

総説 (教授就任記念講演)

肺循環障害と右心不全の病態と治療 —小児心臓病のパラダイムシフト—

早 瀧 康 信

徳島大学病院地域小児科診療部

(令和2年8月6日受付) (令和2年8月12日受理)

はじめに

肺循環を形成する右心系血行動態の異常は、先天性心疾患をはじめとする小児心疾患の病態と治療に大きなインパクトを持つ¹⁾。一方で、虚血性心疾患や弁膜症を主とする成人期心疾患において肺循環を担う右心室の重要性は最近まで理解されず、“Forgotten chamber”と呼ばれてきた。しかし、1) 近年、成人期を迎える先天性心疾患症例が増加してきていること、2) 右室機能が他疾患の心不全患者の予後も規定することが判明したこと、3) 肺高血圧症の原因遺伝子が明らかになってきていること、4) 肺血管作動薬、肺高血圧に対する薬剤の開発がすすんだことなどから、この領域の重要性が注目されるようになってきた²⁻⁴⁾。

肺高血圧症はさまざまな原因により肺動脈圧、肺血管抵抗が持続的に上昇した病態であり、右心不全や呼吸不全が進行性に悪化する予後不良の難治性疾患である。肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) の病態の主体は肺動脈内腔の狭窄であり、①血管拡張因子と血管収縮因子のアンバランスによる肺小動脈異常収縮、②内皮細胞・平滑筋細胞の過剰増殖やアポトーシス抵抗性による血管リモデリング、③血栓形成などの要因によって生じる。このような病態には肺動脈の内皮細胞および平滑筋細胞の特性が関与している。

先に述べたように近年、本疾患の原因遺伝子が次々に明らかになってきている。bone morphogenetic protein type II receptor 遺伝子 (BMPR2)、Activin receptor-like kinase-1 (ALK-1) 遺伝子 (ACVRL1)、endoglin 遺伝子 (ENG)、SMAD8/9 (SMAD9) 遺伝子などの TGF-シグナル関連遺伝子に加えて、細胞内カルシウム調節因子である Caveolin-1 (CAV1) 遺伝子、そして2013年にはカリウムチャンネルである KCNK3 (TASK1) 遺伝子

の変異が証明された。これらの原因・病態の解明に加えて、治療に関する発展も飛躍的に進歩した。プロスタサイクリン製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ-5 (PDE-5) 阻害薬の使用が広く普及し、さらに、cGC 刺激薬やプロスタサイクリン受容体作動薬などが加わり、それら製剤の種類も多くなってきた。これら診断と治療の発展が、“Forgotten chamber”と呼ばれていた肺循環と右心室が脚光を浴びる要因となった⁵⁻⁷⁾。

肺高血圧症とカリウムチャンネル

肺動脈平滑筋細胞のカリウムチャンネルは多彩な種類と機能を有し、多くの生理作用ならびに病態に関与している。PAH の発症と増悪におけるカリウムチャンネルの関与については、電位依存性カリウムチャンネルの一つである KCNA5 (Kv1.5) が取り上げられることが多かった。Kv1.5電流の低下は静止膜電位を浅くし、肺血管を収縮させるのみでなく、細胞増殖や遊走にも影響を与える⁸⁾。さらに細胞内カリウムイオン濃度の増加によりカスパーゼ活性が抑制され、アポトーシス抵抗性を誘導する作用も有している。KCNK3, KCNA5以外のカリウムチャンネルの多くも肺小動脈の収縮・弛緩およびリモデリング、そして肺動脈平滑筋細胞の増殖、アポトーシスおよび遊走に関与しており、今後の治療戦略に大きな位置を占める可能性がある⁹⁾。

