

特集 肺高血圧症の展開 2014

Topics 1

肺血管反応

守尾 嘉晃^a/ 星川 康^b

要旨：肺循環は、胎児循環から出生直後に著しい変化を呈し、低酸素性肺血管収縮という体循環とは全く異なる特性を有する。その詳細はいまだ不明であるが、低酸素性肺血管収縮の機序は多様とされている。代表的なものとして血管平滑筋の細胞内カルシウム濃度上昇とカルシウム感受性亢進に依存する経路が考えられている。現在選択可能な肺高血圧症の治療標的として3系統に大別されるプロスタサイクリン系列、エンドセリン系列、一酸化窒素系列の血管作動メディエーターは、それぞれにさまざまな作用を肺循環にもたらす。本稿では、肺循環の特徴的な血管反応について概説する。

キーワード：低酸素性肺血管収縮、一酸化窒素、プロスタサイクリン、
エンドセリン
Hypoxic pulmonary vasoconstriction, Nitric oxide,
Prostacyclin, Endothelin

連絡先

守尾 嘉晃

〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1

^a 順天堂大学医学部呼吸器内科

(E-mail: ymorio@juntendo.ac.jp)

星川 康

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1

^b 東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野

(E-mail: hoshikawa@idac.tohoku.ac.jp)

はじめに

肺の血管は、栄養血管の気管支動脈と機能血管の肺動脈で構成され、気管支動脈血の60%は肺静脈を介して還流する特殊な循環形態を呈する。気管支動脈は体循環系で、肺動脈は体循環系と異なる特徴を有する肺循環系の血管である。体循環と異なりすべての循環血が肺という単一臓器を環流し、細菌や血栓などの微小異物を毛細血管で濾過する体静脈フィルターとして機能するほか、低圧系である肺循環は、低酸素曝露で血管収縮を起こす。その詳細はいまだ不明であるが、低酸素性肺血管収縮の機序は多様と考えられている。現在選択可能な肺高血圧症の治療標的として3系統に大別されるプロスタサイクリン [prostacyclin: プロスタグランジン I₂ (prostaglandin I₂: PGI₂)] 系列, エンドセリン (endothelin: ET) 系列, 一酸化窒素 (nitric oxide: NO) 系列の血管作動メデイエーターは、それぞれさまざまな作用を肺循環にもたらす。

胎児循環から肺循環

出生直後、肺循環は胎児循環からの著しい変化を呈する。胎児の肺循環は、大動脈と肺動脈の短絡路である動脈管の開存のためほとんど環流していない。しかし出生直後に動脈血酸素分圧が上昇するとともに、動脈管が閉塞し肺循環の環流が起こる。胎児循環で虚脱していた肺循環は、環流発生後に強い血管抵抗の上昇を示すが、ただちに急速な血管抵抗の低下を呈する。出生直後の肺血管抵抗低下の機序として、肺動脈の酸素分圧上昇に伴うカルシウム感受性カリウムチャンネルの活性化¹⁾や、肺発育における肺胞化に関与する NO と血管内皮成長因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) の互恵的作用²⁾を介した血管弛緩が考えられている。

低酸素性肺血管収縮

低酸素性肺血管収縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction: HPV) は、肺循環に特有な生理学的反応である。低酸素状態でも酸素を末梢組織まで供給するための生体反応として、体循環系血管は拡張反応を起こすのに

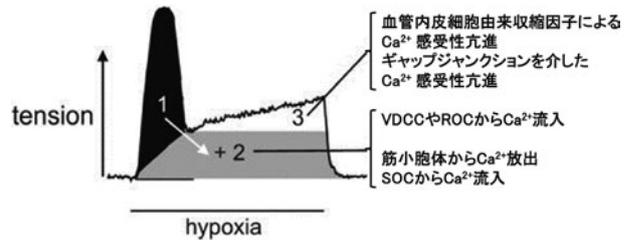


図1 低酸素性肺血管収縮の過程。HPVの血管反応は2相性で、初期一過性の強収縮と続発する遷延収縮で構成される。VDCC: voltage-dependent calcium channel, ROC: receptor-operated calcium channel, SOC: store-operated calcium channel. (Evansら⁴⁾より改変)

