

27W-am07

CaSR 阻害薬と PDE5 阻害薬の併用は肺高血圧症モデル細胞の異常増殖を相乗的に抑制する

○山村 彩¹, 藤富 恵吏¹, 八木 聡美¹, 大原 直樹¹, 塚本 喜久雄¹ (¹金城学院大薬)

【目的】肺高血圧症は稀な疾患であるが、発症後の予後が極めて不良であることから、厚生労働省が定める特定疾患治療研究事業（難病）の対象疾患に指定されている。現在、肺動脈性肺高血圧症治療薬の一つとして、PDE5 阻害薬が使用されているが、その細胞増殖抑制効果についての詳細な研究は行われていない。一方、我々は、特発性肺動脈性高血圧症（IPAH）患者由来の肺動脈平滑筋細胞（PASMCs）において、カルシウム感受性受容体（CaSR）の発現増加が過剰な細胞増殖を引き起こし、肺血管リモデリングにつながることを明らかにしてきた。本研究では、PDE5 阻害薬と CaSR 拮抗薬の細胞増殖に対する効果とその併用効果を解析した。

【方法】正常ヒト（normal）、IPAH 患者、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）患者由来の培養 PASMC 株を実験に用いた。細胞増殖の測定には、Cell Counting Kit-8 および Cell Proliferation ELISA BrdU Colorimetric Kit を用いた。

【結果】PDE5 阻害薬であるシルデナフィルは、IPAH-PASMCs の過剰な細胞増殖を濃度依存的に抑制した（ $IC_{50} = 16.9 \mu M$ ）。一方、シルデナフィルは、normal-PASMCs および CTEPH-PASMCs の細胞増殖には影響を与えなかった。IPAH-PASMCs に CaSR 拮抗薬である NPS2143 または Calhex 231 をシルデナフィルとともに投与すると、その過剰な細胞増殖は相加・相乗的に抑制された。

【考察】IPAH 患者における PASMCs の過剰な細胞増殖を介した肺血管リモデリングでは、PDE5 活性阻害に加えて、CaSR 活性も同時に阻害することで、より効果的な細胞増殖抑制効果を期待できることが薬理的に証明された。本研究成果は、CaSR 拮抗薬と PDE5 阻害薬の併用が、肺動脈性肺高血圧症の新規治療法として有用であることを示唆している。