

2026 年 2 月 4 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

左心疾患に伴う肺高血圧症の病態機序解明へ －INHBA を含む TGF- β シグナルがカギを握る－

【発表のポイント】

- 左心疾患に伴う肺高血圧症^(注 1)は、肺高血圧症の中で最も患者数が多く、予後にも大きな影響を与える病態です。しかし、その発症メカニズムの詳細は十分に解明されていませんでした。
- 本研究では、INHBA^(注 2)を中心とする TGF- β シグナル^(注 3)が、左心疾患に伴う肺高血圧症の発症過程において重要な役割を担っていることを明らかにしました。
- 本発見は、特異的な治療法が確立していない左心疾患に伴う肺高血圧症において、新たな治療戦略につながる可能性を示す成果です。

【概要】

左心疾患に伴う肺高血圧症は、肺高血圧症の原因の中で患者数が最も多く、予後不良です。しかしながら、本疾患の病態解明は不十分で肺高血圧症に対する特異的な治療法がありません。近年、INHBA (Activin A) を中心とした TGF- β シグナルを抑制するソタテルセプト^(注 4)が新規の肺動脈性肺高血圧症の治療薬として注目されています。しかし、左心疾患に伴う肺高血圧症におけるINHBAの役割は十分に理解されていませんでした。

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の安田聡教授、山田祐資医員、同大学SiRIUS（医学イノベーション研究所）佐藤大樹講師らの研究グループは、左心疾患に伴う肺高血圧症において重症患者や動物モデルでINHBA発現が上昇していることを発見しました。左心疾患による肺動脈への圧力の伝播によりミトコンドリア機能障害に伴う酸性環境が形成され、その結果、INHBAの発現が亢進することがわかりました。さらに、INHBA発現亢進が、肺動脈平滑筋細胞の増殖を促進し、肺動脈の肥厚（リモデリング）をきたすことを明らかにしました（図 1）。本研究は、ヒト検体、動物モデル、培養細胞を用いた多層的解析により、左心負荷から肺血管リモデリングに至る一連の病態メカニズムを示した点が特徴です。本発見は、いまだ特異的な治療法のない左心疾患に伴う肺高血圧症の新たな治療戦略につながることで期待されます。

本研究は2026年1月22日に心血管研究の専門誌Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biologyに掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

左心疾患に伴う肺高血圧症は、肺高血圧症の原因の中で最も患者数が多く、心不全患者の30～80%に合併するとされ、肺高血圧症がない心不全患者と比べて予後が不良です。本疾患は、左心疾患による左心系の圧力上昇が肺血管へ伝播し、肺動脈の反応性収縮やリモデリングをきたすことで肺高血圧に至るとされます。しかしながら、心不全患者の肺組織の採取は困難なため、左心疾患に伴う肺高血圧症の病態解明は不十分です。臨床試験では肺高血圧症に対して肺血管拡張薬が試されてきましたが、有効性を示したものではありませんでした。現在のガイドラインでは、肺高血圧症に対する特異的な治療法はなく、原疾患の左心疾患に対する治療のみが推奨されています。

INHBAは2量体を形成してActivin AとなりTGF- β シグナルのリガンドとして機能し、これまでに肺動脈平滑筋細胞の増殖を調節し、肺動脈性肺高血圧症に関与することが報告されています。また、Activin Aを含むTGF- β シグナルを標的とするソタテルセプトは、肺動脈性肺高血圧症に対する有望な治療薬として注目されています。しかしながら、左心疾患に伴う肺高血圧症におけるINHBAの発現調節や肺血管機能への関与は十分に理解されていませんでした。

今回の取り組み

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の安田聡（やすだ さとし）教授、山田祐資（やまだ ゆうすけ）医員、同大学SiRIUS（医学イノベーション研究所）佐藤大樹（さとう たいじゅ）講師らの研究グループは、左心疾患による肺動脈への圧負荷を模倣した機械的ストレッチ刺激を肺動脈平滑筋細胞へ与えた結果、肺高血圧症患者の細胞に特徴的に変化する因子として、INHBAを同定しました。また、左心疾患に伴う肺高血圧症の重症患者の血漿や動物モデルの肺でINHBA（Activin A）が上昇していることを明らかにしました。INHBA（Activin A）はTGF- β シグナルを亢進させることで、ストレッチ特異的に肺動脈平滑筋細胞の増殖に関連することを示しました。さらに、機械的ストレッチ刺激はc-MYC-PDK-1経路^{（注5）}の増強を介したミトコンドリア機能障害を引き起こし、乳酸の蓄積とアシドーシスを誘発することで、INHBAの発現を増加させることを発見しました（図1）。左心疾患に伴う肺高血圧症の動物モデルにおいて、アデノ随伴ウィルスベクターの気管内投与によって肺のINHBAやPDK-1を抑制することで、INHBA発現の低下と肺高血圧症の改善が得られました。本研究の結果から、左心疾患に伴う肺高血圧症の新たな病態機序が明らかとなり、INHBAが重要な役割を担っていることが示唆されました。