対し、肺血管は収縮する。HPVの存在は1890年代から知られており、低酸素状態における肺の酸素化能を保護する方向に働くとされる。肺泡酸素分圧の低下により区域に流入する肺血管の収縮をきたし、同部の血流が低下する。無効(低酸素)換気区域の血流を抑え換気血流比不均衡を是正し、有効換気区域の血流を温存することにより、肺全体としての酸素化能を保持する反応と考えられている³⁾。

急性低酸素曝露で起こるHPVの機序は、そのいくつかが解明されているが、詳細な部分には依然として不明な点が多い。代表的な機序として血管平滑筋の細胞内カルシウム濃度上昇とカルシウム感受性充進に依存する経路が考えられている。HPVの血管反応は2相性で、初期一過性の強収縮と続発する遷延収縮で構成される。細胞内カルシウム濃度上昇がすべての収縮に、カルシウム感受性充進は遷延収縮に関与すると推測されている(図1)⁴⁾。

血管平滑筋細胞内カルシウム濃度上昇は、細胞外カルシウム流入と細胞内カルシウム放出によって起こる。恒常状態で細胞膜電位を調整している膜電位依存型カリウムチャンネル(voltage-dependent potassium channel: Kv)が、低酸素曝露によって活性低下すると細胞膜に脱分極が起こる。脱分極によって細胞膜が低電位になると膜電位依存型カルシウムチャンネル(voltage-dependent calcium channel: VDCC)が活性化して開口し、細胞外カルシウムの流入が起こる。また低酸素曝露により血管収縮因子が産生され、その受容体に結合することにより活性化して開口する受容体作動型カルシウムチャンネル(receptor-operated calcium channel: ROC)を

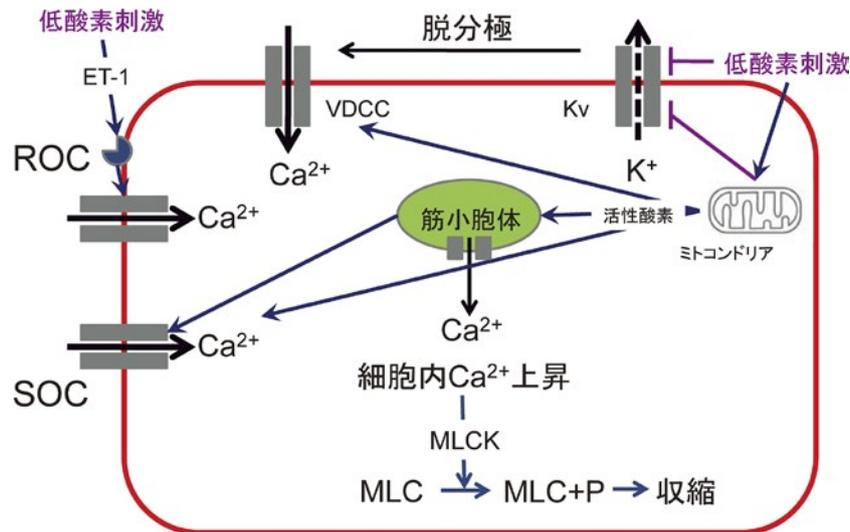


図2 低酸素曝露における肺血管平滑筋細胞の Ca^{2+} 、 K^{+} チャンネル、筋小胞体。低酸素曝露でさまざまなカルシウムチャンネルを介した細胞外カルシウムの流入と筋小胞体からカルシウム放出で細胞内カルシウム濃度が上昇する。細胞内カルシウム濃度上昇によって活性化したミオシン軽鎖キナーゼ (myosin light-chain kinase: MLCK) がミオシン軽鎖 (MLC) をリン酸化 (phosphorylation: P) することによって、血管平滑筋が収縮し HPV が起こる。VDCC: voltage-dependent calcium channel, Kv: voltage-dependent potassium channel, ET-1: エンドセリン-1, ROC: receptor-operated calcium channel, SOC: store-operated calcium channel.
(Weir ら⁶⁾より改変)