カリウムチャンネルを介した肺動脈の収縮・拡張・リモデリング

低酸素を原因とする肺動脈収縮について示した(図1)。血管平滑筋細胞の膜電位は正常酸素分圧下においては、

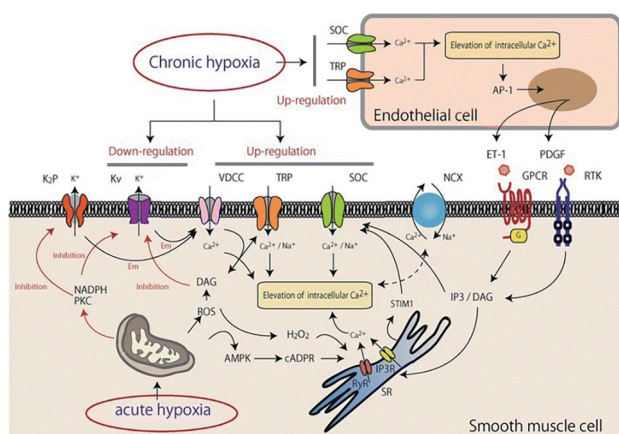


図1 低酸素症による肺動脈収縮と電位依存性カリウムチャネル。低酸素血症によって惹起される肺血管収縮の細胞内シグナル伝達と細胞内カルシウム濃度の上昇を示した。電位依存性カリウムチャネル (Kv), 特に Kv1.5はこの機序の重要な役割を担っている。

AMPK, AMP-activated kinase; cADPR, cyclic ADP ribose; DAG, diacylglycerol; Em, membrane potential; IP3R, Inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor; Kv, voltage-gated K⁺ channels; NCX, Na⁺ - Ca²⁺ exchanger; PKC, protein kinase C; ROS, reactive oxygen species; RyR, ryanodine receptor; SOC, store-operated channels; SR, sarcoplasmic reticulum; STIM1, stromal-interacting molecule 1; TRP, transient receptor potential channels; VDCC, voltage-dependent Ca²⁺ channels.

-50~-60mVで維持されており、カルシウムイオンの電位依存性カルシウムチャネル(voltage-dependent Ca²⁺ channel; VDCC)からの流入が抑制されている。カリウムチャネルの発現低下や活性の抑制は平滑筋細胞におけるカリウム電流低下をきたし、静止膜電位の上昇・脱分極をもたらす。これによってVDCCが活性化し、細胞内カルシウム濃度を上昇させて筋原性張力が発生し、血管平滑筋を収縮させることがシグナル伝達経路として確立している。このカルシウム増加は筋小胞体(sarcoplasmic reticulum)からのCa²⁺放出を促す(カルシウム誘発性カルシウム放出: Calcium-induced calcium release; CICR)作用にもつながる。膜電位を介した血管平滑筋細胞収縮の調節系においては、Large-conductance Ca²⁺ activated K⁺ channel (BKca)がフィードバック機構の要である¹⁰⁻¹²⁾。細胞内カルシウム濃度が上昇するほど、また脱分極するほどBKcaが活性化される特性はフィードバック機構に適している。BKcaが活性化することによって過分極がもたらされ、VDCCをはじめとする電位依存性チャネルの抑制を促すのである。Kvチャネルも脱分極により開放する性質があるため負のフィードバッ

クに大きく関与している⁸⁾。KvチャネルのなかでもKv1.5(KCNA5)は弾性動脈・筋性動脈よりも細小動脈に多く発現しており、急性期には低酸素によってKv1.5活性の抑制がもたらされ、カリウム電流低下、細胞膜の脱分極を介して平滑筋の収縮が起こる⁸⁾。低酸素状態により活性酸素(reactive oxygen species; ROS)増加、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NADPH)増加、スフィンゴミエリナーゼ活性化によるProtein kinase C(PKC)の活性化が起こる。これらのシグナルはすべて、急性期にはKv1.5活性を抑制する。さらに肺胞低酸素は肺血管収縮を引き起こすのみでなく、慢性的には肺小動脈におけるKv1.5の発現を抑制してリモデリングを促進する。Kv1.5の発現減少は肺高血圧の原因にかかわらず、共通の性質・特性として認められており、病態の増悪には非常に重要と考えられている¹³⁻¹⁵⁾。この原因は明らかにされていないが、多因子の関与が示唆され、今後の治療のターゲットとなり得る¹³⁻¹⁷⁾。多くの臓器において低酸素や虚血などで活性化されるATP-sensitive K⁺ channel(K_{ATP})については肺動脈における収縮とリモデリングやフィードバックへの関与の報告は少ない¹⁸⁻²¹⁾。特に細胞膜K_{ATP} channelは病態への関与において重要性に乏しいと考えられる¹⁸⁻²¹⁾。ミトコンドリアK_{ATP} channelに関しては肺動脈収縮やリモデリングへの影響を示唆する報告も散見されるが、病態増悪における役割はまだまだ明確には示されていない。

