

# トロンビン受容体の阻害により肺高血圧症の病態改善に成功 ～肺循環系に特異的に作用し、新たな作用機序を有する肺高血圧治療薬の可能性～

医学部自律機能生理学 教授 平野 勝也

一般に高血圧という場合は、全身をめぐる血管系である体循環系の血圧が上昇する病気を指します。これに対して、肺高血圧症とは、右心室から出て肺を循環し、ガス交換を行う肺循環系の血圧が上昇する病気です。肺動脈圧を測定するためにはカテーテル検査を必要としますが、安静時平均肺動脈圧が 25 mmHg を越えると肺高血圧症と診断されます。この病気の成り立ちには、血管の収縮や肥厚病変による肺動脈の閉塞が重要な役割を果たします。

一方、動脈硬化も含めて様々な血管の病気には、血管に対する血液凝固系の作用が重要な役割を果たすことが知られています。肺高血圧症の患者さんの肺動脈の中にも血栓を高い頻度で観察でき、肺高血圧の発症や進展に凝固系が関わっていることが想像されます。

1991 年、米国の研究チームにより凝固因子であるトロンビンに対する受容体が発見され、凝固系がどのようにして血管に作用するかを理解が大きく進展しました。この受容体には、血管収縮作用や肥厚病変形成作用があることが明らかにされています。私どもも長年にわたりこの受容体の生理機能や病気との関わりについて研究を重ねてきました。その中で、2010 年に肺動脈は体循環系と比べてトロンビンに対する反応性が高いことを見出しました。

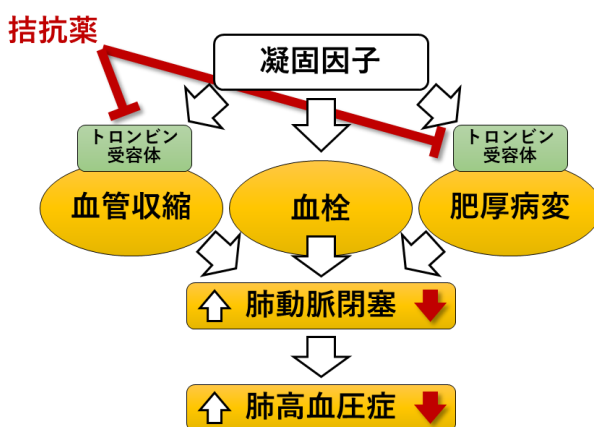
肺循環系の特性に関する私どもの独自の知見、トロンビン受容体による血管収縮および肥厚病変形成作用、さらに、肺高血圧症に認められる血栓形成の所見を考え合わせると、凝固系は血栓形成を引き起こすだけではなく、受容体を介して血管収縮や肥厚病変を引き起こし、肺高血圧症の発症や進展に関わると考えられます。私どもは、トロンビン受容体を阻害することによって肺高血圧症の病態を改善できるのではないかと仮説を立てました（下図）。

この度論文発表した研究は、肺高血圧症の動物モデルを用いてこの仮説を証明したものです。トロンビン受容体拮抗薬を用いて治療することにより肺動脈圧を低下させ、生命予後を改善させることに成功しました。トロンビン受容体拮抗薬は、現在肺高血圧症の治療に用いられている薬とは異なる作用機序を有する点で新しい治療薬となるだけではなく、肺循環系に特異的に働く治療薬として優れた点を有する肺高血圧治療薬と期待されます。

私どもの研究は未だ動物実験レベルであり、トロンビン受容体拮抗薬が、肺高血圧症の患者さんにおいても安全に使用でき、治療効果を発揮するかを明らかにするにはさらなる研究が必要です。

## 参考

Kuwabara Y, Tanaka M, Abe K, Hirano M, Hirooka Y, Tsutsui H, Sunagawa K, Hirano K\*. Proteinase-activated receptor 1 antagonism ameliorates experimental pulmonary hypertension. Cardiovasc Res 115(8): 1357-1368, 2019 (\*連絡著者)



図：肺高血圧症における凝固系の役割（仮説）