

報道関係各位

2026 年 9 月 11 日
東京医科大学
岡山大学

特発性肺動脈性肺高血圧症において高圧力誘導分子
Stanniocalcin-1 が血管リモデリングを抑制
～ 肺血管保護的因子による新たな治療戦略となる可能性を示唆 ～

【概要】

東京医科大学（学長：宮澤啓介／東京都新宿区）細胞生理学分野 横山詩子主任教授、呼吸器内科学分野 小神真梨子助教、岡山大学（学長：那須保友／岡山県岡山市）医学部 中村一文客員研究員（島根大学医学部内科学講座内科学第四（循環器内科）教授）らの研究グループは、特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）において肺動脈にかかる高い圧力によって Stanniocalcin-1（STC1）が分泌され、細胞の異常な増殖を抑えることを明らかにしました。

IPAH は肺動脈を構成する細胞が異常に増殖して血管が狭くなり肺動脈の血圧が上昇する難治性疾患です。肺へ血液を送り出すために心臓に大きな負担がかかり、病気が進行すると心不全や酸素供給の低下を引き起こします。これまで、高い肺動脈圧は病態を悪化させる要因と考えられてきましたが、肺血管の細胞が圧力を感知し、それに対してどのような防御反応を示すのかは分かっていませんでした。

研究グループは、独自に開発した加圧培養システムを用いて、IPAH 患者由来の肺動脈平滑筋細胞に周期的な圧力を加え、細胞が機械刺激受容体 PIEZO1 を介して圧力を感知し、HIF-1 α を活性化することで STC1 の産生を増加させることを発見しました。また、肺高血圧症のモデルマウスでは STC1 を欠損させると肺高血圧が悪化しました。一方、STC1 を気道から投与するとこれらの病態が改善しました。以上の結果から、STC1 は高い圧力に応答して産生され、肺血管を病的な変化から守る防御因子として働くことが示されました。

本研究は、高い肺動脈圧が病態を悪化させるだけでなく、肺血管を守るための保護的な反応も引き起こすことを初めて示したものです。STC1 の血管保護的な働きを利用することにより、肺高血圧症に対する新たな治療法の開発につながることが期待されます。

本研究成果は、2026 年 9 月 9 日、国際雑誌「Circulation Research」に掲載されました。

【本研究のポイント】

- IPAH 患者由来の肺動脈平滑筋細胞では、高い圧力によって STC1 の産生が増加した。
- 肺動脈平滑筋細胞は、機械刺激受容体 PIEZO1 と HIF-1 α を介して STC1 を誘導し、STC1 は細胞周期の進行を抑えることで細胞の異常な増殖を抑制した。

- 肺高血圧症のモデルマウスでは、STC1 の欠損によって病態が悪化し、STC1 の気道内投与によって病態が改善した。
- STC1 の吸入療法は、肺高血圧症に対する新たな治療戦略になりえることが示された。

【研究の背景】

特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）は、肺動脈を構成する細胞が異常に増殖し、血管の壁が厚くなることで肺動脈が狭くなり、肺動脈圧が上昇する難治性疾患です。肺へ血液を送り出す右心室に大きな負担がかかるため、病気が進行すると右心不全に至ることがあります。

現在は、肺動脈を広げる薬による治療が主に行われていますが、十分な治療効果が得られない患者さんもいます。また、肺疾患に伴う肺高血圧症では、血管拡張薬が肺内の血流と換気のバランスに影響し、低酸素状態を悪化させる可能性があるため、治療の選択肢が限られています。このため、血管を広げる作用とは異なる仕組みで肺血管の病的変化を抑える、新たな治療法が求められています。

これまで、高い肺動脈圧は肺血管に負担をかけ、病態を進行させる要因と考えられてきました。一方、生体には外部からの刺激に対して自身を守る仕組みがあります。しかし、肺血管の細胞が高い圧力をどのように感知し、どのような防御反応を引き起こすのかは、十分に解明されていませんでした。