血管平滑筋細胞の可塑性とチャネル・スイッチング

平滑筋細胞は、病的あるいは特殊な条件下(肺高血圧・動脈硬化・培養など)において容易に分化型形質から脱分化型形質へと変化する。また、分化型形質を維持したまま細胞増殖性も認めるなど、特有の可塑性を示している。血管平滑筋細胞の形質転換(脱分化)が起点となり、脱分化型血管平滑筋細胞の増殖・遊走によって血管内中膜肥厚などが引き起こされ、血管壁リモデリングが増悪する。近年、血管平滑筋細胞の形質転換には種々のイオンチャネルの発現増加・減少が密接にかかわっていることが明らかにされつつある。平滑筋細胞が増殖停止し分化した状態では、興奮収縮連関に関与するVDCCやBKcaの発現が優位である。これらのチャネルは、前述のように細胞膜電位に依存して平滑筋細胞のカルシウム流入の重要な制御因子として働く。これに対して血管平

滑筋細胞に増殖刺激などが加わると、VDCCやBKcaの発現が急速に減少する。代わって、transient receptor potential channel (TRP) やIntermediate-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel (IKca; Kca3.1) の発現が増加することが明らかにされた(図2)²²⁾。分化型平滑筋細胞に発現しているVDCCおよびBKcaは膜電位に強く依存して活性化されるのに対して、TRPやIKcaは膜電位にほとんど影響されずに静止膜電位付近でも活性化して開口する特性を持っている。したがって増殖型刺激が加わり脱分化型(増殖型)に転じた血管平滑筋細胞では、IKcaの活性化による過分極作用によって細胞膜電位が過分極され、電位非依存的経路であるTRPを介した恒常的なカルシウム流入を駆動するための電位差が大きく保たれることとなるのである。TRPを介した細胞内カルシウム濃度の上昇はさらにIKcaを活性化させ、ポジティブ・フィードバックを示す。このような状態は、前述したNFAT/CREB/AP-1/NF-Bなどの細胞内カルシウム濃度依存性転写因子の活性化を起こすのに好都合である。NFATやNF-Bには、TRPやIKcaの発現を増加させる作用も認められ、さらにポジティブ・フィードバックを受けて拍車がかかることになる^{9, 13, 22)}。

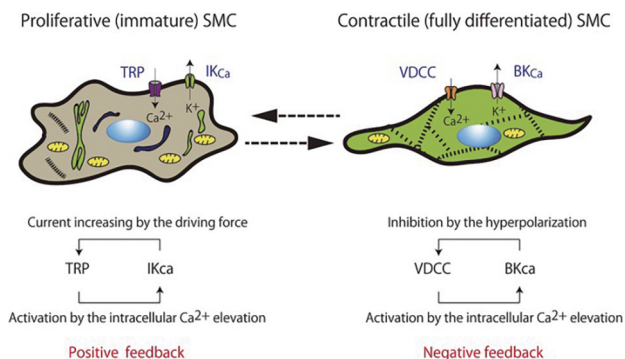


図2 血管平滑筋細胞の形質転換とイオンチャンネル
 血管平滑筋細胞には未熟な増殖型と分化した収縮型があり、形質転換を有する特有の可塑性がある。血管平滑筋細胞の形質転換・脱分化が起点となり、脱分化型血管平滑筋細胞の増殖・遊走によって血管内中膜壁肥厚などが引き起こされ、血管壁リモデリングが増悪する。血管平滑筋細胞の形質転換には種々のイオンチャンネルの発現増加・減少が密接にかかわっている。

BKca, large conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel; IKca, intermediate conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel; SMC, smooth muscle cell; TRP, transient receptor potential channels; VDCC, voltage-dependent Ca²⁺ channels.

