

令和 6 年 5 月 7 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08108

研究課題名(和文) 心血管メカノセンサーTRPV2の低酸素誘発性肺高血圧症への関与解明と治療法開発

研究課題名(英文) Elucidation of the involvement of the cardiovascular mechanosensor TRPV2 in hypoxia-induced pulmonary hypertension and development of a therapeutic approach

研究代表者

中村 一文 (Kazufumi, Nakamura)

岡山大学・医歯薬学域・准教授

研究者番号：10335630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：持続的な低酸素症は肺血管収縮を引き起こし、肺高血圧症の原因となる。TRPV2は、Ca²⁺透過性カチオンチャネルであり、血管平滑筋の膜伸張に応答するメカノセンサーである。本研究の目的は、低酸素誘発性肺高血圧症の発症におけるTRPV2の役割を明らかにすることである。血管平滑筋特異的TRPV2欠損マウスとコントロールマウスの肺動脈を摘出し観測したところ、TRPV2欠損マウスにおける低酸素性肺血管収縮は減少していた。TRPV2欠損マウスでは細胞ストレッチおよび低浸透圧刺激に対するCa²⁺応答が減弱していた。さらにTRPV2欠損マウスでは低酸素誘発性肺高血圧症がコントロールに比べ改善していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低酸素性肺血管収縮とその後ひきおこされる肺血管リモデリングによる肺動脈性肺高血圧症発症の機序はよく分かっていない。慢性閉塞性肺疾患(COPD)・間質性肺疾患などの肺疾患における肺高血圧症・右心不全の原因の一つと考えられており、その現象の機序の解明とそれをターゲットとした治療の開発が望まれている。本研究ではTRPV2が低酸素性肺血管収縮と肺血管リモデリングによる肺動脈性肺高血圧症発症に関与することが判明し、ノックアウトすることにより肺高血圧が改善することがわかった。すなわちTRPV2は治療標的であり、今後創薬などの展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：Persistent hypoxia causes pulmonary vasoconstriction, leading to pulmonary hypertension, and TRPV2, a Ca²⁺-permeable cation channel, is a mechanosensor that responds to membrane stretch of vascular smooth muscle. The purpose of this study was to determine the role of TRPV2 in the pathogenesis of hypoxia-induced pulmonary hypertension. We observed that pulmonary arteries from vascular smooth muscle-specific TRPV2-deficient and control mice exhibited reduced hypoxic pulmonary vasoconstriction in TRPV2-deficient mice, while Ca²⁺ responses to cell stretch and hypoosmotic stimuli were attenuated in TRPV2-deficient mice. Furthermore, hypoxia-induced pulmonary hypertension was improved in TRPV2-deficient mice compared to controls.

研究分野：循環器内科学

キーワード：肺高血圧症 低酸素性肺血管収縮 肺血管リモデリング TRPV2 メカノセンサー 肺動脈平滑筋細胞 Ca²⁺応答 ストレッチ

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

肺胞換気量の低下などにより肺胞気酸素分圧が低下すると、その肺胞領域を灌流する細小動脈に血管収縮が生じ、血流が減少する。これは**低酸素性肺血管攣縮**といわれ、換気のよい肺胞に血流がより多くなるようにする調節機能である。この現象が広範囲の肺血管で生じると、肺血管抵抗が上昇して肺高血圧症を招来し、持続すると右心不全となる。さらに慢性になると肺血管の細胞が増殖し、肺動脈内腔が狭小化する「**肺血管リモデリング**」が引き起こされ、**肺動脈性肺高血圧症**をきたし、右心不全が遷延する。このような低酸素によって誘発される肺高血圧症は慢性閉塞性肺疾患(COPD)・間質性肺疾患・拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患・肺胞低換気症候群などの肺疾患における肺高血圧症・右心不全の原因の一つと考えられている。現在この**低酸素性肺血管攣縮**とその後ひきおこされる**肺血管リモデリング**による**肺動脈性肺高血圧症発症**の機序はよく分かっていない。したがってその現象の機序の解明とそれをターゲットとした治療の開発が望まれている。

