *新薬理学入門* 第3版, 東京, 南山堂, 東京, p 21-52, 2008.

# 低酸素

急性期

慢性期(2相)

肺高血圧期

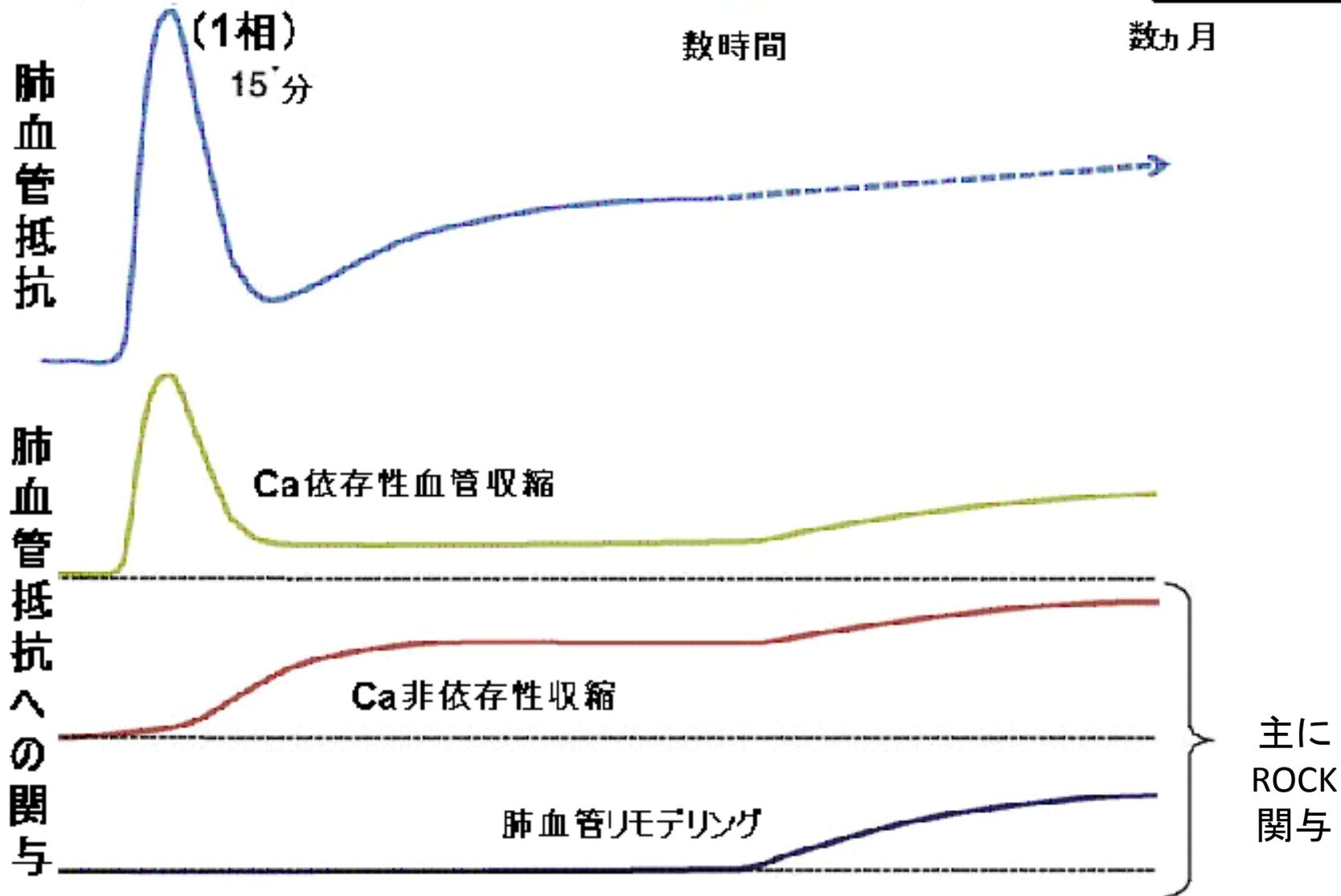
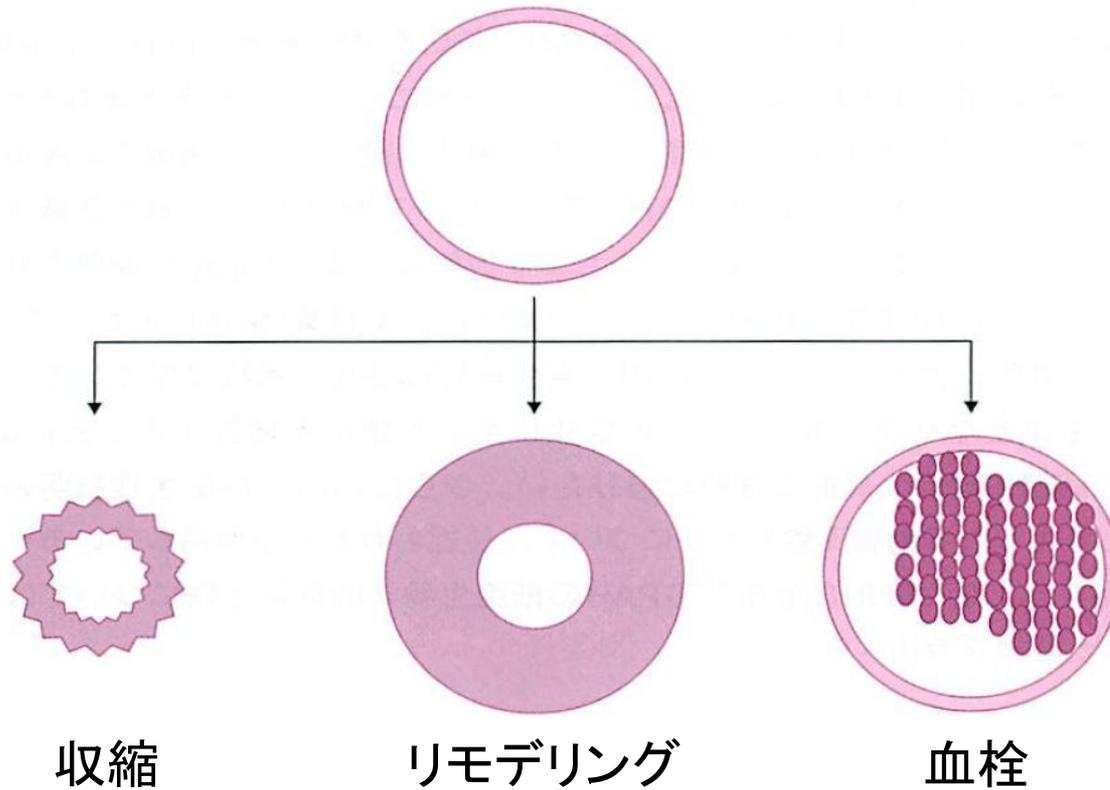


図1. 低酸素性肺動脈反応の時間経過(文献<sup>1</sup>)より改変)

# 肺動脈内腔狭小化の原因

岡正彦，鳥羽慶栄

Heart View 2011; 15(1):33-39.



収縮

リモデリング

血栓

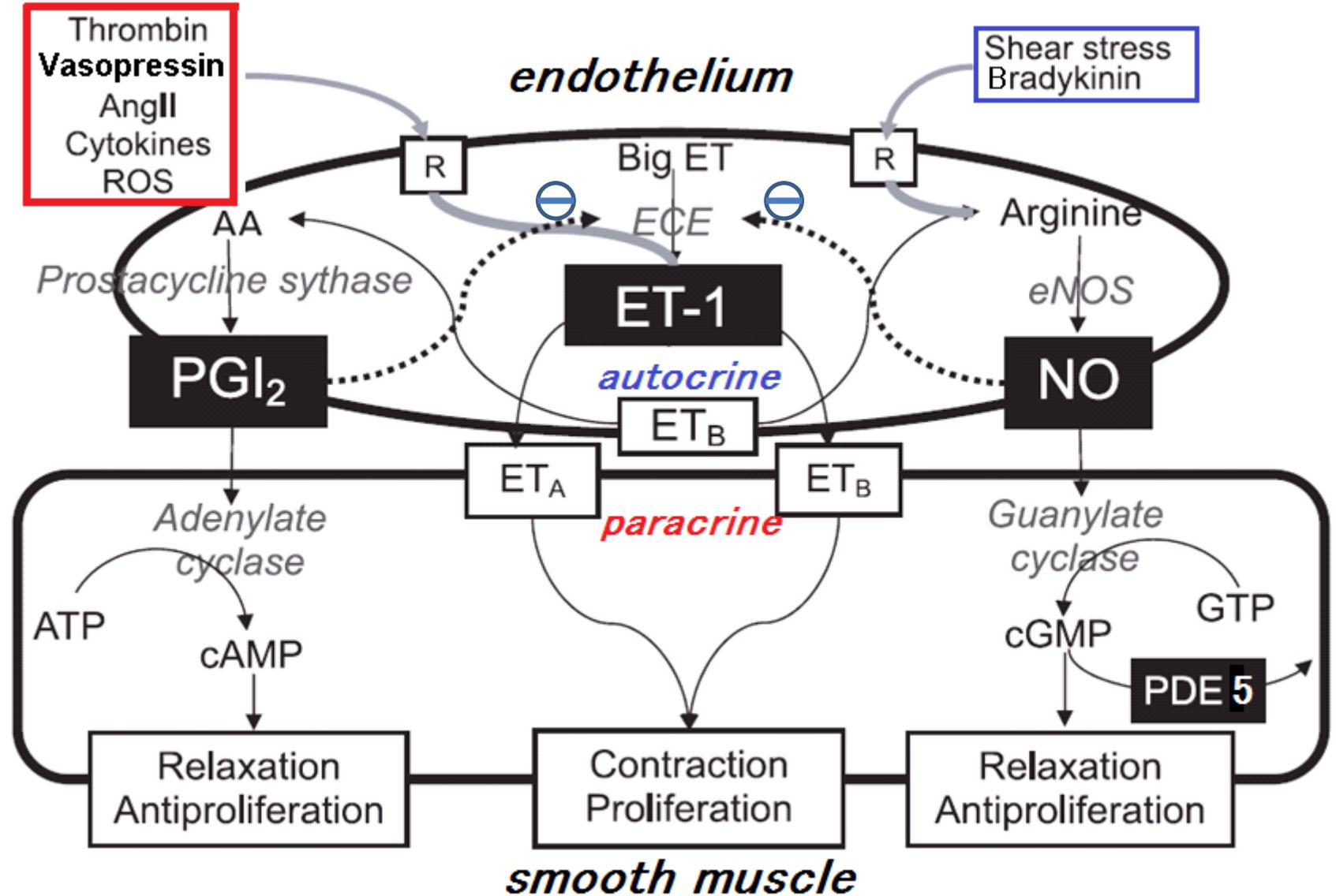
(含)内皮細胞・平滑筋細胞増殖による壁肥厚

## 肺循環の特性

- ①高流量でありながら体循環の約 $1/8 \sim 1/8$ という低圧。正常肺動脈壁は，体循環の動脈とは大きく異なり，薄く伸展性に富んでいる。
- ②豊富な予備血管床。正常肺では，心拍出量が4～5倍になるまで肺動脈圧は大きく変化しない。全肺血管床の80%以上を失うまで肺動脈圧の上昇は起きない。

# 肺動脈収縮・拡張に関する3大要素

## Shear stress



# 肺高血圧症の臨床分類

( J Am Coll Cardiol 2009; 54(Suppl 1):S43-S54. )

## 1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)

1.1 Idiopathic PAH

1.2 Heritable PAH

1.3 Drug- and toxin-induced PAH

1.4 Associated PAH

1.5 Persistent PAH of the new born

## 1'. Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and/or pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)