今後の展開

本研究により、左心疾患に伴う肺高血圧症に対するINHBA（Activin A）を標的とした新しい治療戦略が、病態改善の足がかりになることが期待されます。

左心不全に伴う肺高血圧症の病態機序

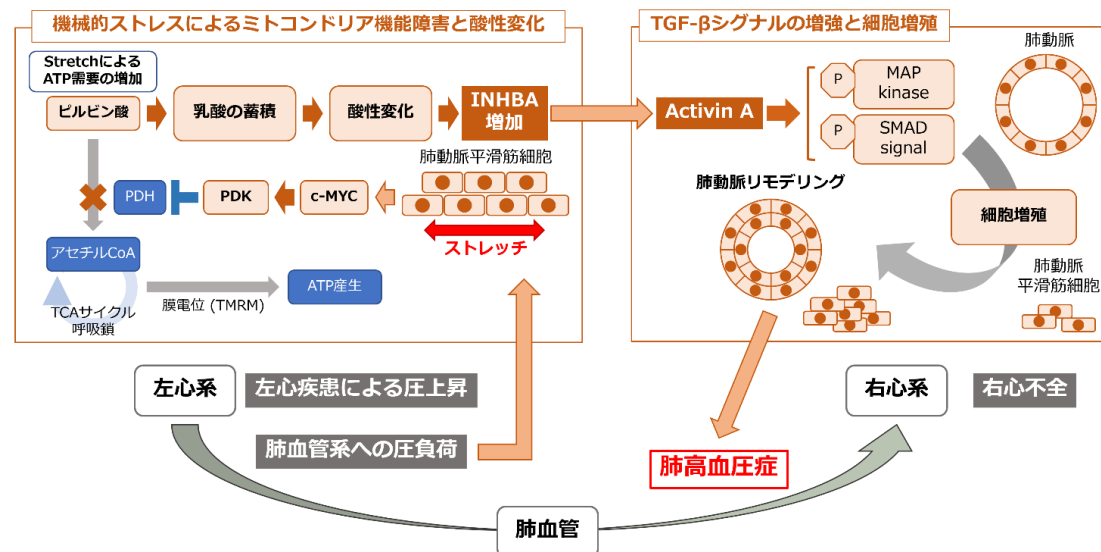


図 1. 左心疾患に伴う肺高血圧症における INHBA の役割

左心疾患による左心系の圧上昇が肺血管への圧負荷をきたし、c-MYC-PDK1 経路の亢進に伴うミトコンドリア機能障害から乳酸の蓄積とアシドーシスをきたし、INHBA が増加する。増加した INHBA は Activin A として TGF- β シグナルを促進することにより細胞増殖を誘発する。この機序によって肺動脈のリモデリングをきたし肺高血圧症に至る。

【謝辞】

本研究は日本医療研究開発機構 JP22ek0210149, JP22K16126 の助成を受けたものです。

本論文は『東北大学 2025 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』の支援を受け、Open Access となっています。

【用語説明】

- 注1. 左心疾患に伴う肺高血圧症：左心疾患患者の一部において、左心室・左心房の圧の上昇が手前の肺血管へ影響を与え、肺動脈の収縮や肥厚（リモデリング）が引き起こされ、肺高血圧症を発症する。
- 注2. INHBA (Inhibin subunit beta A)：二量体を形成しアクチビン A として作用し、TGF- β シグナルという細胞増殖に関与するシグナルが進行する最初の刺激になりうるタンパク。
- 注3. TGF- β シグナル (トランスフォーミング成長因子ベータ)：細胞が TGF- β やアクチビンという合図を受けて遺伝子発現を組み替えることで、細胞の増殖・分化・免疫・組織の線維化などを調整する仕組み。このバランスの崩れは肺高血圧症の発症に関与する。
- 注4. ソタテルセプト：アクチビンを阻害することで TGF- β シグナルによる細胞増殖を抑制し、肺動脈の肥厚を緩和し肺高血圧を改善する新規の肺動脈性肺高血圧症の治療薬。

注5. c-MYC-PDK-1 経路 : PDK1 (Pyruvate dehydrogenase kinase 1) はミトコンドリアにおけるクエン酸回路の糖代謝において重要な役割を担い、c-MYC は PDK1 の活性化を制御すると考えられている。

【論文情報】

タイトル : Pathogenesis of Pulmonary Artery Remodeling: TGF-beta Signaling and Inhibin Subunit Beta A in Group 1 and 2 Pulmonary Hypertension

著者 : Yusuke Yamada, Taijyu Satoh, Nobuhiro Yaoita, Kaito Yamada, Naoki Chiba, Kohei Komaru, Kotaro Nochioka, Saori Yamamoto, Haruka Sato, Nobuhiro Kikuchi, Takashi Nakata, Shinichiro Sunamura, Takumi Inoue, Hideka Hayashi, Hideaki Suzuki, Shunsuke Tatebe, Hiroyuki Takahama, Hisashi Oishi, Satoshi Miyata, Yoshinori Okada, and Satoshi Yasuda*

山田 祐資、佐藤 大樹、矢尾板 信裕、山田 魁人、千葉 直貴、小丸 航平、後岡 広太郎、山本 沙織、佐藤 遥、菊地 順裕、中田 貴史、砂村 慎一郎、井上 巧、林 秀華、鈴木 秀明、建部 俊介、高濱 博幸、大石 久、宮田 敏、岡田 克典、*安田 聡

*責任著者 : 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野 教授 安田 聡

掲載誌 : Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (Online ahead of print.)

DOI : 10.1161/ATVBAHA.125.322506

URL : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.125.322506>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科

循環器内科学分野

教授 安田 聡 (やすだ さとし)

TEL: 022-717-7153

Email: satoshi.yasuda.c8@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

東北大学病院広報室

TEL: 022-717-8032

Email: press.med@grp.tohoku.ac.jp