我々は**肺動脈平滑筋細胞**の過剰増殖・アポトーシス抵抗性・異常遊走・炎症惹起が肺血管リモデリングを引き起こし、肺動脈平滑筋細胞の制御により肺血管リモデリングを改善すること(=リバースリモデリング)が肺動脈性肺高血圧症の治療につながることを報告してきた (Ogawa et al. Circulation. 2005, Nakamura et al. Int J Cardiol. 2012, Nakamura et al PLoS ONE 2018 他)。しかしながら治療に十分有効な効果がえられるように肺動脈平滑筋細胞を制御するには、新たなターゲット分子の同定が必要である。

低酸素性肺血管攣縮の状態ではその直前の血管には圧負荷による伸展がおきる。この伸展刺激が肺動脈平滑筋細胞に影響を及ぼし、過剰増殖・アポトーシス抵抗性・異常遊走・炎症惹起などをひきおこすのではないかと考えた。そこで血管平滑筋において伸展等により活性化される**心血管メカノセンサー(機械受容体)**分子である **Transient receptor potential cation channel subfamily V member 2 (TRPV2)** に着目した (Murakaki, Katanosaka (研究分担者) et al. Circ Res 2003)。このようにして「**心血管メカノセンサー TRPV2 は低酸素誘発性肺高血圧症に関与し、その制御が治療につながるのではないか?**」と考えるに至った。

2. 研究の目的

「**心血管メカノセンサー TRPV2 の低酸素誘発性肺高血圧症への関与解明と治療法の開発**」を目的として、下記項目の検討を行う。

1) TRPV2 の低酸素誘発性肺高血圧症への関与の解明

- a. 血管平滑筋特異的 TRPV2 ノックアウト(KO)マウスにおける低酸素暴露による肺高血圧症の発症の有無の検討
- b. 肺高血圧症患者の肺動脈における TRPV2 の発現上昇の有無の検討
- c. 肺動脈平滑筋細胞の低酸素下の増殖能における TRPV2 の関与の検討

2) TRPV2 をターゲットとした新規治療法の開発

- a. 肺高血圧症患者の肺動脈平滑筋細胞における TRPV2-siRNA による過剰増殖に対する効果の検討

b. 低酸素暴露による肺高血圧症マウスにおける TRPV2-siRNA の効果の検討

3. 研究の方法

1) **TRPV2 の低酸素誘発性肺高血圧症への関与の解明**

a. 血管平滑筋特異的 TRPV2 KO マウスにおける低酸素暴露による肺高血圧症の発症の有無の検討: TRPV2 KO マウス と野生型コントロールマウスを 5 週間低酸素チャンバーにて飼育し、肺高血圧症発症の有無を検討する。さらに血管リモデリングについて解析する。

b. 肺高血圧症患者の肺動脈における TRPV2 の発現上昇の有無の検討

肺高血圧症患者の移植時摘出肺で、TRPV2 の発現が control に比べ増強しているかどうかを検討する。

c. 肺動脈平滑筋細胞の低酸素下の増殖能における TRPV2 の関与の検討: 野生型のマウスと TRPV2KO マウスの肺動脈平滑筋細胞を低酸素下に培養し、増殖能を検討する。さらに発現遺伝子の検討を行う。

2) **TRPV2 をターゲットとした新規治療法の開発**

a. 肺高血圧症患者の肺動脈平滑筋細胞における TRPV2-siRNA による過剰増殖に対する効果の検討: 肺動脈平滑筋細胞の増殖を抑制する効果を持つか(方法: Ogawa, Nakamura et al. Circulation 2005)、肺高血圧症患者の移植時摘出肺由来の培養肺動脈平滑筋細胞を用いて検討する。

b. 低酸素暴露による肺高血圧症マウスにおける TRPV2-siRNA の効果の検討

TRPV2-siRNA を気管内に投与しその治療効果を検討する。以前報告した方法と同様に (Akagi, Nakamura et al. Int Heart J 2015, J Cardiovasc Pharmacol 2016) 小動物用カテーテルを用いて右室収縮期圧を検討し、さらに心エコーと病理学的手法にて右室肥大の程度、肺動脈病理像を検討する

4. 研究成果

1) **TRPV2 の低酸素誘発性肺高血圧症への関与の解明**

血管平滑筋特異的 TRPV2 欠損マウスとコントロールマウスの肺動脈を摘出し、血管のリングを作成し、マグナスにて低酸素性肺血管攣縮を観測した。血管平滑筋特異的 TRPV2 欠損マウスにおける低酸素性肺血管収縮は、コントロールマウスと比較して有意に減少していた。