介した細胞外カルシウムの流入も HPV に寄与する⁵⁾。細胞内カルシウム放出は、細胞内器官の筋小胞体からなされる。低酸素曝露下のミトコンドリア由来活性酸素や他のシグナル刺激により、筋小胞体がカルシウムを放出する。また放出により筋小胞体のカルシウム貯蔵が枯渇すると、活性化して開口する貯蔵器作動型カルシウムチャンネル (store-operated calcium channel: SOC) を介した細胞外カルシウムの流入も惹起される。一方でミトコンドリア由来の活性酸素やシグナルは、Kv を抑制し VDCC と SOC を活性化して細胞内カルシウム濃度上昇を促す。細胞内カルシウム濃度上昇によって活性化したミオシン軽鎖キナーゼ (myosin light-chain kinase: MLCK) がミオシン軽鎖 (MLC) をリン酸化することによって、血管平滑筋が収縮し HPV が起こる (図2)⁶⁾。

カルシウム感受性亢進の機序としては、細胞内カルシウム濃度非依存性に Rho キナーゼを介した経路が考えられている。低酸素曝露により産生された血管収縮因子が G 蛋白質共役型受容体に結合すると、不活性型 RhoA-GDP が活性型 RhoA-GTP へ変換され、活性型

RhoA-GTP が Rho キナーゼを活性化する。Rho キナーゼがミオシン軽鎖ホスファターゼ (myosin light-chain phosphatase: MLCP) をリン酸化することによって、MLCP が不活性となる。MLCP の不活性化で MLC の脱リン酸化が失われ、相対的に MLC のリン酸化が優位となり血管平滑筋が収縮する (図3)⁷⁾。

Rho キナーゼ阻害薬は、ラットの肺血管リングと摘出灌流肺の HPV における遷延収縮を抑制する。一方、血管内皮細胞を除去した肺血管リングでは HPV の遷延収縮が消失する。これらより、HPV の遷延収縮は血管内皮細胞依存性で、血管内皮細胞由来の血管収縮因子によって活性化した Rho キナーゼを介した経路が、HPV の遷延収縮に寄与する可能性が考えられている⁸⁾。また、ギャップジャンクションがこの遷延収縮に関与する可能性が示唆されている。ラットに対するギャップジャンクション阻害薬投与は、初期一過性の強収縮に効果を示さず、続発する遷延収縮を抑制する。また HPV の過程で Rho キナーゼによって招来される MLCP のリン酸化が、ギャップジャンクション阻害薬によって抑制される。こ

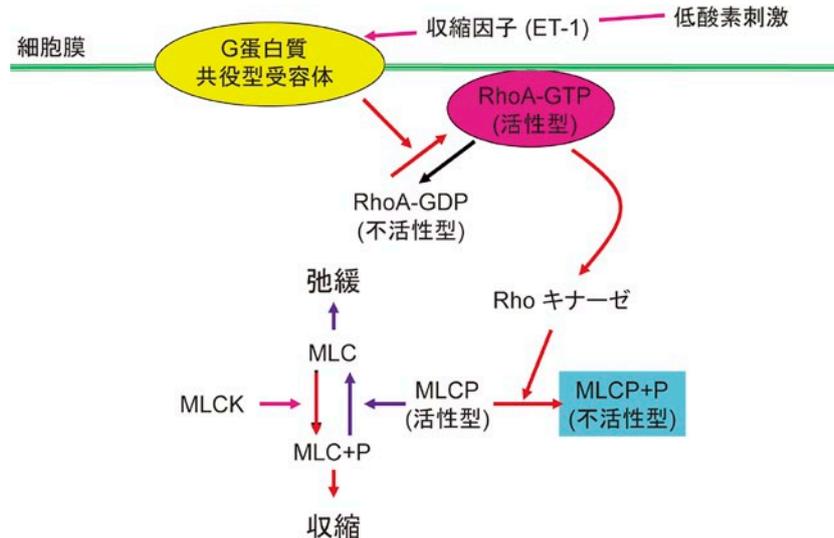


図3 低酸素曝露における血管平滑筋細胞のカルシウム感受性亢進の機序. Rho キナーゼによるミオシン軽鎖ホスファターゼ (myosin light-chain phosphatase : MLCP) の不活性化でミオシン軽鎖 (MLC) の脱リン酸化が失われ, 相対的に MLC のリン酸化 (phosphorylation : P) が優位となり, 細胞内カルシウム濃度に依存せずに血管平滑筋が収縮する. ET-1 : エンドセリン-1, MLCK : myosin light-chain kinase. (Loirand ら⁷⁾より改変).