平滑筋細胞の遊走とカリウムチャンネル

血管リモデリングの進展には、平滑筋細胞の増殖とともに遊走も大きな要因となる。細胞遊走の基本は、細胞の前方が伸展・突出し、後方が収縮・短縮することの繰り返しであり、細胞前方の容積増加と後方の容積減少が必要である。細胞容積の増減は特にカリウムチャンネルなどのイオンチャンネルやトランスポーターによって制御されており、さらに細胞骨格・アクチンフィラメントなどとも協同的に形成されている。まず細胞内前方のCl⁻/HCO₃⁻ exchanger (AE2), Na⁺/H⁺ exchanger (NHE)などが活性化され、塩類移動と浸透圧変化に伴う水分の細胞内流入が細胞容積膨張を惹起させる。細胞容積が膨らむことで細胞膜が伸展し、機械受容(伸展活性化)チャンネルが活性化され、細胞内にカルシウムが流入する。この細胞内カルシウム濃度の上昇が細胞後方に存在するIKcaを活性化し、カリウムが細胞外へ流出することに伴い、細胞後方が縮小することとなる(図3)。この繰

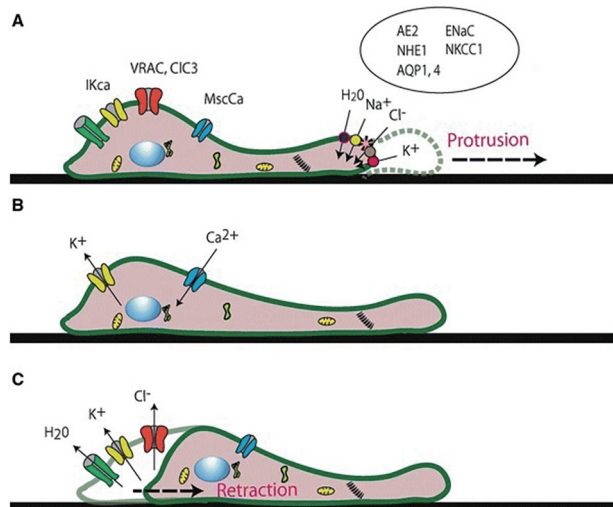


図3 細胞の遊走と細胞容積変化のメカニズム
 細胞遊走は細胞の前方が伸展・突出し、後方が収縮・短縮することの繰り返しである。これには、細胞前方の容積増加と後方の容積減少が必要である。細胞容積の増減は特にカリウムチャンネルなどのイオンチャンネルやトランスポーターによって制御されており、さらに細胞骨格・アクチンフィラメントなどとも協同的に形成されている。

AE2, Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger isoform 2; AQP 1, 4, aquaporin 1, 4; CIC3, CIC3 chloride channel; ENaC, epithelial Na⁺ channel; IKca, intermediate conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel; MScCa, mechanosensitive cation channel; NHE1, Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1; NKCC1, Na⁺/K⁺/2Cl⁻ cotransporter isoform 1; VRAC, volume-regulated anion channels.