血管平滑筋特異的 TRPV2 欠損マウスとコントロールマウスの肺動脈から肺動脈平滑筋細胞を単離し、細胞伸張 (ストレッチ) 刺激および低浸透圧刺激に対する Ca^{2+} 応答を観察した。血管平滑筋特異的 TRPV2 欠損マウスでは細胞伸張 (ストレッチ) 刺激および低浸透圧刺激に対する Ca^{2+} 応答が減弱していた。この結果は TRPV2 が肺動脈においてメカノセンサーとして働くことを示している。

次に血管平滑筋特異的 TRPV2 欠損マウスとコントロールマウスを低酸素下に 5 週間飼育し、肺高血圧症の程度を観察した。血管平滑筋特異的 TRPV2 欠損マウスでは右室収縮期圧がコントロールマウスに比べ有意に減少し、右室の重量も有意に低かった。肺動脈の筋肉化も減少していた。すなわち血管平滑筋特異的 TRPV2 欠損マウスでは低酸素誘発性肺高血圧症がコントロールに比べ改善していた。

さらに血管平滑筋特異的 TRPV2 欠損マウスとコントロールマウスの肺動脈平滑筋細胞を分離培養して調べたところ、TRPV2 欠損マウスの低酸素誘発性細胞増殖は、コントロールマウスの増殖と比較して有意に減少していた。この減少には、IGFBP3 遺伝子と蛋白の増加を伴っていた。

これらの結果より、TRPV2 は低酸素誘発性肺血管攣縮に関与し、さらに肺動脈でメカノセンサーとして働き、低酸素誘発性肺高血圧症の発症に重要な働きをすることがわかった（2022 年、2024 年日本循環器学会学術集会にて発表）。