れらより, HPV における Rho キナーゼを介する経路と遷延収縮にギャップジャンクションが寄与する可能性が示唆されている⁹⁾.

肺循環の血管作動メディエーター

恒常状態での血管トーンや血管構造は, 血管収縮・増殖因子と弛緩因子の均衡によって制御されている. 肺循環では, 収縮・増殖因子の代表的なものとして ET, セロトニン, トロンボキサン A₂ (thromboxane A₂ : TXA₂), 弛緩因子の代表として NO と PGL₂ がある. 肺高血圧症の病因の一つとして, 血管内皮細胞機能障害によるこれらの血管作動メディエーターの病的不均衡の存在があげられる. この血管作動メディエーターの病的不均衡によって, 肺血管床では過剰収縮と拡張障害を特徴とする異常な血管反応がみられる. また拡張障害の機序として, ホスホジエステラーゼ (phosphodiesterase : PDE) の過剰発現または過剰活性による NO および PGL₂ 経路の障害が考えられている.

1. プロスタサイクリン

PGL₂ は, 強力な血小板凝集抑制作用と血管拡張作用

を有する生理活性物質である. 血管内皮細胞から産生され, 動脈平滑筋, 心臓, 血小板, 好中球, 腎臓, 胸腺髓質 (T 細胞) などに存在する PGL₂ 受容体に結合し, アデニル酸シクラーゼを介する細胞内 cAMP 産生を促進することにより, 心血管系での血管拡張, 血小板凝集抑制, 血管平滑筋細胞増殖抑制などさまざまな作用を發揮する.

肺動脈の PGL₂ 産生は体循環系血管より豊富であり, 肺は PGL₂ の最も重要な標的臓器と考えられている. PGL₂ は他のプロスタグランジンに比し強力な肺血管拡張作用を有する. 麻酔下のイヌの HPV による肺血管抵抗上昇に, プロスタグランジン E₂ が効果を示さないのに対し, PGL₂ は肺血管抵抗を減少させる¹⁰⁾. また, 覚醒しているヒツジにおけるトロンピンによる平均肺動脈圧上昇, 肺血管抵抗上昇, 血小板凝集に対して PGL₂ は抑制効果を示す¹¹⁾. この検証で, PGL₂ は肺毛細血管圧上昇を抑えることによってトロンピンによる肺リンパ流増加を抑制することも確認されている. 一方, PGL₂ 誘導体として開発されたベラプロスト (beraprost sodium : BPS) も, PGL₂ と同様 PGL₂ 受容体に結合し細胞内 cAMP 産生を促進する. BPS は, 内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) の遺伝子転写の活性化, mRNA の安定化, NO 産生の亢進を

もたらし、虚血再灌流肺障害における TXA₂ 過剰発現、肺血管抵抗上昇、血管透過性亢進を抑制することが報告されている¹²⁾。

2. エンドセリン

ET は、21 個のアミノ酸からなる、血管内皮細胞由来の強力な血管収縮因子である。血管内皮細胞のほか白血球、マクロファージ、血管平滑筋細胞、心筋細胞、メサンギウム細胞から分泌され、ET-1、ET-2、ET-3 の3つのアイソフォームが存在する。特に、ET-1 は主に血管内皮細胞から産生され心血管系に強力な作用をもつ。