## 2. Pulmonary hypertension owing to left heart failure

## 3. Pulmonary hypertension owing to lung disease and /or hypoxia

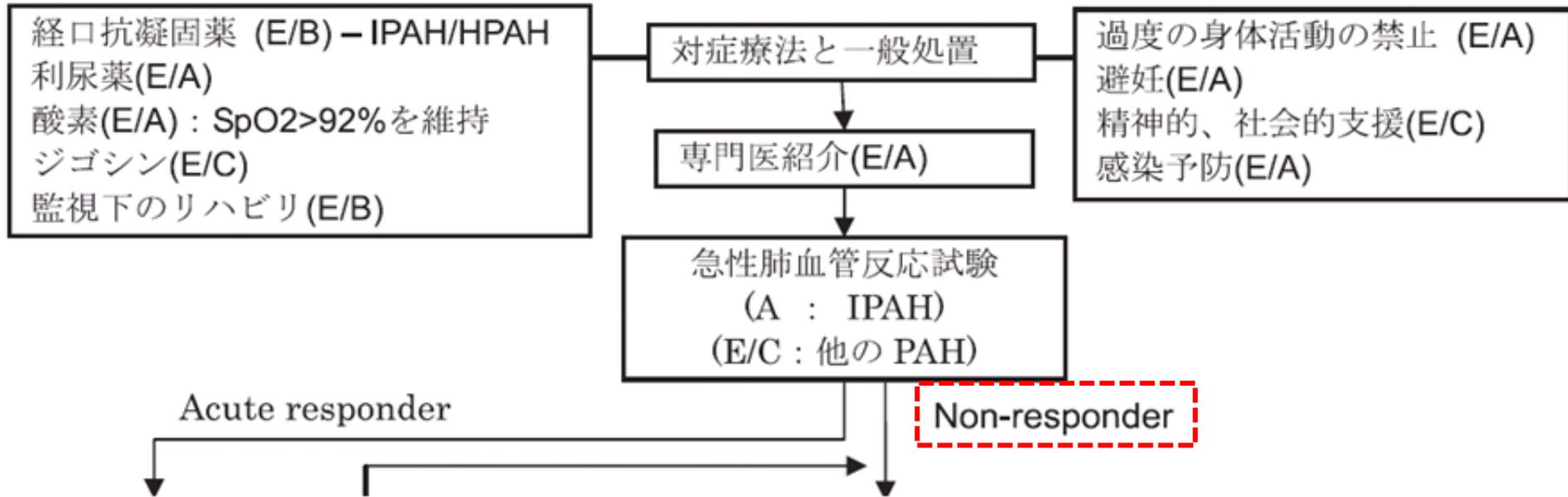
## 4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)

## 5. Pulmonary hypertension unclear multifactorial mechanisms

# 肺動脈肺高血圧症の予後決定因子

因子	低リスク (予後良好)	高リスク (予後不良)
右心不全の兆候	なし	あり
進行速度	緩徐	急速
WHO 機能分類	Ⅱ, Ⅲ	Ⅳ
6 分間歩行距離	長い (400m 以上)	短い (300m 以下)
心肺運動負荷検査 Peak VO <sub>2</sub>	> 10.4 mL/kg/min	< 10.4 mL/kg/min
心エコー	右室機能不全はわずか	著名な右室拡大 / 機能不全 、心嚢液
血行動態	右房圧 < 10mmHg、 CI > 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	右房圧 > 20mmHg、 CI < 2.0 L/min/m <sup>2</sup>
BNP	わずかに上昇	高度に上昇

# EBMに基づく治療アルゴリズム(1/3)

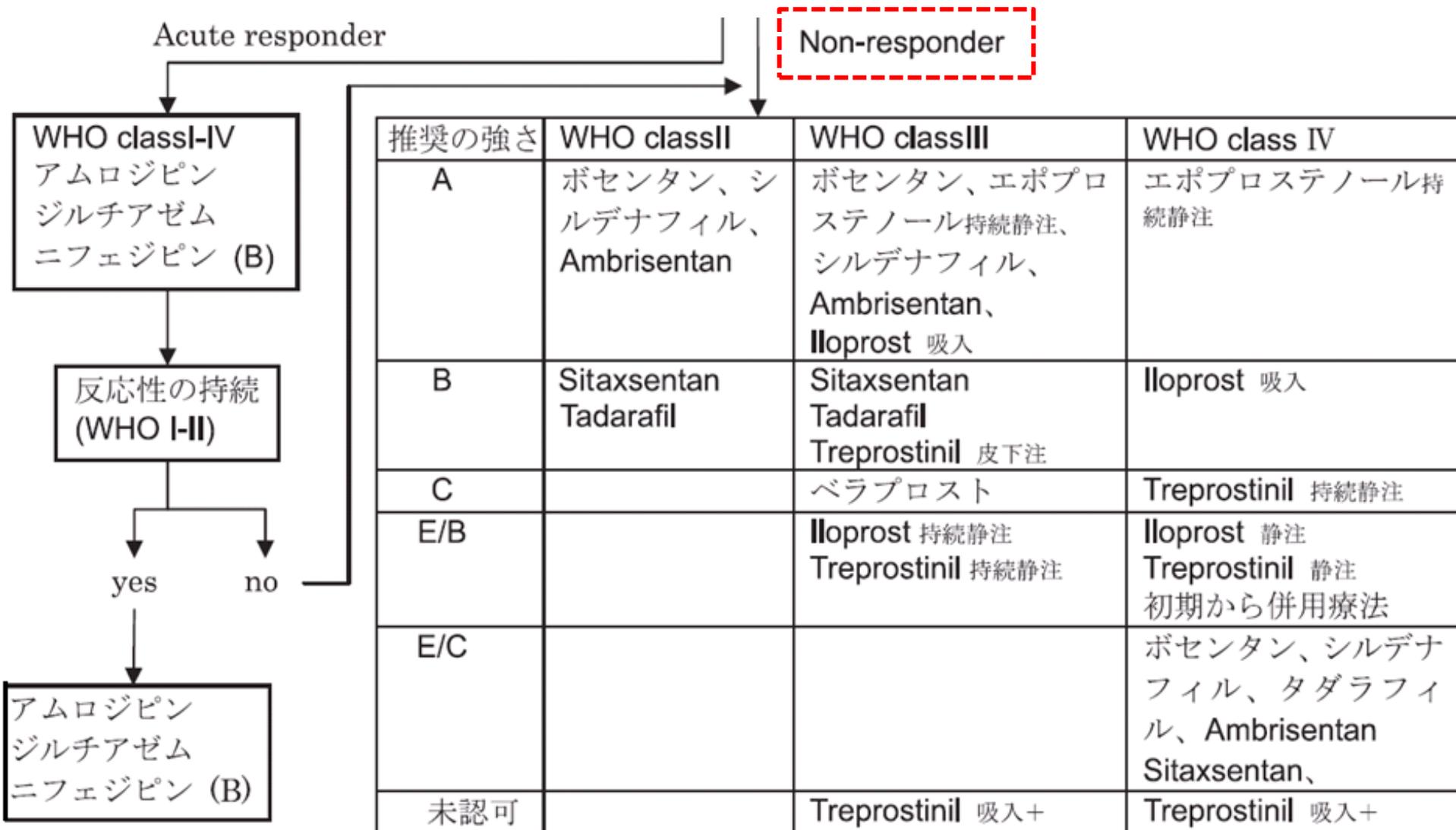


カタカナ表記の薬剤のみ日本で使用可

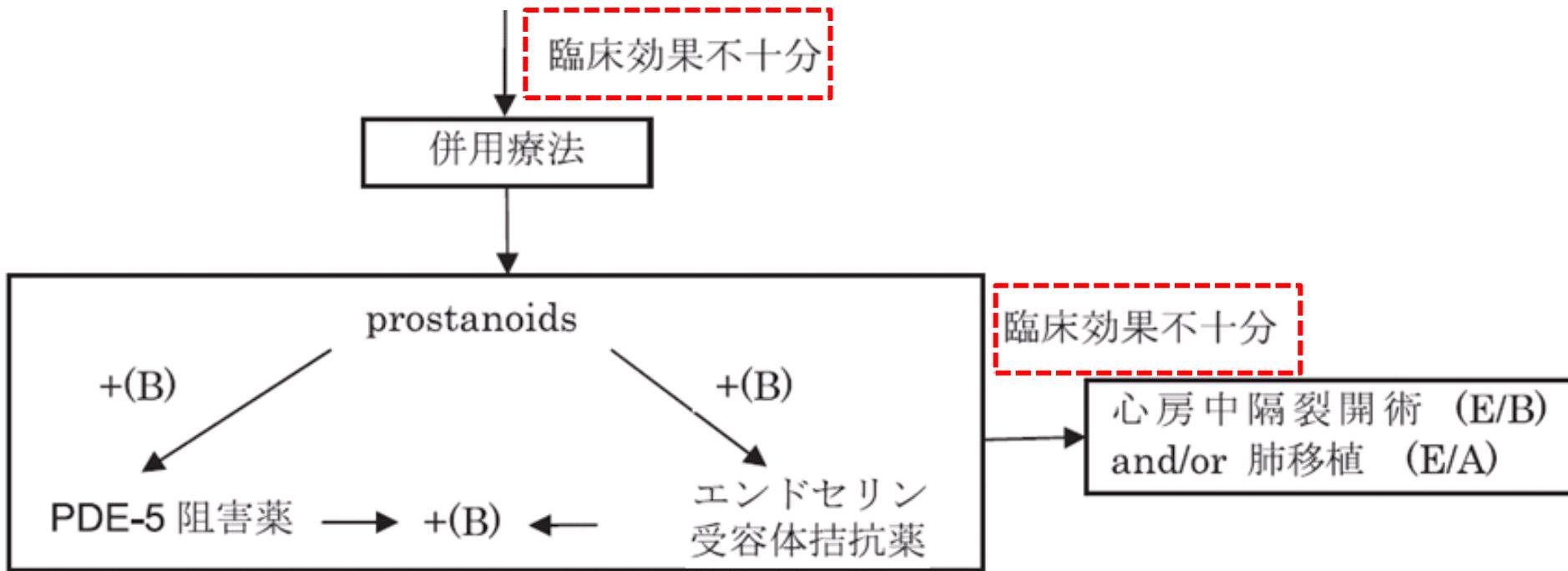
+: レビュー中の治験, A: 強い推奨, B: 中等度の推奨, C: 弱い推奨,  
E/A: 専門家の意見のみによる強い推奨, E/B: 専門家の意見のみによる中等度の推奨,  
E/C: 専門家の意見のみによる弱い推奨