り返しによって遊走が成立し、この作用においても脱分化した平滑筋細胞に多く発現する IKCa が重要な役割を果たしている^{9, 13, 22)}。

光干渉断層像 (Optical Coherence Tomography ; OCT) による肺動脈の観察

現在、肺動脈性肺高血圧症例の重症度や予後判定に関しては、肺動脈圧、肺血管抵抗や心係数などの血行動態指標の評価、BNP や尿酸などの血液検査、6分間歩行テスト、WHO 機能分類などの臨床所見などで評価されている。肺動脈の病理学的評価や重症度判定は困難であり、通常は用いられない。OCT は近年臨床で利用可能となっているカテーテルベースの血管内画像診断法である。波長1300nmの近赤外線光の干渉により組織を画像化し、動脈の内膜、中膜、外膜の三層構造の同定を可能にし、いわゆる optical biopsy (光学生検) とされるようになりリアルタイムで生体内の動脈組織性状をある程度同定できるデバイスとされている^{23, 24)}。解像度が10~20 μ mと高分解能の断層画像は、線維、脂質、石灰化成分などの動脈硬化性粥腫の構成成分などの組織診断を可能にするという特長がある。肺動脈性肺高血圧症の病変は血管壁の肥厚により内腔が狭窄・閉塞してくる収縮性病変と叢状病変、拡張性病変、血管炎などからなる複合病変に大別される。収縮性病変のうち、中膜壁厚増大は肺動脈圧上昇に対する初期の反応であり、可逆性である。内膜肥厚を伴わない中膜肥厚が唯一観察される孤立性中膜肥厚は、特に血管拡張薬の効果が期待されるため、ベニス国際会議以来、isolated medial hypertrophy として、また Heath-Edwards 分類でも I として、病理学的に分類されている。肺高血圧がある期間続くと、この中膜肥厚に続いて内膜の肥厚が起ってくる。おもに平滑筋細胞、筋線維芽細胞など細胞成分の増加によるものを細胞性内膜肥厚とよび、弾性線維、膠原線維、細胞外基質の増加を主とする線維成分の増生によるものを線維性内膜肥厚とよぶ。これらの状態では、血管拡張薬の効果が乏しく、急性血管反応が不良であると報告されている。

肺動脈性肺高血圧症・先天性心疾患における OCT 画像所見

心臓カテーテル検査を施行するのと同時に OCT 画像を撮像し、血行動態と比較検討した。PAH 症例群では、

正常対照群と比較して有意に肺動脈内中膜の肥厚が明瞭に認められた。また、左右短絡を伴う先天性心疾患症例においても肺動脈圧・肺血管抵抗の上昇や肺動脈コンプライアンスが低下に従って肺動脈内中膜厚が増大していることが確認された (図4)²⁴⁻²⁶⁾。

チアノーゼ性先天性心疾患における肺動脈OCT画像所見

将来的にフォンタン手術施行を施行する必要があるチアノーゼ性先天性心疾患症例においては、内中膜の肥厚は認められないものの、外膜に著しい vasa vasorum の増生を認めた (図5)。肺への血流は、肺動脈および大動脈からの気管支動脈の2つの経路で形成されている。肺血流量が低下し、低酸素血症が増悪すると、気管支動脈、体肺側副血管からの血流量が増加することが示されている。気管支動脈、体肺側副血管からの血流量増加は肺動脈の vasa vasorum の増加と関連している可能性がある。血管外膜と vasa vasorum は線維芽細胞、筋線維芽細胞、前駆細胞など血管構造に病理学的な変化を与えるさまざまな細胞を供給する役割を果たす。つまり、vasa vasorum の増生は白血球や線維芽細胞・前駆細胞を遊走する導管のような役割を増強して血管リモデリングに寄与している可能性が考えられる^{27, 28)}。

ま と め

本総説ではカリウムチャンネルがさまざまな場面において肺高血圧症に関与していることを示した。肺血管収縮およびリモデリングへのカリウムチャンネルの役割を解明することで肺動脈性肺高血圧症に対する新たな治療戦略が確立されるものと期待される。OCT による肺動脈性肺高血圧症の血管病変観察は重症度評価、急性血管反応性試験の予測、治療戦略、予後判定などを検討することに有用であると考えられた。今後、肺動脈の OCT 所見に関する研究が進み、本疾患および他疾患における肺動脈病変の評価が詳細に得られることが期待される。

文 献

- 1) Hayabuchi, Y., Ono, A., Homma, Y., Kagami, S.: Analysis of right ventricular myocardial stiffness and relaxation components in children and adolescents with pulmonary arterial hypertension. J Am