そこで本研究では、IPAHにおいて高い圧力によって誘導される防御因子を探索し、その作用と病態における役割を明らかにすることを目指しました。

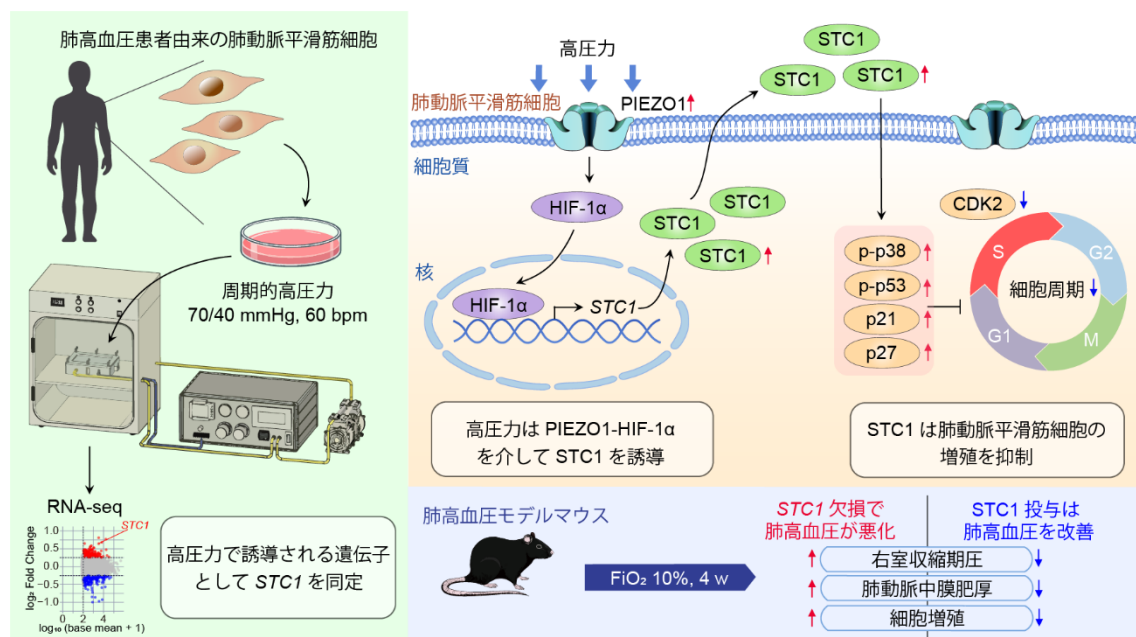
【本研究で得られた結果・知見】

研究グループは、独自に開発した加圧培養システムを用いて、IPAH 患者由来の肺動脈平滑筋細胞に周期的な圧力を加え、肺高血圧症において肺動脈の細胞が受ける圧力環境を培養装置内で再現しました。

圧力を加えた細胞の遺伝子発現を網羅的に解析したところ、分泌性糖タンパク質である STC1 の発現が増加することが分かりました。さらに詳しく解析した結果、肺動脈平滑筋細胞は機械刺激受容体 PIEZO1 を介して圧力を感知し、HIF-1 α を活性化することで STC1 の産生を増加させることが示されました。次に STC1 の働きを調べたところ、STC1 は細胞周期の進行を抑えることにより、肺動脈平滑筋細胞の増殖を抑制しました。反対に STC1 の働きを低下させると、細胞増殖が促進されました。

さらに、低酸素環境によって肺高血圧症を発症させたモデルマウスを用いて、STC1 の生体内での役割を検討しました。STC1 を欠損させたマウスでは、右心室収縮期圧の上昇と肺動脈壁の肥厚がより強く認められ、肺高血圧症が悪化しました。一方、STC1 を気道から投与すると、右心室収縮期圧の上昇と肺動脈壁の肥厚が軽減しました。

これらの結果から、高い圧力によって誘導される STC1 は、肺動脈平滑筋細胞の異常な増殖を抑え、肺血管の病的な肥厚から守る保護的因子として働くことが示されました。



図：高い圧力によって誘導された STC1 は、肺動脈平滑筋細胞の異常な増殖を抑え、肺高血圧症の進行を抑制する。

【今後の研究展開および波及効果】

本研究により、STC1 の投与は肺動脈平滑筋細胞の異常な増殖と肺動脈壁の肥厚を抑えて、肺高血圧症を改善させる可能性が示されました。今後、STC1 の有効性や安全性、適切な投与方法などについてさらに検討を進める必要がありますが、STC1 またはその作用を利用した治療法は、現在の治療では十分な効果が得られない患者さんや、血管拡張薬を使用しにくい患者さんに対する新たな治療選択肢となる可能性があります。

また、本研究で明らかになった「細胞が圧力を感じ、自らを守る因子を産生する」という仕組みは、肺高血圧症だけでなく、機械的な負荷が病態に関与するさまざまな循環器・呼吸器疾患の理解を深め、新たな治療戦略の開発につながることで期待されます。

【論文情報】

タイトル：Mechanosensitive Stanniocalcin-1 Suppresses Pulmonary Artery Smooth Muscle Cell Proliferation and Attenuates Experimental Pulmonary Hypertension

著者：Mariko Kogami, Yuko Kato, Satoko Ito, Keiko Uchida, Hana Inoue, Yuko Hidaka, Shota Tanifuji, Mayumi Yokotsuka, Yoshinari Yamamoto, Toshitaka Nagao, Shinji Abe, Roger R. Reddel, Kazufumi Nakamura, Utako Yokoyama* (*：責任著者)

掲載誌名：Circulation Research

D O I：10.1161/CIRCRESAHA.125.327869

【主な競争的研究資金】

JSPS/JSPS KAKENHI (MK, JP23K07637), 日本新薬公募研究助成 (MK, 2024), MEXT/JSPS KAKENHI (YK, JP21K07352; KN, JP21K08108; UY, JP24K02427, JP23K18320)

【細胞生理学分野ホームページ】

<https://tokyo-med-physiology.jimdofree.com/>

○研究内容に関するお問い合わせ先

学校法人東京医科大学 細胞生理学分野

TEL：03-3351-6141(代表)

E-mail：uyokoyam@tokyo-med.ac.jp

○取材に関するお問い合わせ先

学校法人東京医科大学 企画部 広報・社会連携推進室

TEL：03-3351-6141（代表）

E-mail：d-koho@tokyo-med.ac.jp

大学 HP：<https://www.tokyo-med.ac.jp/>

国立大学法人岡山大学総務部広報課

TEL：086-251-7292

E-mail：www-adm@adm.okayama-u.ac.jp