IPAH: 特発性肺動脈性肺高血圧症, HPAH: 遺伝性肺動脈性肺高血圧症

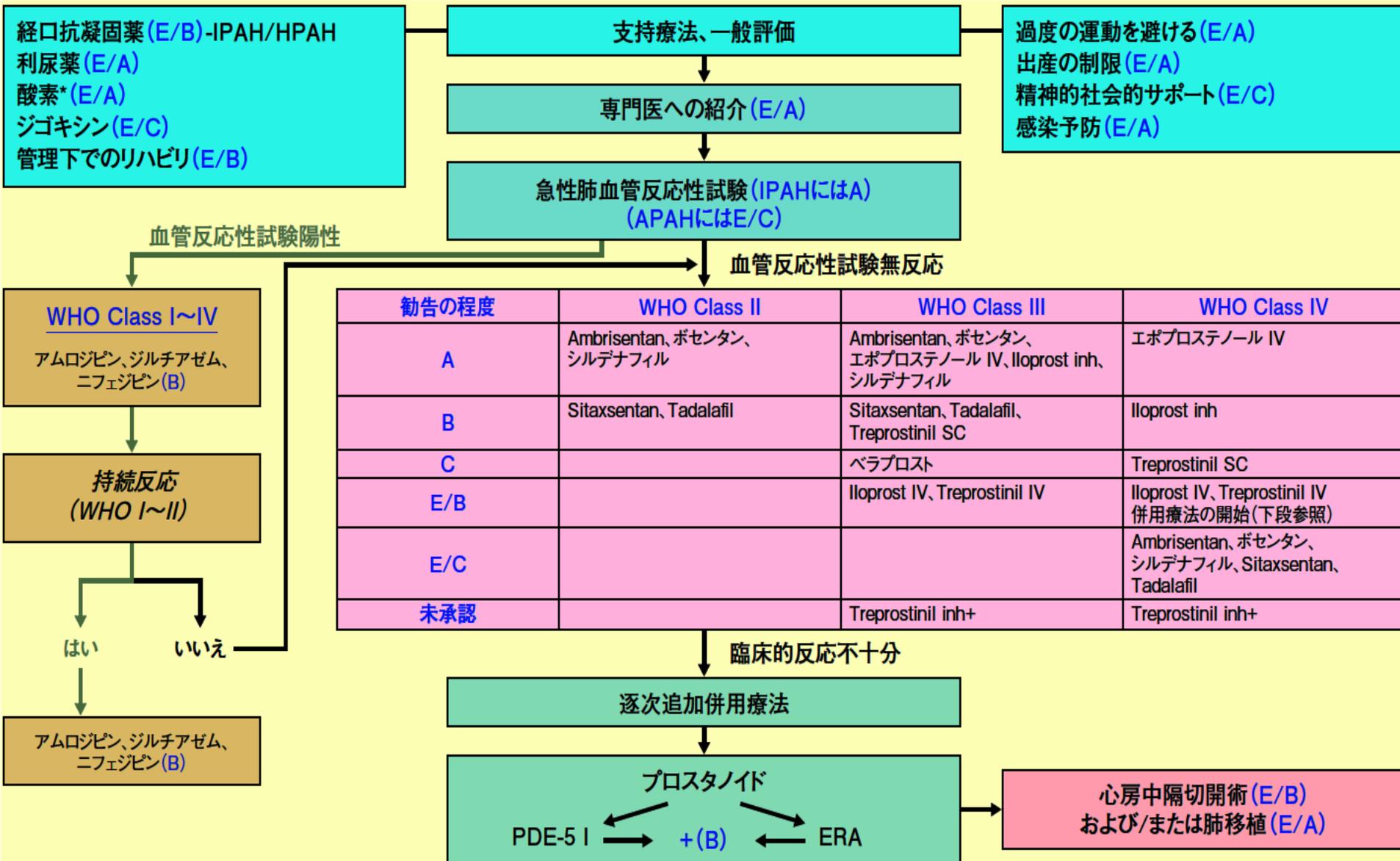
# EBMに基づく治療アルゴリズム(2/3)



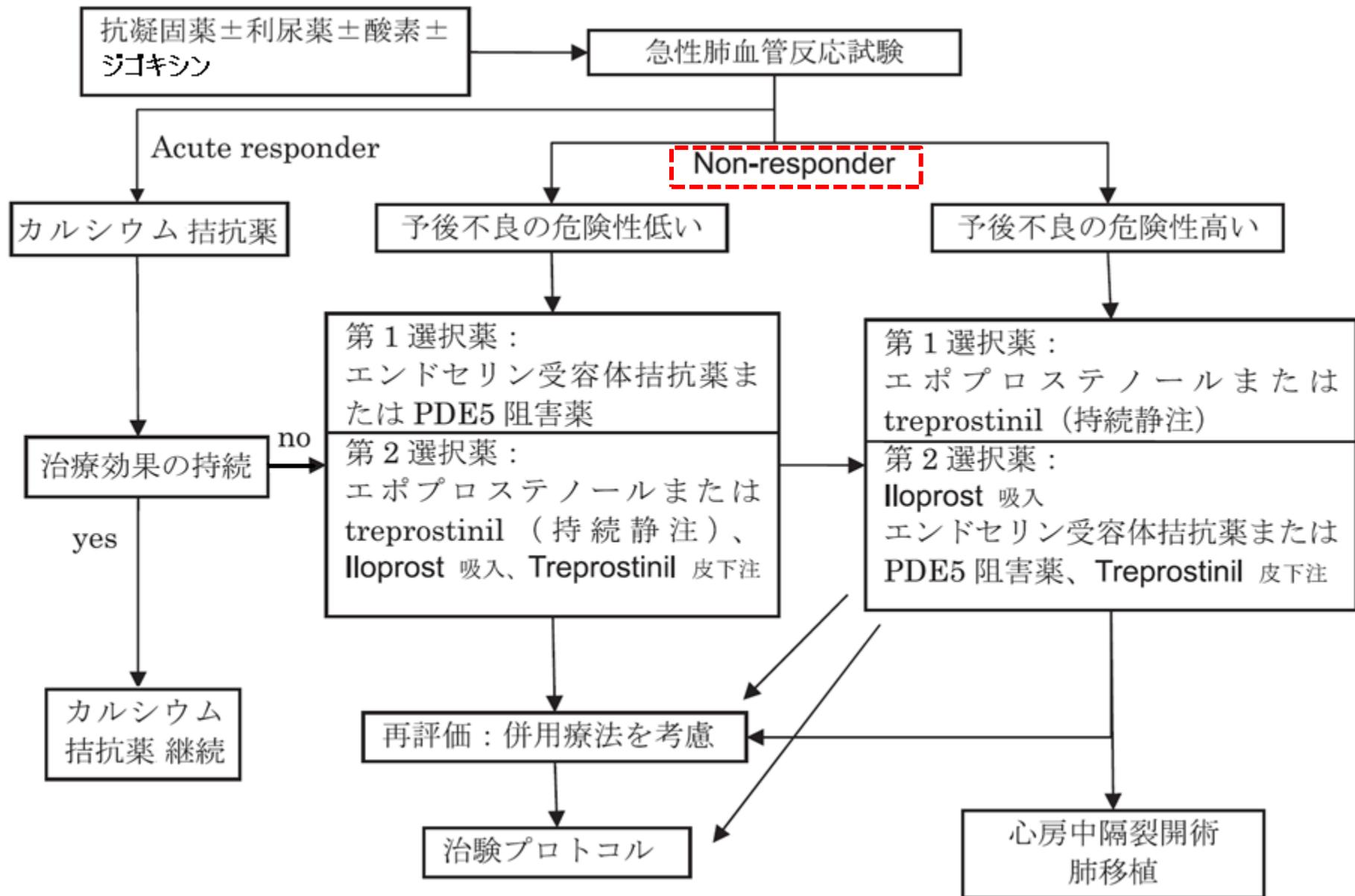
# EBMに基づく治療アルゴリズム(3/3)

