

# 肺高血圧症における 平滑筋細胞のカルシウム チャネルの種類と役割

山村 寿男  
山村 彩

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

金城学院大学薬学部生物系助教

## はじめに

血管平滑筋の細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度 ( $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ ) 変化は、筋収縮や細胞増殖、蛋白質発現調節などをもたらす極めて重要な生体内シグナルである。 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$  増加は、細胞外からの  $\text{Ca}^{2+}$  流入や細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  ストアからの  $\text{Ca}^{2+}$  遊離によって起こる。肺動脈平滑筋細胞には、電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル (voltage-dependent  $\text{Ca}^{2+}$  channel: VDCC) や受容体作動性  $\text{Ca}^{2+}$  (receptor-operated  $\text{Ca}^{2+}$ : ROC) チャネル、ストア作動性  $\text{Ca}^{2+}$  (store-operated  $\text{Ca}^{2+}$ : SOC) チャネルなどが発現し、各種刺激に応じた  $\text{Ca}^{2+}$  流入を担っている。さらに、電位依存性  $\text{K}^+$  ( $\text{K}_v$ ) チャネルや  $\text{G}_q$  蛋白質共役型受容体、受容体型チロシンキナーゼ、骨形成蛋白質 (BMP) 受容体なども間接的に  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$  を調節している<sup>1)</sup>。これらのシグナル経路を介して  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$  が上昇すると、肺動脈平滑筋細胞は収縮や増殖を起こす。しかし、 $\text{Ca}^{2+}$  シグナル分子の発現および機能変化により  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$  過負荷が持続すると、肺動脈平滑筋の攣縮と肺血管リモデリングが誘発され、肺動脈

性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) の病態が形成される (図 1)。本稿では、肺動脈平滑筋細胞に発現する  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルの種類と生理機能、および肺高血圧症との関連について概説する。

## 電位依存性 $\text{Ca}^{2+}$ チャネル (VDCC)

血管平滑筋などの興奮性組織において、生理的に最も重要な  $\text{Ca}^{2+}$  流入経路は VDCC である。脱分極によって活性化される VDCC からの  $\text{Ca}^{2+}$  流入は、肺動脈平滑筋を収縮させる。肺動脈平滑筋細胞には、L 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルである  $\text{Ca}_v1.2$  ( $\alpha_{1C}$ ) と  $\text{Ca}_v1.3$  ( $\alpha_{1D}$ )、T 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルである  $\text{Ca}_v3.1$  ( $\alpha_{1C}$ ) と  $\text{Ca}_v3.2$  ( $\alpha_{1H}$ ) が機能発現している<sup>2)</sup>。PAH モデル動物の肺動脈平滑筋細胞では、 $\text{Ca}_v1.2$  と  $\text{Ca}_v3.2$  チャネルの発現が増加する<sup>3)</sup> ため、肺動脈平滑筋の緊張性が増大し、PAH の原因となる攣縮が誘発される。また、血管平滑筋細胞には、収縮型 (分化型) と増殖型 (脱分化型) のフェノタイプが存在し、PAH のような病態時には収縮型から増殖型への形質