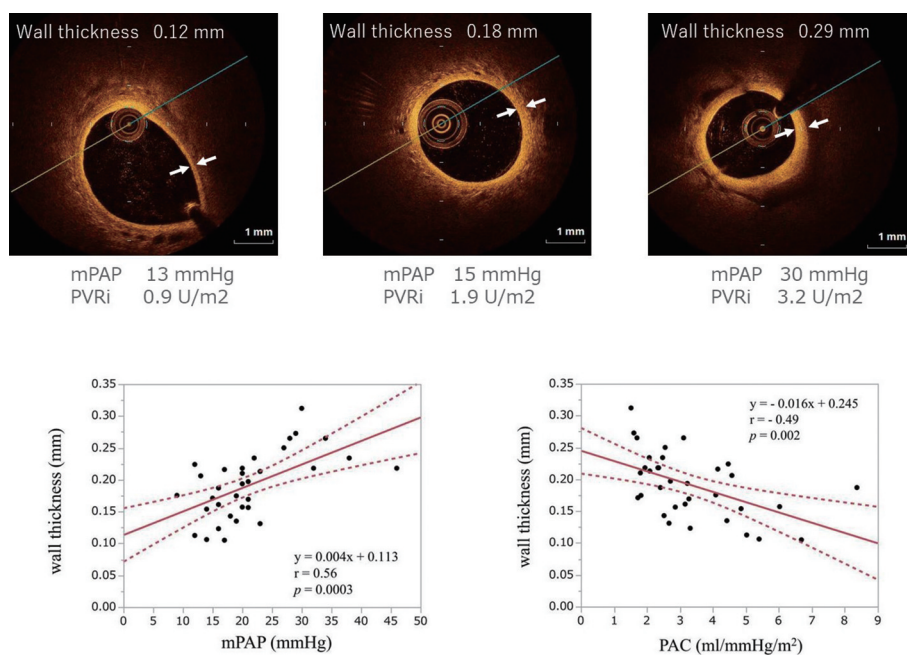


図4 肺高血圧の重症度と OCT から得られる肺動脈内中膜壁厚
OCT 画像から得られた肺動脈血管壁を示す。肺高血圧の重症度と内中膜壁厚には相関が認められる。

mPAP, mean pulmonary arterial pressure ; PAC, pulmonary arterial compliance ; PVRI, pulmonary vascular resistance index

Heart Assoc., 7(9) : e008670, 2018

2) Hayabuchi, Y., Ono, A., Homma, Y., Kagami, S.: Pulmonary annular motion velocity reflects right ventricular outflow tract function in children with surgically repaired congenital heart disease. Heart Vessels. 2018 Mar., 33(3) : 316-326, 2018

3) Hayabuchi, Y.: Right ventricular myocardial stiffness and relaxation components by kinematic model-based analysis. J Med Invest., 67(1, 2) : 11-20, 2020

4) Hayabuchi, Y., Homma, Y., Kagami, S.: A novel index equivalent to the myocardial performance index for right ventricular functional assessment in children and adolescent patients. Sci Rep., 9(1) : 19975, 2019

5) Hayabuchi, Y., Homma, Y., Kagami, S.: Right ventricular myocardial stiffness and relaxation components by kinematic model-based transtricuspid flow analysis in children and adolescents with pulmonary arterial hypertension. Ultrasound Med Biol., 45(8) : 1999-2009, 2019

6) Hayabuchi, Y., Ono, A., Kagami, S.: Pulmonary annu-

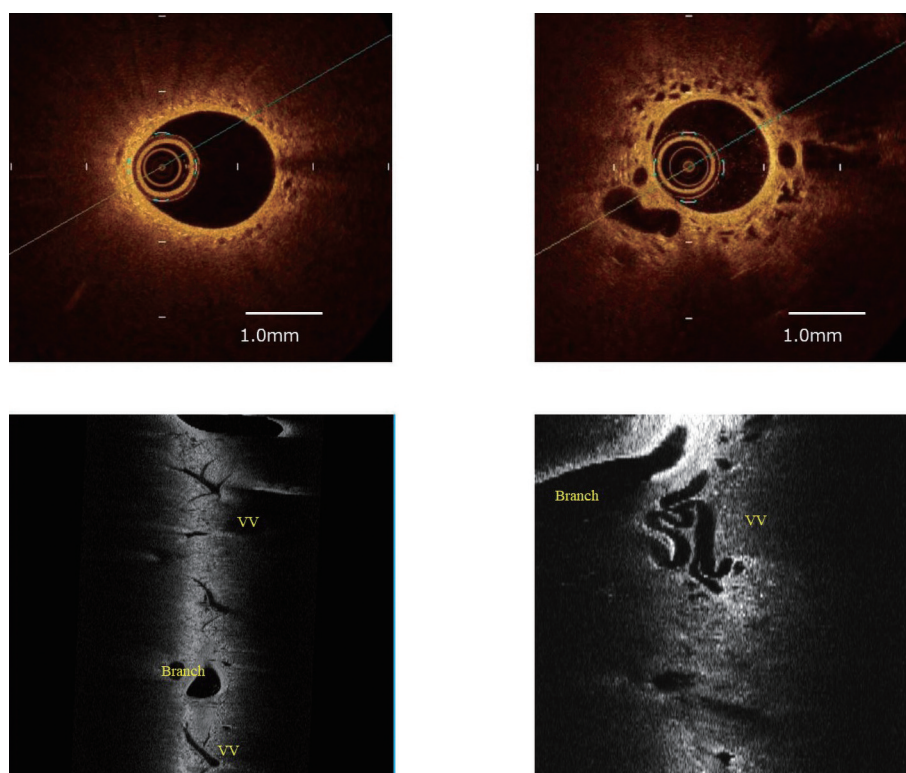
lar motion velocity assessed using Doppler tissue imaging-Novel echocardiographic evaluation of right ventricular outflow tract function. Circ J., 80(1) : 168-76, 2016