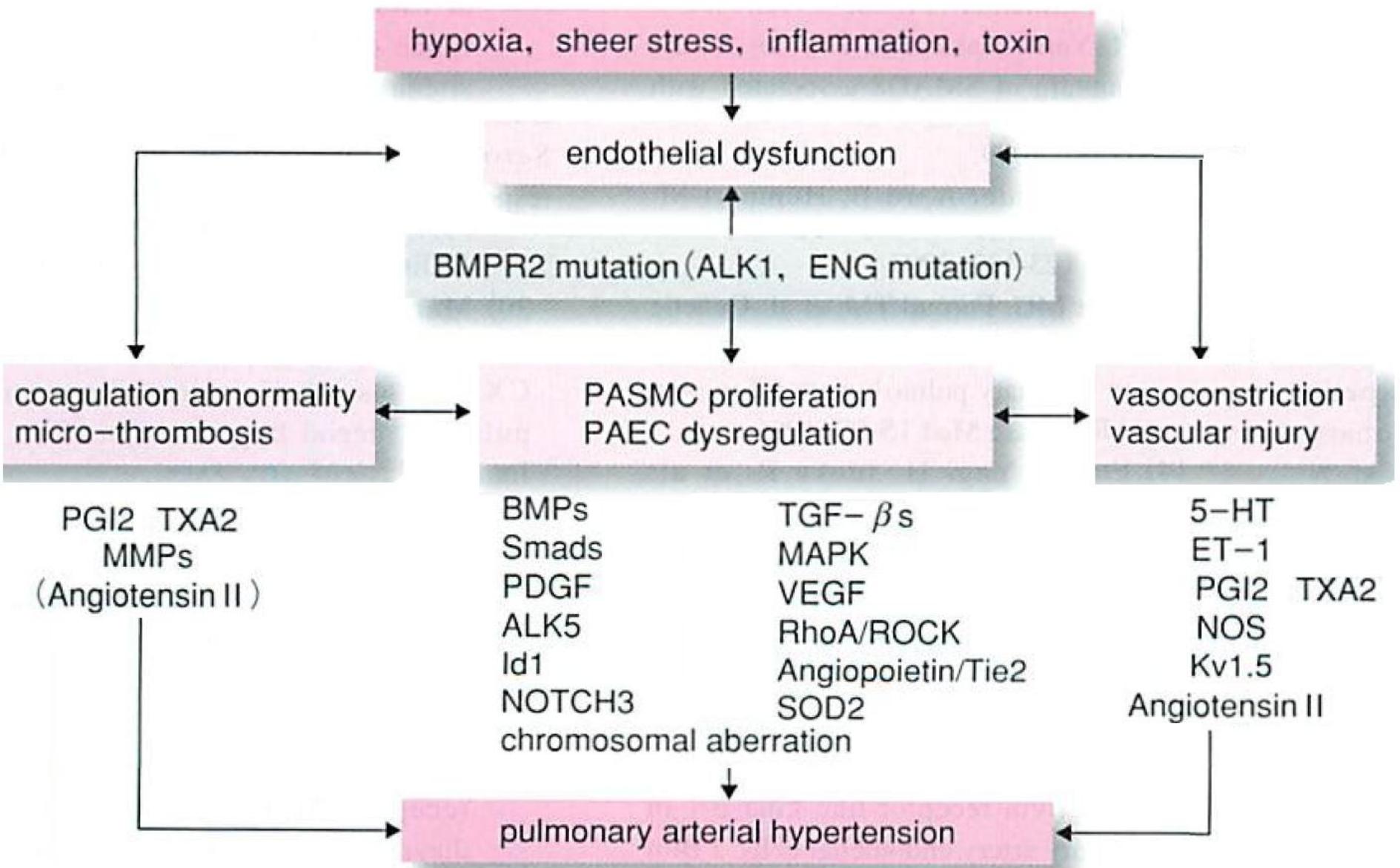


# EBMに基づく治療アルゴリズム



# 治療アルゴリズム; 予後決定因子を加味





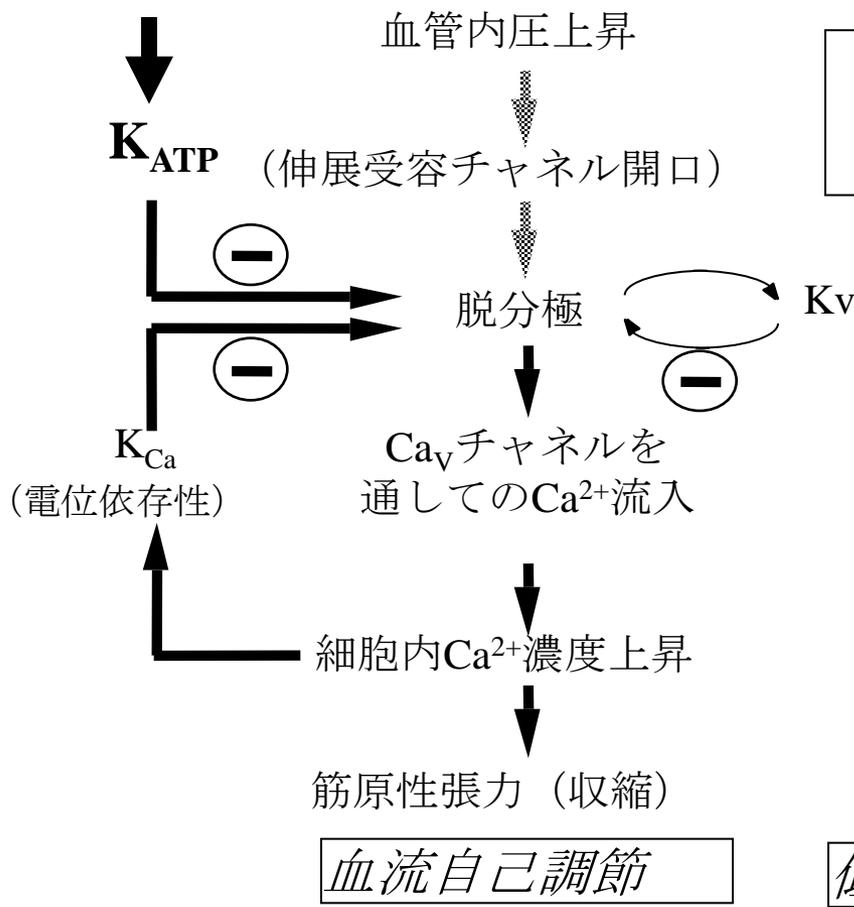
# 主な略語

AC : adenylate cyclase, Ang-1 : angiopoietin, BMP : bone morphogenetic protein, BMP-R : bone morphogenetic protein receptor,  $[Ca^{2+}]_i$  : intracellular  $Ca^{2+}$  concentration, cAMP : cyclic AMP, cGMP : cyclic GMP, DAG : diacylglycerol, Em : membrane potential, 5HT : 5 hydroxytryptamine (serotonin), HTT : hydroxytryptamine (serotonin) transporter,  $IP_3$  : inositol 1,4,5-trisphosphate,  $[K^+]$  :  $K^+$  concentration, Kv : voltage-gated  $K^+$  channel, MAPK : mitogen-activated protein kinase, MEK : MAP kinase kinase, NO : nitric oxide, PDE : phosphodiesterase, PDGF : platelet-derived growth factor,  $PGI_2$  : prostacyclin,  $PIP_2$  : phosphatidylinositol-4,5-diphosphate, PKA : protein kinase A, PKG : protein kinase G, PKC : protein kinase C, PLC : phospholipase C, RAS, Raf, and Rho : small G proteins, ROC : receptor-operated  $Ca^{2+}$  channels, ROCK : Rho associated coiled-coil containing protein kinase (Rho kinase), R-Smad : receptor (ligand) specific Smad, RTK : receptor tyrosine kinase, sGC : soluble guanylate cyclase, SOC : store depletion-operated  $Ca^{2+}$  channel, SR : sarcoplasmic reticulum, TIE : endothelial-specific tyrosine kinase, VDCC : voltage-dependent calcium channel.

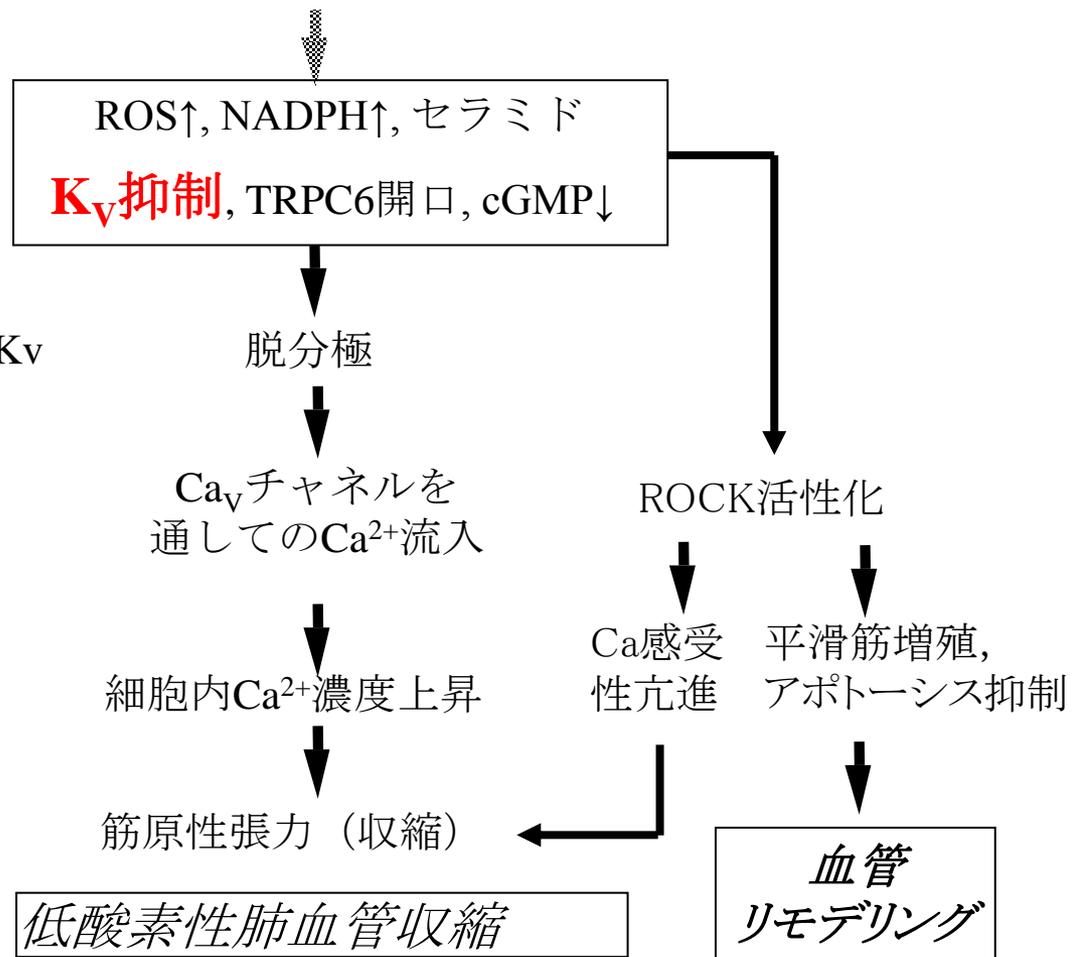
# a 全身循環細動脈

# b 肺細動脈

低酸素, 虚血, アデノシン,  
K<sup>+</sup>チャンネル開口薬



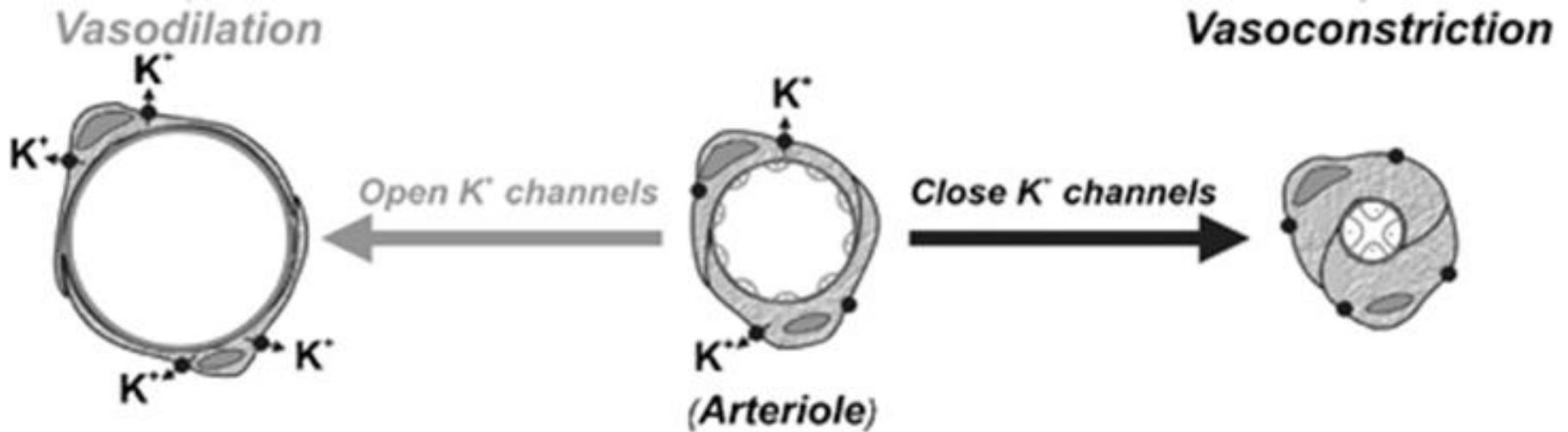
肺胞内低酸素



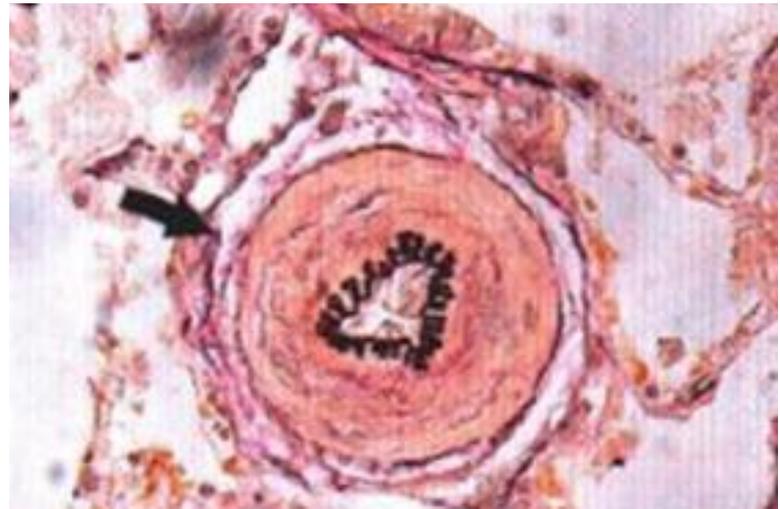
⊖ : 過分極、再分極

図2. 主要なイオンチャンネルの血管平滑筋張力調節 (文献<sup>3,4</sup>)より改変)

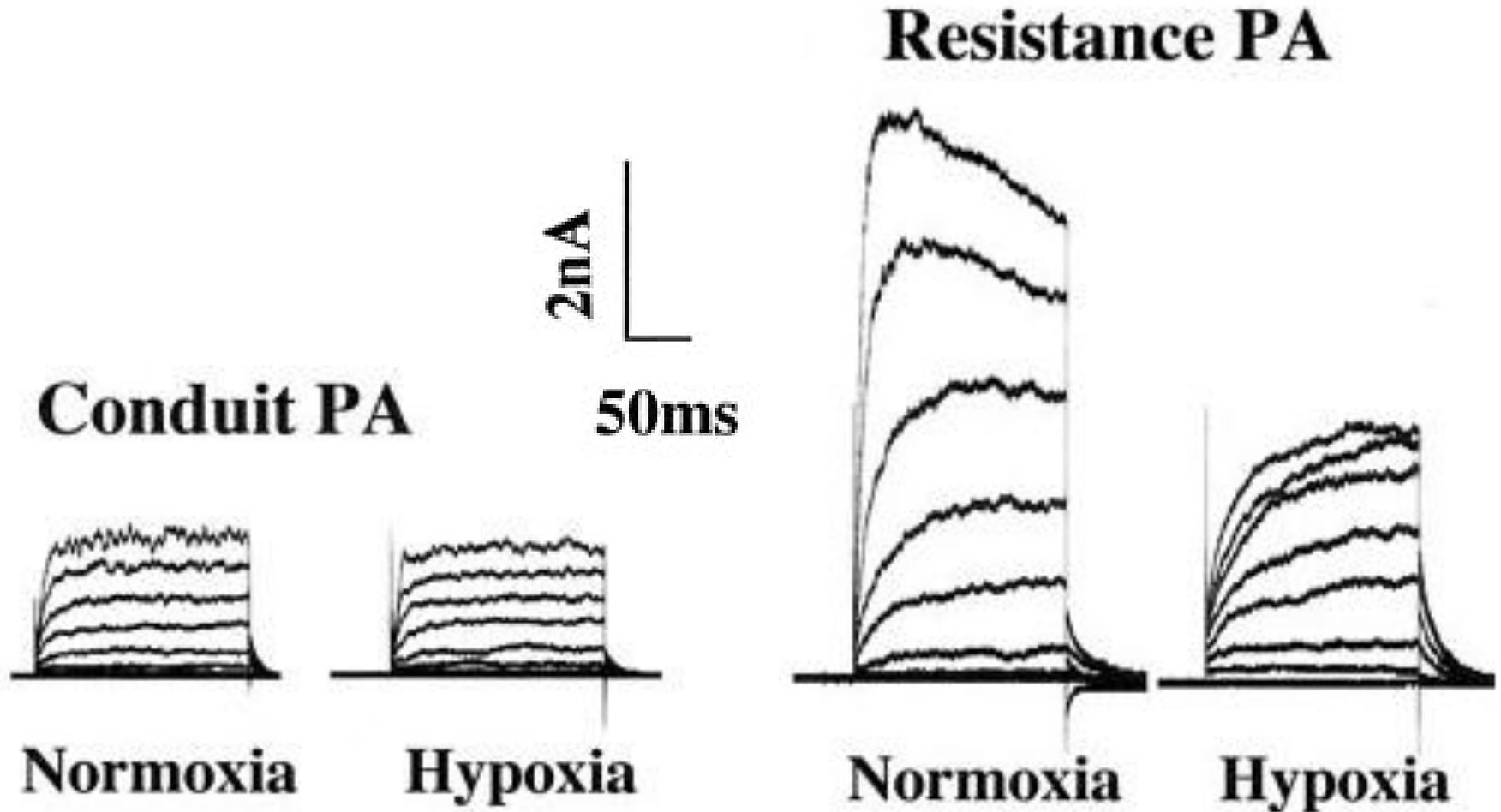
# $K^+$ channel & $[Ca^{2+}]_i$ in vasoconstriction



***Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)***  
***PASMC hypertrophy and hyperplasia***

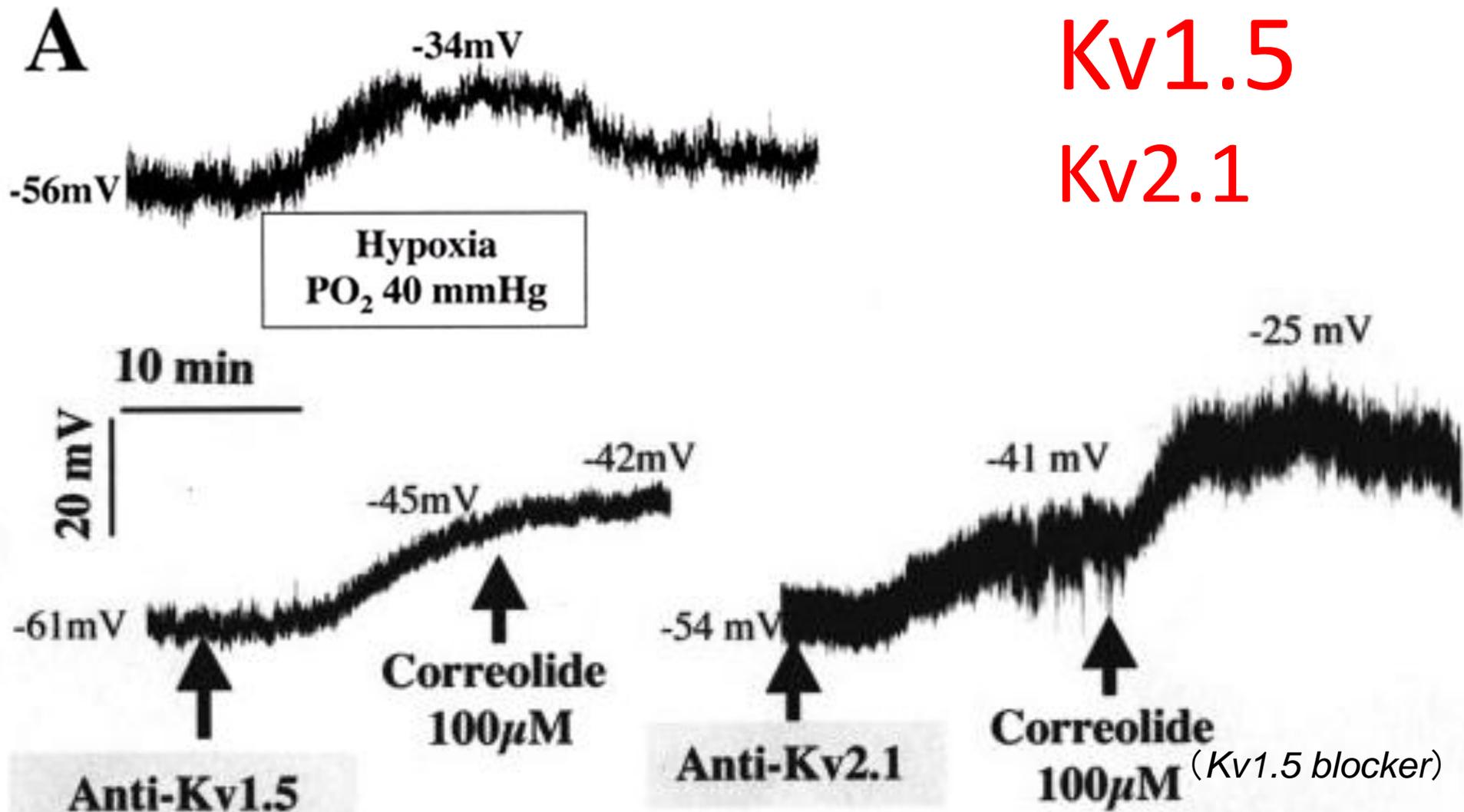


# Hypoxia inhibits $I_K$ in resistance, but not conduit, PASMOC



# O<sub>2</sub>-sensitive Kv-channels

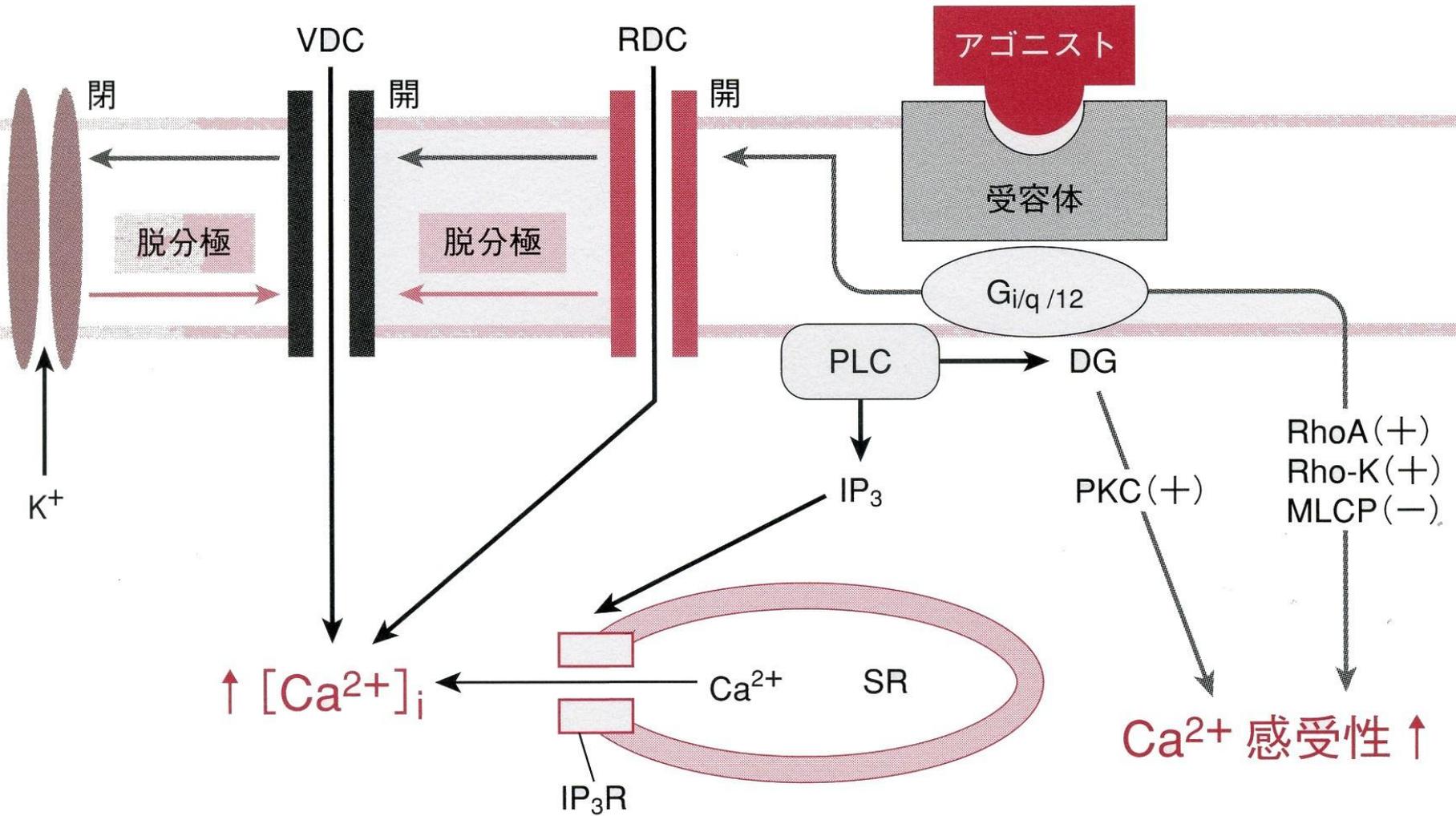
## Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction



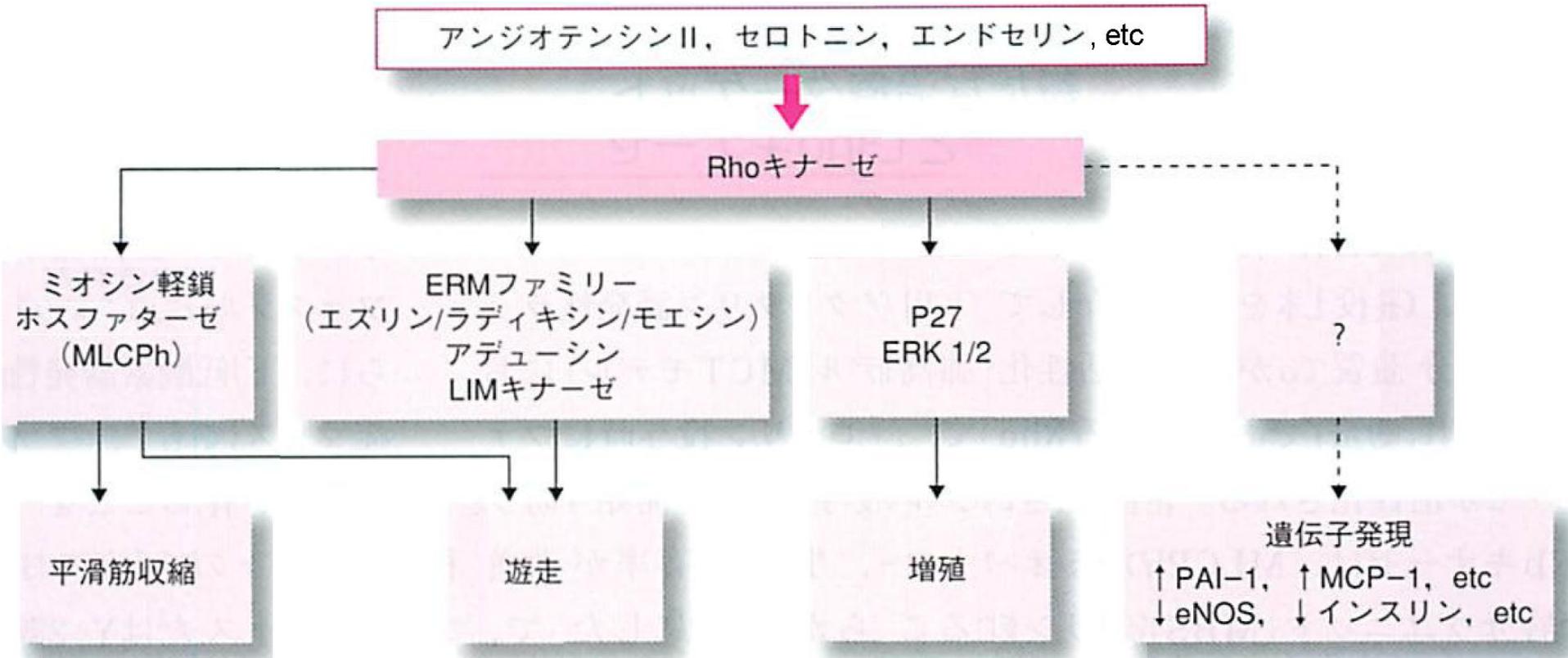
immuno-electropharmacology

Circ Res 2004;95:308-18

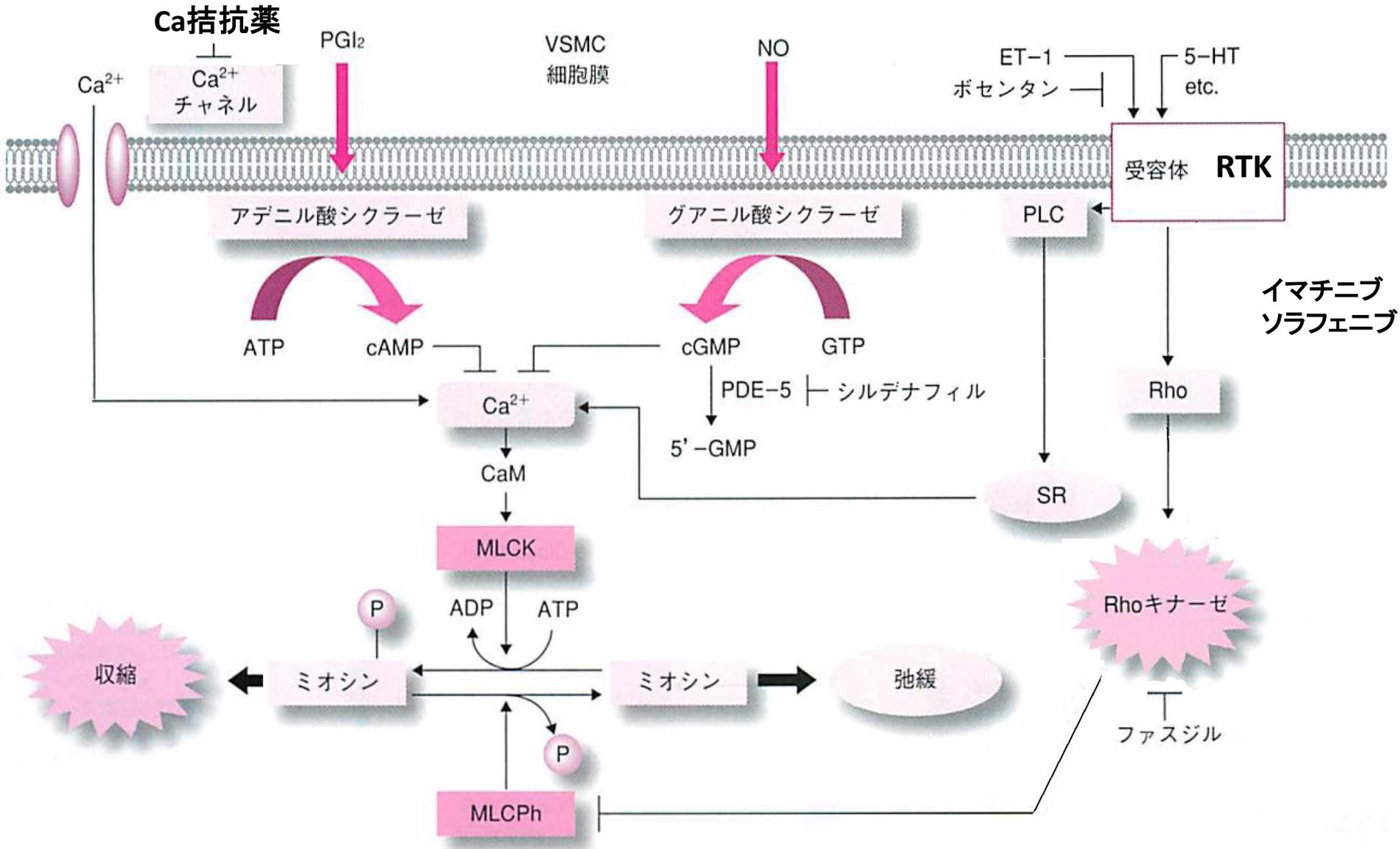
# アゴニストの平滑筋収縮機序



# Rhoキナーゼの生理・病態機能



# 血管平滑筋収縮の細胞内機構



イマチニブ  
ソラフェニブ

図3. 2相の低酸素反応と細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度増加機序

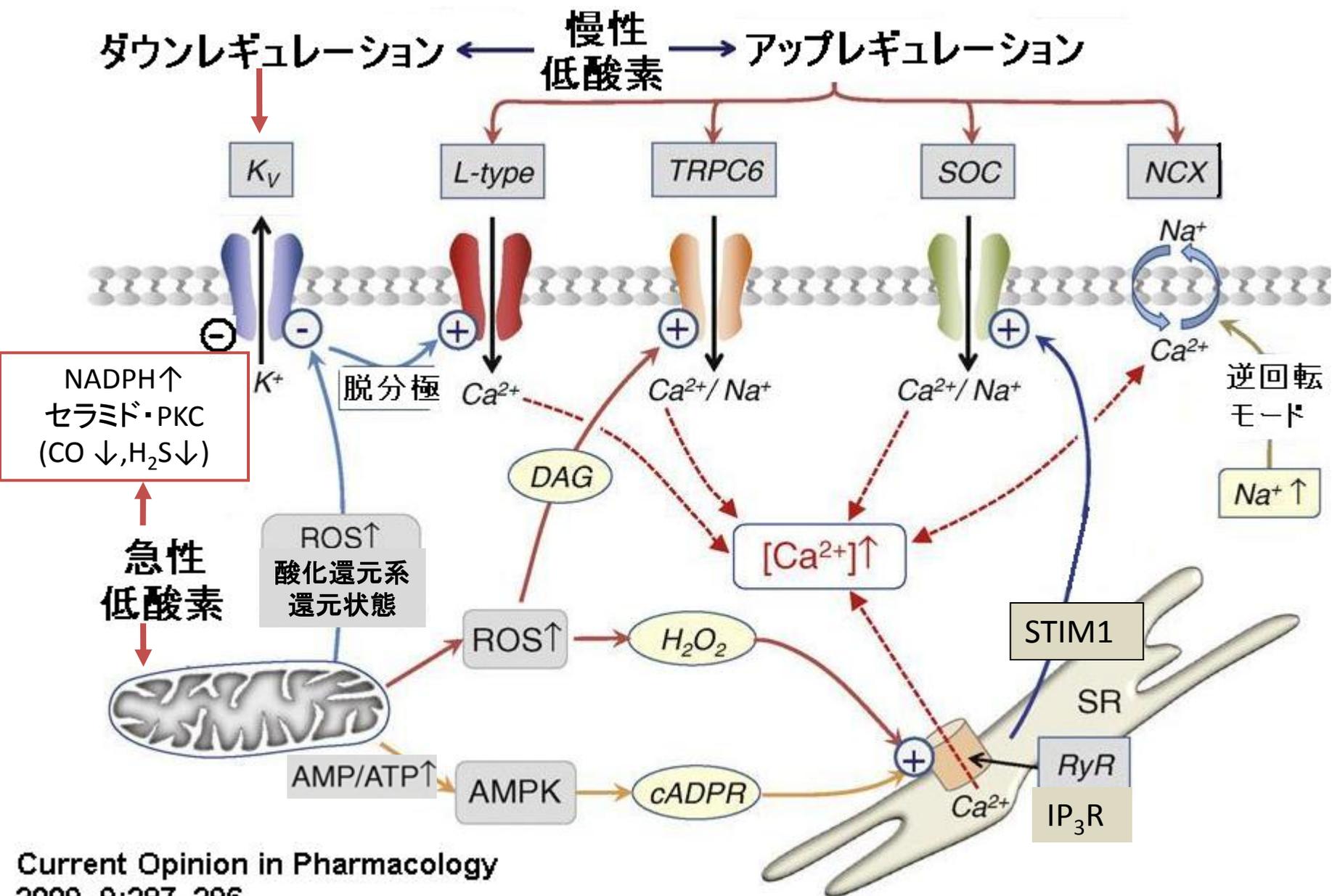
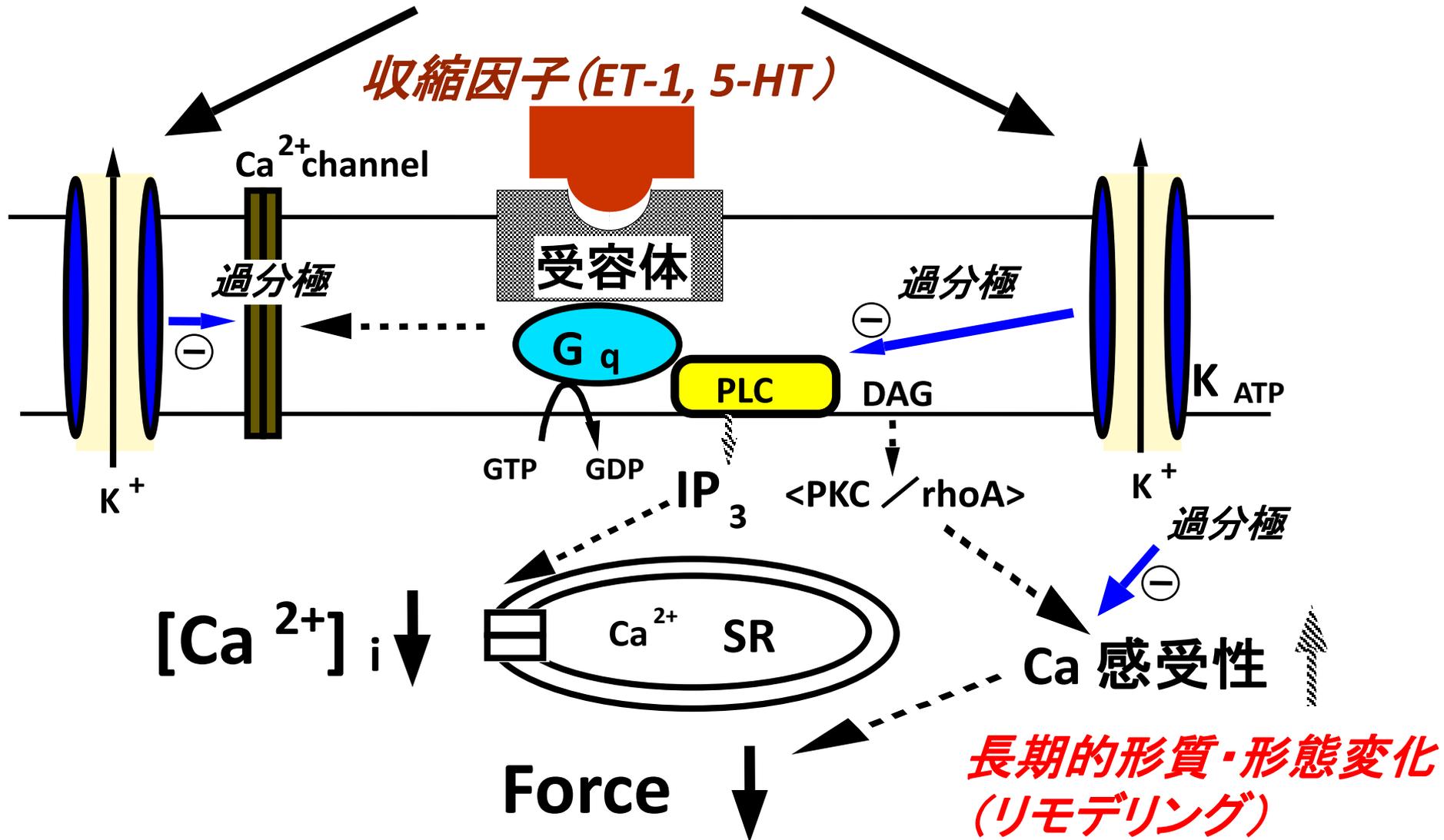