ET 受容体は、ETA 受容体と ETB 受容体の2種類が明らかにされている。ET の3つのアイソフォームはいずれも2種類の ET 受容体に結合するが、ET-1 と ETA 受容体の親和性が ET-2 または ET-3 に比し最も強く、一方 ETB 受容体への親和性は3つのアイソフォーム間で差がないとされている。ET-1/ET 受容体経路は、ホスホリパーゼ C の活性化、細胞内イノシトール 1,4,5-三リン酸とジアシルグリセロールの産生増加、細胞内カルシウム濃度上昇を介してさまざまな作用を起こす。ET-1 は、ETA 受容体を介して血管収縮と血管平滑筋細胞増殖をきたし、ETB 受容体を介して NO と PGI₂ の合成促進、血管内皮細胞のアポトーシス抑制、ET 転換酵素の抑制をきたす。さらに、血管平滑筋細胞からのサイトカインおよび成長因子産生とそれらの作用増強効果、線維芽細胞の増殖とコラーゲン合成促進作用をもつ。

肺はエンドセリン代謝において重要な役割を担う。肺における ET-1 発現は他の主要臓器の5倍以上あり、循環する ET-1 は肺を通過する過程で ETB 受容体を介して大半が消失すると考えられている。ET 受容体の分布は、ETA 受容体が肺動脈～細動脈平滑筋細胞であるのに対し、ETB 受容体は血管内皮細胞と血管平滑筋細胞の両者にみられる。

ラットの摘出灌流肺における HPV による前収縮に対して、ET-1 は pmol 範囲の投与量で灌流圧低下を、nmol 以上の投与量で灌流圧上昇を招来する¹³⁾。この事実から ET-1 に対する肺血管反応は用量依存性に2相性で、pmol 範囲では拡張作用を、nmol 以上では持続する収縮作用を起こすと考えられる。また、HPV の機序に ET-1 が関わる可能性も示唆されている。ラット摘出灌流肺の HPV に対して、ETA 受容体拮抗薬は効果を示さず、ETB 受容体拮抗薬は抑制効果を示したことから、ET-1 は ETB 受容体を介して HPV に寄与すると考えられる¹⁴⁾。

また、低酸素性肺高血圧ラットの摘出灌流肺における

KCl による濃度依存性血管収縮反応の比較実験から、低酸素性肺高血圧肺では ET-1 や Rho キナーゼを介する機序により異常血管収縮が招来されていることが明らかにされている¹⁵⁾。

以上のように、肺循環における ET-1 の代表的な作用は、用量依存的な2相性の肺血管反応、HPV への寄与、肺高血圧肺における異常血管収縮である。

3. 一酸化窒素とホスホジエステラーゼ-5 阻害薬

無色無臭の気体である NO は、内皮細胞由来弛緩因子 (endothelium-derived relaxing factor : EDRF) と確認されて以来、さまざまな生理作用が明らかにされてきた。NO は、生体内では NOS が担う L-アルギニンの酸化反応で生成され、ヘム蛋白である可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化して、細胞内伝達物質である環状ヌクレオチド、cGMP を生成することによってさまざまな生理作用を発揮する。血管系の構造や動態の維持に重要な役割を担う一方で、肺の発育への関与も示唆されている。また、血管内皮細胞機能そのものを維持し、虚血再灌流肺障害において、好中球や単球の血管内皮への接着・停滞と活性酸素産生を抑制して肺組織を保護すると考えられている。

PDE は、生体内に広く分布し、環状ヌクレオチドリン酸を加水分解する酵素で、現在少なくとも11種類のアイソザイムに分類され、それぞれの局在や機能に組織特異性があることが明らかにされている。PDE-5 は、肺に豊富に局在し主に血管平滑筋細胞に強発現している。NO によって活性化した可溶性グアニル酸シクラーゼは GTP から cGMP を生成し、cGMP は血管平滑筋細胞を弛緩させ血管拡張作用をもたらす一方、PDE-5 は cGMP を速やかに 5'-GMP へ加水分解することによって血管拡張作用を阻害する。

肺高血圧症では NO 経路の障害が病態悪化の一因と考えられているが、その一つの機序として PDE-5 の過剰発現が示唆されている。低酸素性肺高血圧ラットの肺血管リングでは、近位肺動脈のアセチルコリンや NO ドナーに対する用量依存性の血管拡張反応が減弱しているが、この血管拡張障害は PDE-5 阻害薬によって改善する¹⁶⁾。