7) Hayabuchi, Y., Sakata, M., Ohnishi, T., Kagami, S.: A novel bilayer approach to ventricular septal deformation analysis by speckle tracking imaging in children with right ventricular overload. J Am Soc Echocardiogr., 24(11) : 1205-12, 2011

8) Hayabuchi, Y., Standen, N. B., Davies, N. W.: Angiotensin II inhibits and alters kinetics of voltage-gated K(+) channels of rat arterial smooth muscle. Am J Physiol Heart Circ Physiol., 281(6) : H2480-9, 2001

9) Hayabuchi, Y.: The action of smooth muscle cell potassium channels in the pathology of pulmonary arterial hypertension. Pediatr Cardiol., 38(1) : 1-14, 2019

10) Hayabuchi, Y., Nakaya, Y., Matsuoka, S., Kuroda, Y.: Hydrogen peroxide-induced vascular relaxation in porcine coronary arteries is mediated by Ca²⁺-



正常対象児

チアノーゼ性先天性心疾患児

図5 正常対象児とチアノーゼ性先天性心疾患児における Vasa vasorum の発達
 正常対象児と比較して、低酸素血症を有する症例では、Vasa vasorum の顕著な増生が観察された。上段は、Cross-sectional view であり、下段は血管壁の Longitudinal view である。

VV, vasa vasorum ; branch, vascular branch

- activated K⁺ channels. *Heart Vessels.*, **13**(1) : 9-17, 1998
- 11) Hayabuchi, Y., Nakaya, Y., Matsuoka, S., Kuroda, Y. : Endothelium-derived hyperpolarizing factor activates Ca²⁺-activated K⁺ channels in porcine coronary artery smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol.*, **32**(4) : 642-9, 1998
- 12) Hayabuchi, Y., Nakaya, Y., Matsuoka, S., Kuroda, Y. : Effect of acidosis on Ca²⁺-activated K⁺ channels in cultured porcine coronary artery smooth muscle cells. *Pflugers Arch.*, **436**(4) : 509-14, 1998
- 13) 早渕康信 : 肺高血圧症の病態と新規治療をカリウムチャネル制御から探る. *日本小児循環器学会雑誌*, **32**(3) : 189-198, 2016
- 14) 早渕康信 : 特発性・遺伝性肺動脈性肺高血圧症. *小児内科2018年50巻増刊号 小児疾患の診断治療基準*
- 小児内科・小児外科編集委員会編, 第5版, 東京医学社, 東京, 2018, pp. 576-577
- 15) 早渕康信 : 肺高血圧症 - 主に肺動脈性肺高血圧症について - . *小児疾患診療のための病態生理 1*, 小児内科・小児外科編集委員会共編, 改訂第5版, 東京医学社, 東京, 2014, pp. 347-352
- 16) 早渕康信 : 血管拡張薬. *小児・成育循環器学* 日本小児循環器学会編集, 診断と治療社, 東京, 2018, pp. 79-83
- 17) 早渕康信 : 一酸化窒素吸入療法とPhosphodiesterase-5阻害薬による肺高血圧および心不全治療の可能性. *日本小児循環器学会雑誌*, **30**(1) : 36-38, 2014
- 18) Hayabuchi, Y., Willars, G. B., Standen, N. B., Davies, N. W. : Insulin-like growth factor- I inhibits rat arterial K(ATP) channels through pI 3-kinase. *Biochem Biophys Res Commun.*, **374**(4) : 742-6, 2008