図4.  $K^+$ チャンネル開口薬と過分極弛緩連関

# $K^+$ チャンネル開口薬

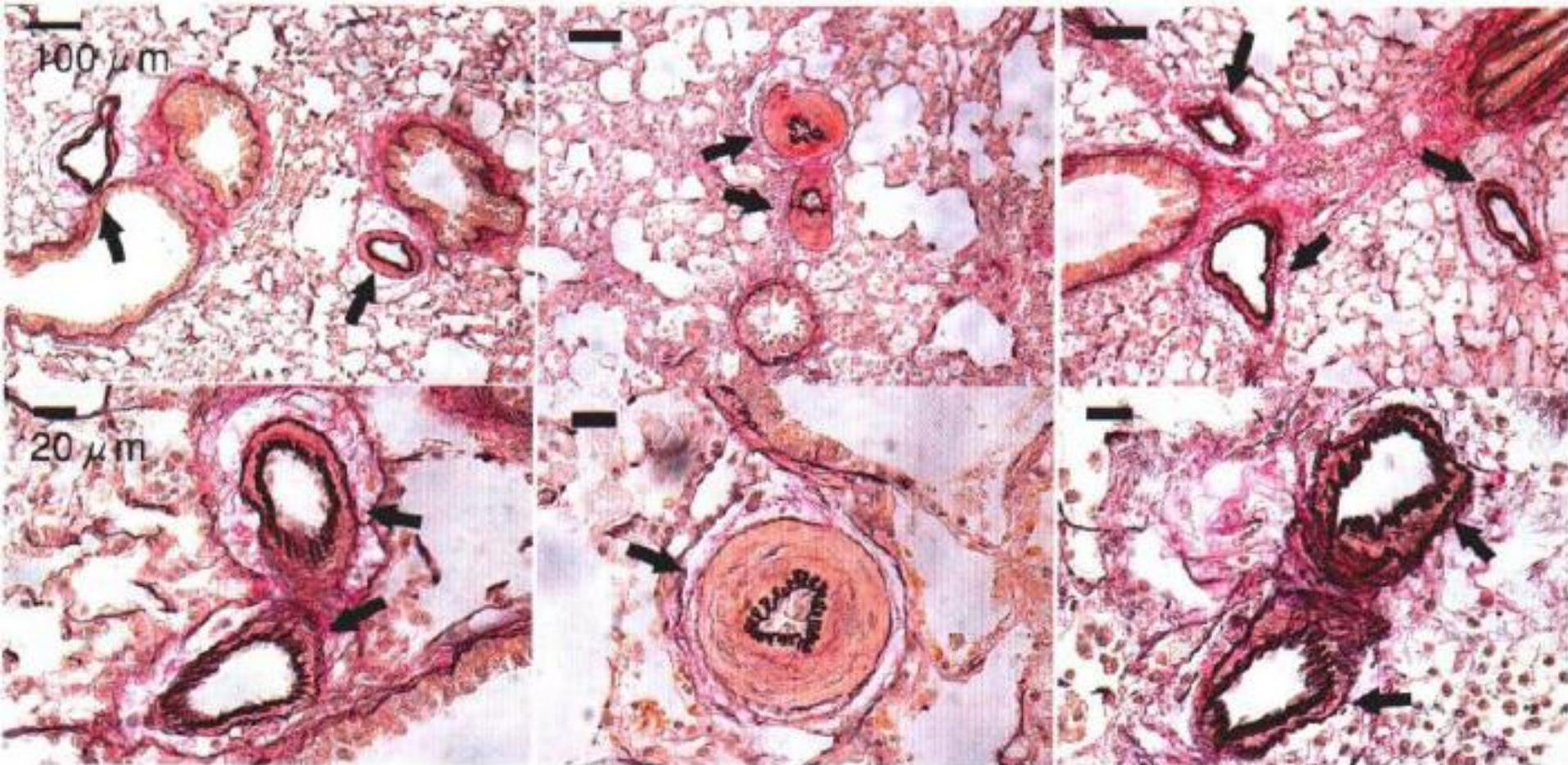


# Effects of nicorandil on monocrotaline-induced PAH rats

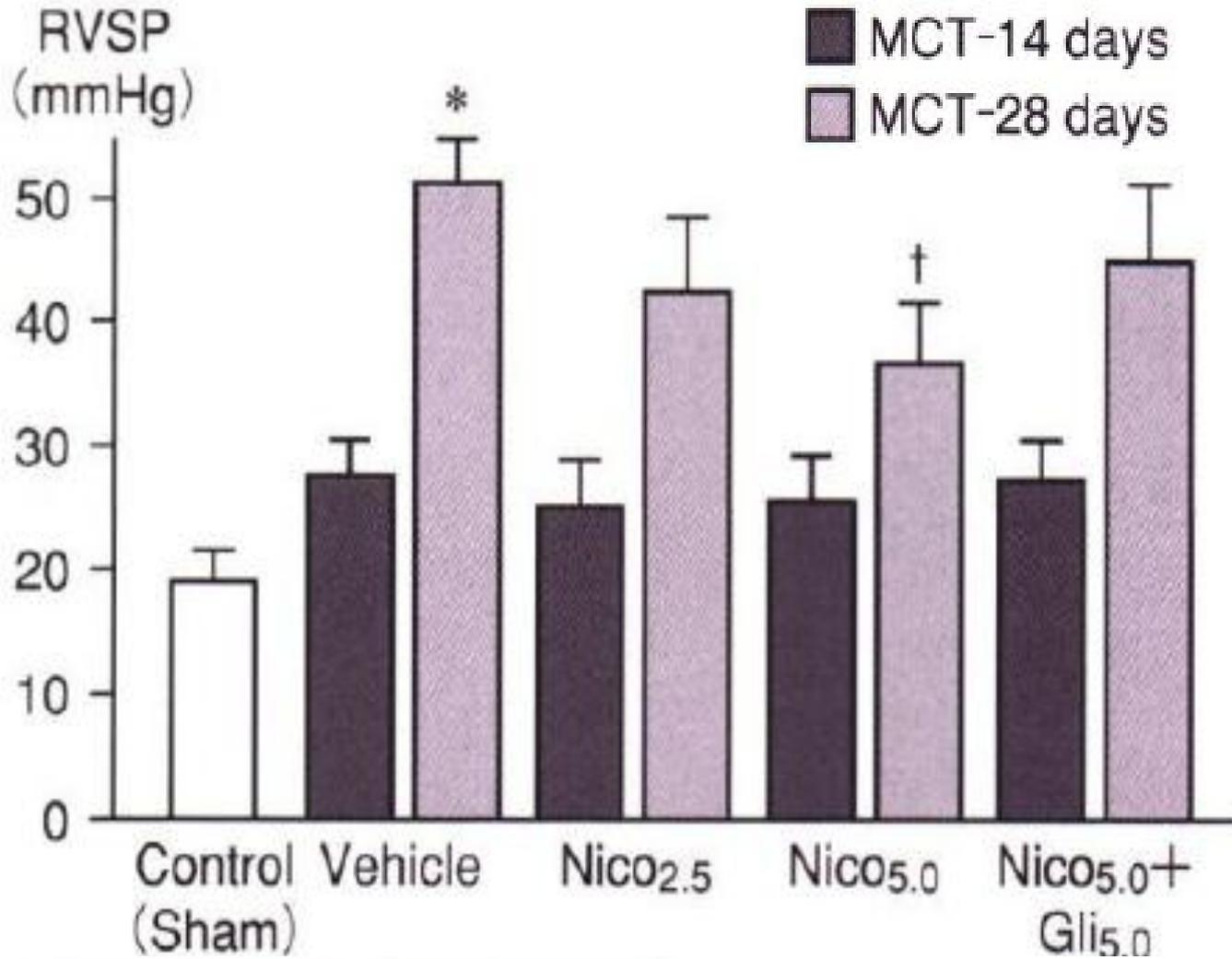
Control

Monocrotaline

Monocrotaline  
+ Nicorandil



# Effects of nicorandil on RVSP in monocrotaline-induced PAH rats

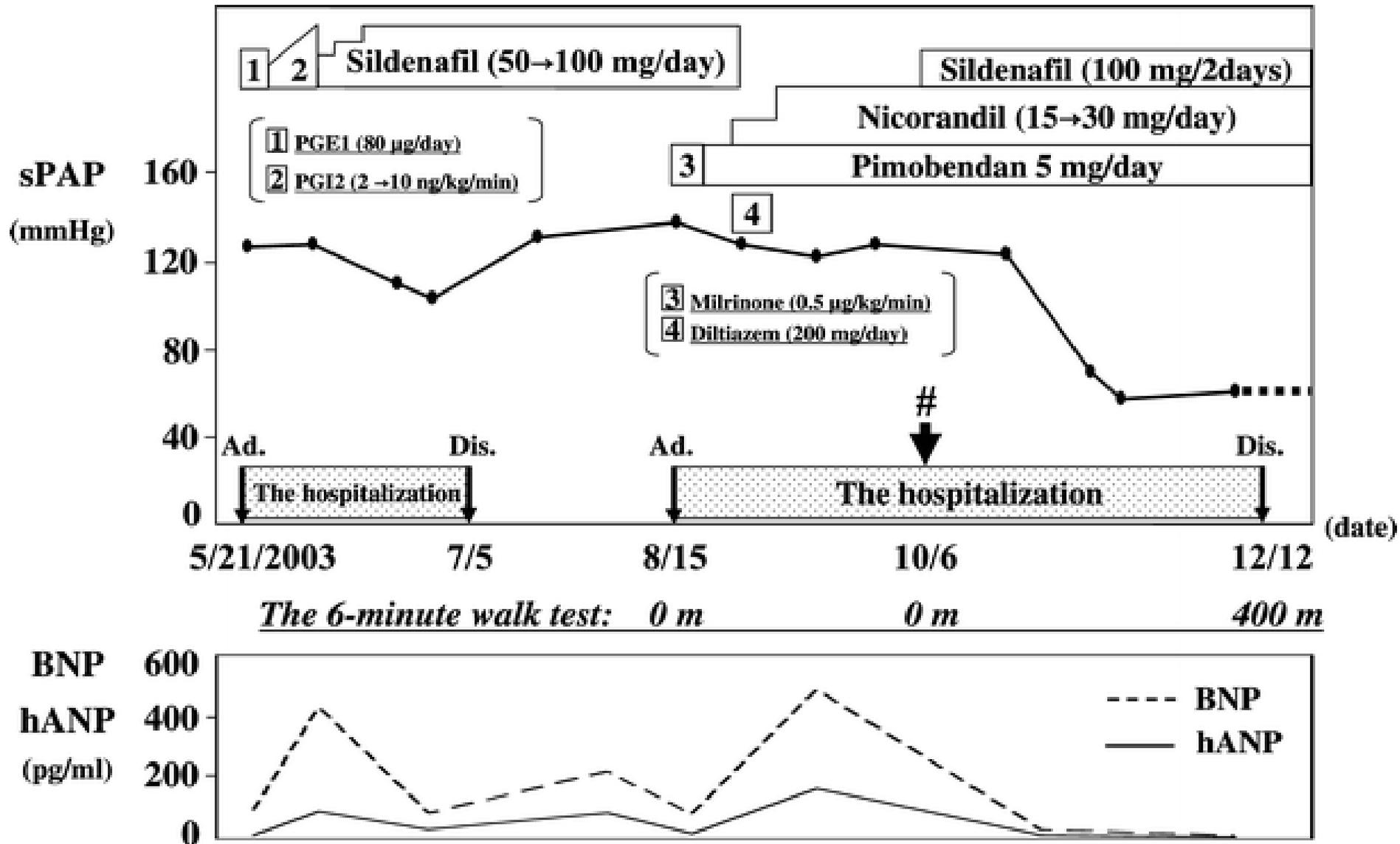


\*  $p < 0.01$  compared as Sham-control,

†  $p < 0.05$  compared as Vehicle-G at MCT-28,

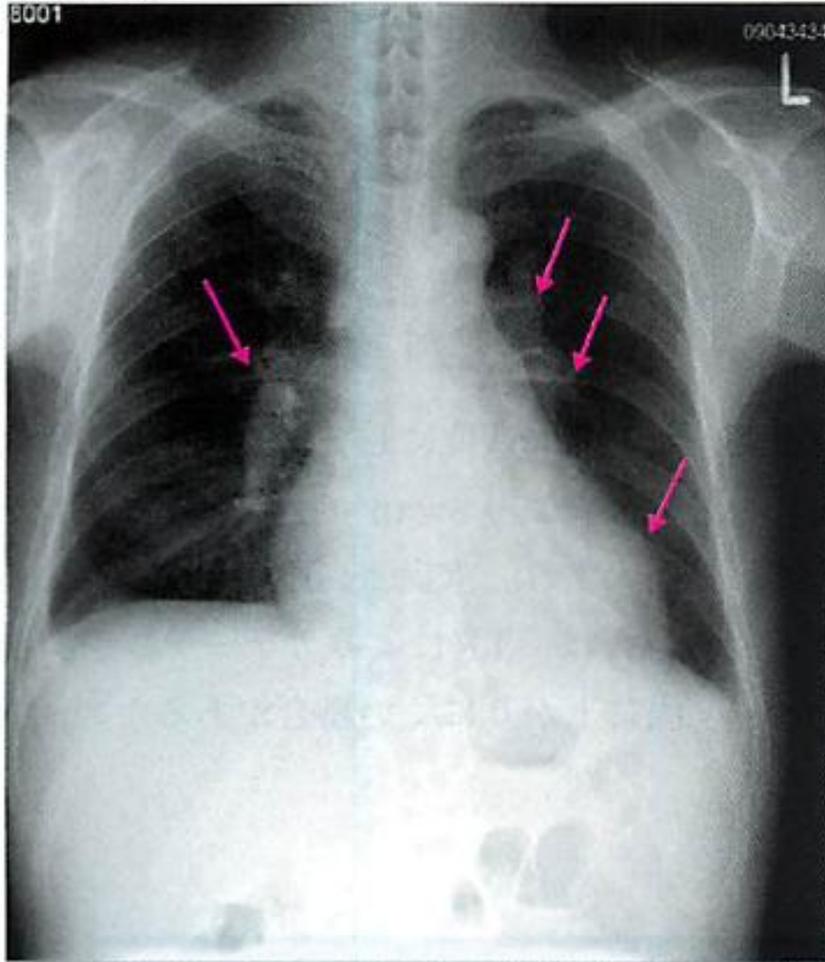
$p$  value by one-way ANOVA followed by Tukey-Kramer's post hoc test

# Case report: A 56-year-old man with PAH

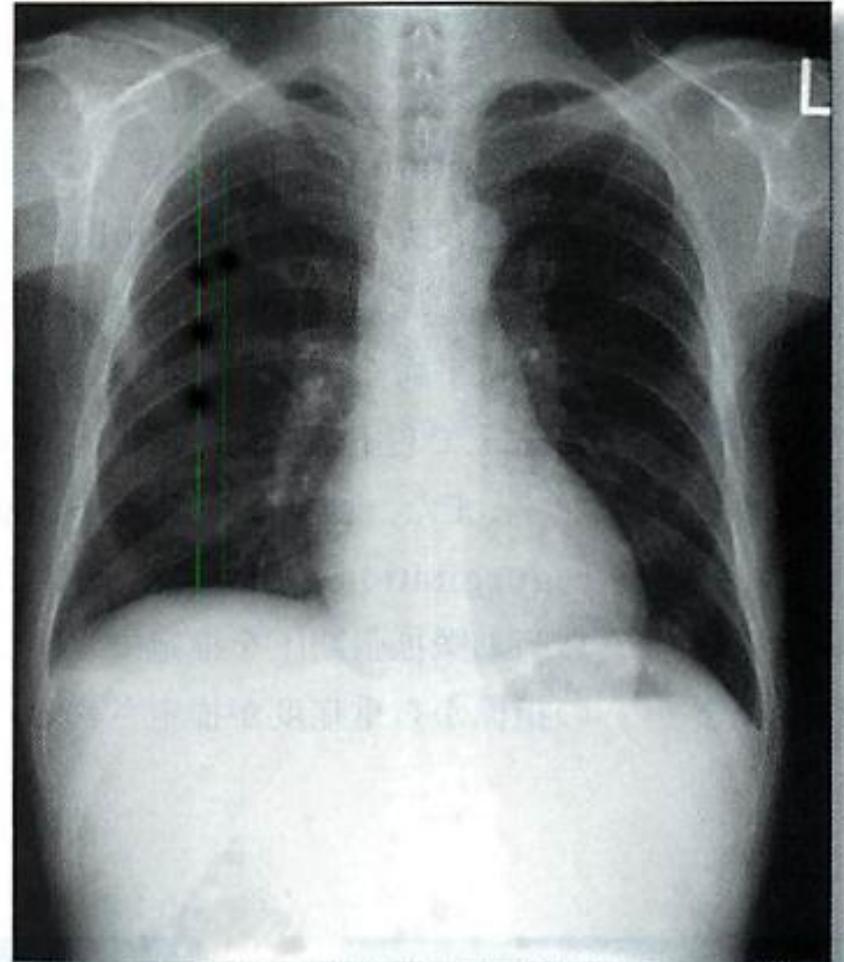


# 肺高血圧症の胸部X線所見と治療後の経過

a: 治療前



b: 治療後



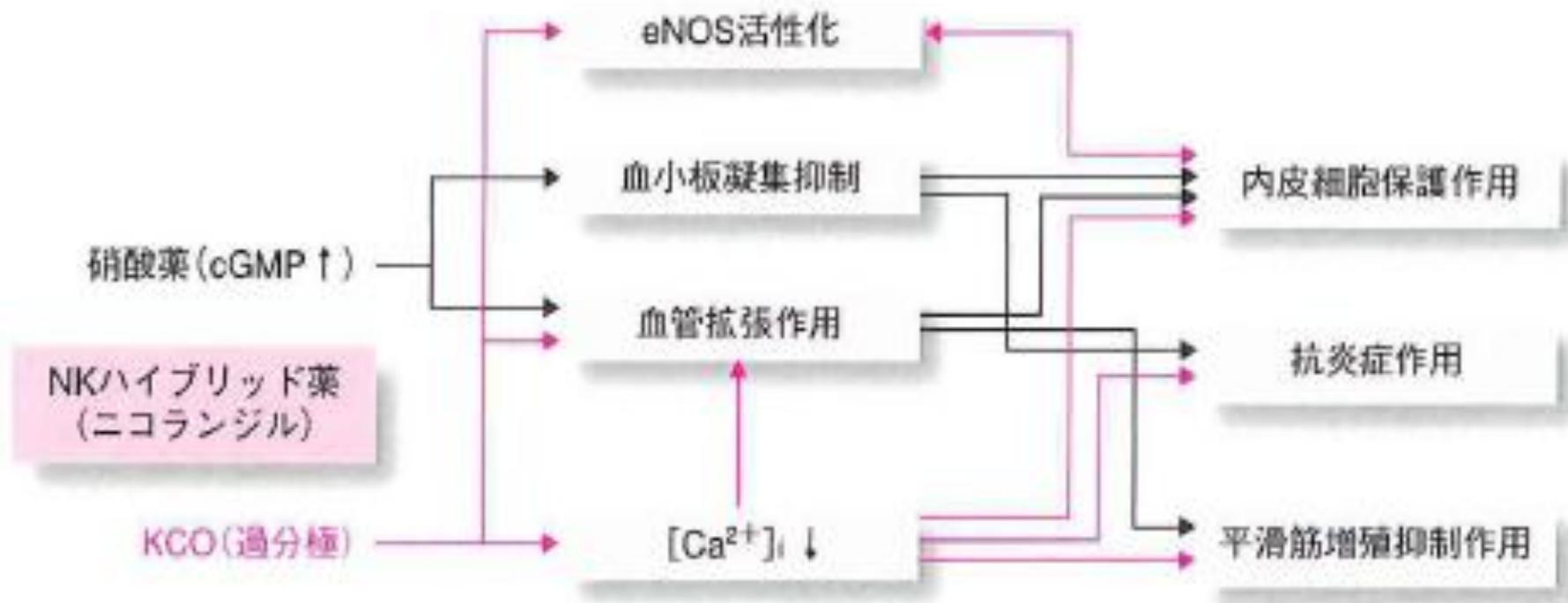
a: 肺血管陰影の増強, 左第2弓突出、および左第4弓拡大を認める。

b: 治療後それらの異常所見は軽減されている。

## 結 論 第 18 回 Nicorandil 研究会

MCT 誘発性の肺高血圧ラットにおいて、ニコランジルは肺微小血管の内皮アポトーシスの抑制と内皮保護により、肺高血圧の進行を少なくとも部分的に軽減した。これらの結果より、MCT 誘発性の肺高血圧に対してニコランジルが潜在的に有用である可能性が示唆された。