臨床応用されている PDE-5 阻害薬シルデナフィルは、PDE-5 に対する特異的な選択性と阻害効果が示されており、血漿中 cGMP の増加を介してヒトの HPV を抑制することが示されている¹⁷⁾。

以上のように、NO は肺の発育や血管構造の恒常性を

維持し, 組織障害からの防御において重要な役割を担う。肺血管平滑筋細胞に豊富に存在する PDE-5 は, 低酸素環境下で活性化し NO-cGMP 経路を阻害することにより肺血管拡張反応を抑制する。PDE-5 阻害薬は, eNOS-NO-cGMP 経路を保護することにより肺高血圧肺の血行動態の改善をもたらすと考えられる。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Reeve HL, et al. A maturational shift in pulmonary K⁺ channels, from Ca²⁺ sensitive to voltage dependent. *Am J Physiol* 1998; 275: L1019-25.
- 2) Han RN, et al. Defective lung vascular development and fatal respiratory distress in endothelial NO synthase-deficient mice: a model of alveolar capillary dysplasia? *Circ Res* 2004; 94: 1115-23.
- 3) Weir EK, et al. Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med* 2005; 353: 2042-55.
- 4) Evans AM, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: mechanisms of oxygen-sensing. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 13-20.
- 5) Morio Y, et al. Ca²⁺ release from ryanodine-sensitive store contributes to mechanism of hypoxic vasoconstriction in rat lungs. *J Appl Physiol* 2002; 92: 527-34.
- 6) Weir EK, et al. Role of ion channels in acute and chronic responses of the pulmonary vasculature to hypoxia. *Cardiovasc Res* 2006; 71: 630-41.
- 7) Loirand G, et al. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Circ Res* 2006; 98: 322-34.
- 8) Robertson TP, et al. Ca²⁺ sensitization during sustained hypoxic pulmonary vasoconstriction is endothelium dependent. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284: L1121-6.
- 9) Kizub IV, et al. Gap junctions support the sustained phase of hypoxic pulmonary vasoconstriction by facilitating calcium sensitization. *Cardiovasc Res* 2013; 99: 404-11.
- 10) Gerber JG, et al. Moderation of hypoxic vasoconstriction by infused arachidonic acid: role of PGI₂. *J Appl Physiol* 1980; 49: 107-12.
- 11) Perlman MB, et al. Effect of prostacyclin on pulmonary vascular response to thrombin in awake sheep. *J Appl Physiol* 1986; 60: 546-53.
- 12) Jiang XW, et al. Effects of low-dose Beraprost sodium, a stable prostaglandin I₂ analogue, on reperfusion injury to rabbit lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1669-75.
- 13) Hasunuma K, et al. Endothelin-1 causes pulmonary vasodilation in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1990; 259: H48-54.
- 14) Sato K, et al. Mechanism of hypoxic pulmonary vasoconstriction involves ET_A receptor-mediated inhibition of K_{ATP} channel. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278: L434-42.
- 15) Homma N, et al. Endothelin-1 and serotonin are involved in activation of RhoA/Rho kinase signaling in the chronically hypoxic hypertensive rat pulmonary circulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 697-702.
- 16) Oka M. Phosphodiesterase 5 inhibition restores impaired ACh relaxation in hypertensive conduit pulmonary arteries. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280: L432-5.
- 17) Zhao L, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 424-8.

Abstract**Vascular response of pulmonary circulation**

Yoshiteru Morio^a and Yasushi Hoshikawa^b

^aDivision of Respiratory Medicine, Juntendo University School of Medicine

^bDepartment of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging, and Cancer, Tohoku University

Pulmonary circulation has peculiar characteristics. They demonstrate a remarkable alteration from fetal circulation at birth and also vasoconstriction under hypoxic exposure that are quite different from systemic circulation. The mechanism of hypoxic pulmonary vasoconstriction reveals multiple pathogenesis, although it remains to be elucidated. Each of the vascular mediators of three major pathways, such as prostacyclin-, endothelin-, and nitric-oxide-dependent pathways that correspond to current therapeutic targets for pulmonary arterial hypertension, causes various effects on pulmonary circulation. This article reviews the specific vascular responses of pulmonary circulation.