- 19) Hayabuchi, Y., Dart, C., Standen, N. B. : Evidence for involvement of A-kinase anchoring protein in activation of rat arterial K(ATP) channels by protein kinase A. *J Physiol.*, **536** : 421-7, 2001
- 20) Hayabuchi, Y., Davies, N. W., Standen, N. B. : Angiotensin II inhibits rat arterial KATP channels by inhibiting steady-state protein kinase A activity and activating protein kinase C. *J Physiol.*, **530** : 193-205, 2001
- 21) Sampson, L. J., Hayabuchi, Y., Standen, N. B., Dart, C. : Caveolae localize protein kinase A signaling to arterial ATP-sensitive potassium channels. *Circ Res.*, **95**(10) : 1012-8, 2004
- 22) Hayabuchi, Y., Nakaya, Y., Yasui, S., Mawatari, K., *et al.* : Angiotensin II activates intermediate-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels in arterial smooth muscle cells. *J Mol Cell Cardiol.*, **41** (6) : 972-9, 2006
- 23) Hayabuchi, Y., Sakata, M., Kagami, S. : Optical coherence tomography can visualize the pulmonary artery in Williams-Beuren syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.*, **16**(9) : 967, 2015
- 24) Homma, Y., Hayabuchi, Y., Ono, A., Kagami, S. : Pulmonary artery wall thickness assessed by optical coherence tomography correlates with pulmonary hemodynamics in children with congenital heart disease. *Circ J.* 2018 Aug 24, **82**(9) : 2350-2357, 2018
- 25) Hayabuchi, Y., Ono, A., Homma, Y., Kagami, S. : Assessment of pulmonary arterial compliance evaluated using harmonic oscillator kinematics. *Pulm Circ.*, **7**(3) : 666-673, 2017
- 26) Hayabuchi, Y., Ono, A., Homma, Y., Kagami, S. : Noninvasive assessment of pulmonary arterial capacitance by pulmonary annular motion velocity in children with ventricular septal defect. *Cardiovasc Ultrasound.*, **14**(1) : 38, 2016
- 27) Hayabuchi, Y., Homma, Y., Kagami, S. : Optical coherence tomography for observing development of pulmonary arterial vasa vasorum after bidirectional cavopulmonary connection in children. *PLoS One* **8**, **14**(4) : e0215146, 2019
- 28) Hayabuchi, Y., Homma, Y., Kagami, S. : Three-dimensional imaging of pulmonary arterial vasa vasorum using optical coherence tomography in patients after bidirectional Glenn and Fontan procedures. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.*, jeaa098 : May 15, 2020

*Pathophysiology and treatment of pulmonary circulation disorder and right heart failure
–Paradigm shift in childhood heart disease–*

Yasunobu Hayabuchi, MD., PhD.

Department of Pediatrics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Potassium channels play diverse roles in regulating the behavior of pulmonary artery smooth muscle cells. The discovery of KCNK3 (TASK1) as a new predisposing gene for pulmonary arterial hypertension (PAH) led to an update in the Nice Classification regarding the genetic origin of PAH. Decreased current via KCNA5 (Kv1.5) plays a key role in determining pulmonary arterial tone and vascular remodeling. The transformation of smooth muscle cells causes ion channel switching, such as the loss of BKca (Kca1.1) and the gain of IKca (Kca3.1), in immature proliferative smooth muscle cells and also induces cell migration, proliferation, and apoptosis resistance.

We propose OCT as a useful tool in diagnosing pulmonary artery hypertension and may provide helpful information for the pulmonary arterial remodeling process, severity, therapeutic strategy, and prognosis in congenital heart disease.

Key words : pulmonary artery, potassium channel, pulmonary hypertension, optical coherence tomography, vasa vasorum