## 図5. NKハイブリッド薬ニコランジルの肺高血圧治療機序



Sahara M et al: *Ther Res* 2006;27:35-37より改変

症例は少ないものの、NKハイブリッド薬のニコランジルのPAH治療薬の可能性を示す報告<sup>11)</sup>があるのでその作用機序<sup>12)</sup>とともに掲げる(図5)。ニコランジルは虚血性疾患と急性心不全が認可されている薬物で、PAHに対してはこれからのエビデンスの蓄積が待たれる。この特集で取り上げられている認可されている薬物や開発中の薬物と併用しても、おそらく相加的効果時には相乗効果が期待できる。

# 肺高血圧症の治療

## 薬物療法

### 1. 血管拡張療法

プロスタグランジン<sub>2</sub> (プロスタサイクリン) 誘導体製剤  
エンドセリン受容体拮抗薬\*  
ホスホジエステラーゼ5型 (PDE-5) 阻害薬\*\*  
カルシウム拮抗薬 など

### 2. 一酸化窒素 (NO) ガス吸入療法

### 3. 抗凝固療法

## 外科療法

### 1. 肺移植

### 2. 心房中隔切除術

\*ボセンタン水和物、トラクリア (TR) (アクテリオン社) 4370.10円 / 錠

\*\*シルデナフィルクエン酸、レバチオ (TR) (ファイザー社) 1179.80円 / 錠  
タダラフィル、アドシルカ (TR) (イーライリリー社) 1720.8円 / 錠

# 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) まとめ

- 短期的視点の収縮弛緩から長期的視点リモデリングへ
- PAHに対する治療はプロスタサイクリン, エンドセリン受容体拮抗薬, ホスホジエステラーゼ5阻害薬などの導入により飛躍的に発展した。
- PAHの捉え方は、異常遺伝子の報告、genomicsから proteomicsへ、またサイトカイン、成長因子、表面受容体や細胞内signalの異常など連鎖が解明されてきた。
- NKハイブリッド、ニコランジル、過分極弛緩連関
- 次のPAH治療薬の可能性