2) TRPV2 をターゲットとした新規治療法の開発

肺高血圧症患者の肺動脈平滑筋細胞を分離培養し検討した。TRPV2-siRNA は肺動脈平滑筋細胞の増殖を有意に抑制した。今後低酸素暴露による肺高血圧症マウスにおける TRPV2-siRNA の効果の検討を予定している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ugawa Satoko, Akagi Satoshi, Ejiri Kentaro, Nakamura Kazufumi, Ito Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Quantification of Lung Perfusion Blood Volume in Dual-Energy Computed Tomography in Patients with Pulmonary Hypertension	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life	6. 最初と最後の頁 684-684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/life12050684	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakayama Rie, Takaya Yoichi, Nakamura Kazufumi, Takemoto Rika, Toh Norihisa, Ito Hiroshi	4. 巻 37
2. 論文標題 Efficacy of shear wave elasticity for predicting clinical outcomes in patients with significant tricuspid regurgitation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1866-1872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-022-02084-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Urabe Chikara, Takaya Yoichi, Nakayama Rie, Nakamura Kazufumi, Ito Hiroshi	4. 巻 64
2. 論文標題 Shear Wave Dispersion Slope of the Liver Can Predict Adverse Outcomes in Patients with Pulmonary Hypertension	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 230-236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.22-574	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 中村一文・赤木達・斎藤幸弘	4. 巻 54
2. 論文標題 低酸素性肺血管攣縮と肺高血圧症	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 月刊「細胞」	6. 最初と最後の頁 31-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村一文・赤木達・片野坂友紀	4. 巻 5
2. 論文標題 肺高血圧症における伸展活性化チャネルの関与	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 63-65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村一文	4. 巻 5116
2. 論文標題 膠原病性肺動脈性肺高血圧症 専門家による私の治療	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 42-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村一文、赤木達、岩崎慶一郎、戸田洋伸	4. 巻 91
2. 論文標題 右心不全をひき起こす病態/疾患とは 特集 右心不全の話題	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 147-149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Kazufumi, Akagi Satoshi, Ejiri Kentaro, Yoshida Masashi, Miyoshi Toru, Sakaguchi Masakiyo, Amioka Naofumi, Suastika Luh Oliva Saraswati, Kondo Megumi, Nakayama Rie, Takaya Yoichi, Higashimoto Yuichiro, Fukami Kei, Matsubara Hiromi, Ito Hiroshi	4. 巻 78
2. 論文標題 Inhibitory effects of RAGE-aptamer on development of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 12-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2020.12.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakayama Rie, Takaya Yoichi, Nakamura Kazufumi, Kondo Megumi, Kobayashi Kaoru, Ohno Yuko, Amioka Naofumi, Akagi Satoshi, Yoshida Masashi, Miyoshi Toru, Ito Hiroshi	4. 巻 78
2. 論文標題 Efficacy of shear wave elastography for evaluating right ventricular myocardial fibrosis in monocrotaline-induced pulmonary hypertension rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 17-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.01.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村一文、赤木 達、片野坂友紀	4. 巻 5
2. 論文標題 肺高血圧症における伸展活性化チャネルの関与	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 63-65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村一文、赤木 達、岩崎慶一郎、戸田洋伸	4. 巻 91
2. 論文標題 右心不全をひき起こす病態/疾患とは 特集 右心不全の話題	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 147-149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村一文、赤木 達、岩野貴之、江尻健太郎、杜 徳尚、伊藤 浩、清水一好、岩崎達雄	4. 巻 25
2. 論文標題 肺循環の生理と肺動脈性肺高血圧症の病態生理からみたその治療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovascular Anesthesia	6. 最初と最後の頁 7-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11478/jscva.2020-1-002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村一文、赤木 達、伊藤 浩	4. 巻 47
2. 論文標題 薬剤封入ナノ粒子を用いたDrug Delivery Systemによる肺動脈性肺高血圧の治療法開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 43-45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akagi Satoshi, Nakamura Kazufumi, Kondo Megumi, Hirohata Satoshi, Udono Heiichiro, Nishida Mikako, Saito Yukihiko, Yoshida Masashi, Miyoshi Toru, Ito Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Evidence for Hypoxia-Induced Shift in ATP Production from Glycolysis to Mitochondrial Respiration in Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells in Pulmonary Arterial Hypertension	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 5028-5028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12155028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chida-Nagai Ayako, Masaki Naoki, Maeda Kay, Nakamura Kazufumi et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Use of the index of pulmonary vascular disease for predicting long-term outcome of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 1212882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2023.1212882	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakashima Mitsutaka, Akagi Satoshi, Ejiri Kentaro, Nakamura Kazufumi, Ito Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Impact of malnutrition on prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pulmonary Circulation	6. 最初と最後の頁 e12286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pu12.12286	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akagi Satoshi, Kasahara Shingo, Akagi Teiji, Ejiri Kentaro, Mitsuhashi Toshiharu, Nakagawa Koji, Nakamura Kazufumi, Ito Hiroshi	4. 巻 3
2. 論文標題 Feasibility of Treat and Repair Strategy in?Congenital Heart Defects With Pulmonary Arterial Hypertension	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 JACC: Advances	6. 最初と最後の頁 100887-100887
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacadv.2024.100887	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 中村一文
2. 発表標題 PoPHの診断と治療 -循環器内科医の立場から
3. 学会等名 心臓肝臓合同Webセミナー in Saitama (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazufumi Nakamura
2. 発表標題 Crucial Role of TRPV2 in the Development of Hypoxia-induced Pulmonary Hypertension
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakamura K
2. 発表標題 Crucial Role of TRPV2 in the Development of Hypoxia-induced Pulmonary Hypertension
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakamura K
2. 発表標題 TRPV2 Promotes Hypoxia-induced Pulmonary Hypertension
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村一文
2. 発表標題 病態生理からみた 肺高血圧症の診断と治療
3. 学会等名 第3回香川県肺高血圧症連携セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakamura K
2. 発表標題 Pivotal Role of TRPV2 in the Pathogenesis of Hypoxia-induced Pulmonary Hypertension
3. 学会等名 第88回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	鶴殿 平一郎 (Udono Heiichiro) (50260659)	岡山大学・医歯薬学域・教授 (15301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	片野坂 友紀 (Katanosaka Yuki) (60432639)	岡山大学・医歯薬学域・准教授 (15301)	
研究 分 担 者	赤木 達 (Akagi Satoshi) (60601127)	岡山大学・医歯薬学域・助教 (15301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関