

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16071

研究課題名（和文）ATPをターゲットにした新規心不全治療薬の開発

研究課題名（英文）Development of a new heart failure drug targeting ATP

研究代表者

辻 修平（Tsuji, Shuhei）

京都大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：70911915

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：in vivo in vitroの心不全モデルを使用して、KUS121の効果・作用機序を調べた。TACマウスにKUS121を投与すると、左心室駆出率が改善され、PCr/ATP比が改善された。頻拍論発製心不全のイヌにおいてKUS121を投与すると、心拍数は変わらず左心室の収縮性が改善され、左心室拡張末期圧が低下した。TACマウスにKUS121を長期投与すると心肥大と線維化が抑制された。細胞実験では、KUS121がERストレスを軽減し、ピークCa²⁺レベルや収縮時間を変えることなく、収縮性と拡張能を改善した。これらの効果には、cAMPの増加や、PLBおよびRyRのリン酸化は伴わなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全は進行することで心筋細胞のATPレベルが低下し、心収縮力が低下する。心収縮力を急性期に改善させる薬剤としては強心薬があるが、強心薬はATP消費量を増加させることで最終的にATPレベルがさらに低下すること、また使用した患者では予後が悪化するなどの問題点が多い。一方で心不全の予後改善薬として使用されている遮断薬は心筋細胞のATP消費量を減らす作用があることが知られているが、陰性変力作用により初期には心収縮力を低下させ急性期の心不全治療には適していない。一方で心筋細胞のATPレベルを上昇させる薬剤は現在存在していない。ATPを上昇させる薬剤の効果を明らかにしたことで新規治療薬の可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Cultured cell, mouse, and canine models of HF were used to examine the therapeutic effects of KUS121. The mechanism of action of KUS121 was also examined. Administration of KUS121 to a TAC-induced mouse model of HF rapidly improved the left ventricular ejection fraction and improved the creatine phosphate/ATP ratio. In a canine model of high frequency-paced HF, administration of KUS121 also improved left ventricular contractility and decreased left ventricular end-diastolic pressure without increasing the heart rate. Long-term administration of KUS121 to a TAC-induced mouse model of HF suppressed cardiac hypertrophy and fibrosis. In H9C2 cells, KUS121 reduced ER stress. Finally, in experiments using primary cultured cardiomyocytes, KUS121 improved contractility and diastolic capacity without changing peak Ca²⁺ levels or contraction time. These effects were not accompanied by an increase in cyclic adenosine monophosphate or phosphorylation of phospholamban and ryanodine receptors.

研究分野：心不全

キーワード：心不全 ATP 強心作用 心保護作用

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会に伴い、心不全患者の数は増加している。現在は毎年 1 万人ずつ増加しており、2030 年には 130 万人になると推計されている。心不全は入院を繰り返すことにより心機能が徐々に低下していき、Activity of Daily Living (ADL) 低下や認知機能の増悪を認めることが社会的な問題となっている。現在、わが国の疾患別死因の中で、心疾患は 15.2% を占め、悪性新生物に続いて第 2 番目となっている。

その原因としては、現在の急性心不全治療に用いられる薬剤が十分でないことが理由として挙げられる。その理由としては、急性期の血行動態の破綻に用いられる強心薬(カテコラミン、PDE 阻害薬)は、心筋酸素需要の増大やカルシウム過負荷を生じ、心筋細胞障害を引き起こすこと、強心薬の使用が慢性期の線維化を引き起こすこと、が挙げられる。実際、強心薬は血行動態が破綻している時期に短期間使用することが求められている。さらに、慢性期に心不全の予後を改善させることのできる遮断薬は心筋細胞の ATP 消費量を減らす作用があるが、その陰性変力作用のために急性心不全時には使いにくいことも知られている。

現在心筋細胞の ATP レベルを上昇させる薬剤は存在しない。KUS121 は VCP の ATPase 活性を阻害することで細胞の ATP レベルを上昇させることが報告されている。「心筋細胞の ATP レベルを上昇させることが心収縮力の改善と心保護作用の両方の作用をもち、急性期から慢性期まで応用できる新規治療法につながる」と考え、本研究を開始した。

2. 研究の目的

現在の急性心不全治療を改善するためには、「心筋細胞の ATP レベルを直接上昇させることが解決につながるのでは？」という問いを得た。そこで本研究の目的は Valosin-containing protein (VCP) の ATPase 阻害剤(KUS121)を心不全モデル動物に投与することで心臓のエネルギー効率の変化や血行動態、心機能に改善効果をもたらすかどうかを評価し、そのメカニズムを明らかにすることである。

3. 研究の方法

大動脈縮窄(Thoracic Aortic constriction; TAC)モデルマウスを用い、その急性期・心肥大期・心不全期に KUS121 を投与することで表現型の変化があるかどうかを検討し、エネルギー効率の変化や遺伝子変化を解析する。また中動物の心不全モデル(高頻度ペーシング誘発イヌ心不全モデル)を用いて KUS121 投与中に血行動態が変化するかどうかを評価する。

細胞実験としては H9C2 とマウスの primary culture 心筋細胞を用いて細胞内 ATP レベルを測定するとともに心筋細胞の収縮力の変化や Ca イオン濃度の変化を測定し、現在強心薬として使用されているイソプロテレノールとの作用機序の差異を評価する。

4. 研究成果

ATP を保持する薬剤として考えられた KUS121 を心不全モデル動物(圧負荷マウス心不全モデル、頻脈誘発性イヌ心不全モデル)に投与することで心機能の改善、血行動態の改善を認めることが分かった。

マウスの実験では圧負荷心不全モデルを使用し、KUS121 を投与した直後から速やかに左室駆出率が改善することを明らかにした。数週間の長期投与によっても催不整脈作用は明らかなのは認めず、心筋の線維化抑制や心肥大の抑制を認めることを画像所見、mRNA の定量から明らかにした。肺重量から評価されるうっ血所見も改善傾向を認めたため、心不全の増悪を抑制する効果があることも示唆された。

またエネルギー効率の評価として MRS を用いて PCr/ATP 比の測定を行ったところ、KUS121 投与後から PCr/ATP 比の改善を認め、心不全状態における心筋のエネルギー効率を KUS121 が改善させることが分かった。

イヌのモデルマウスでは KUS121 を持続点滴している状態で実際に肺動脈圧や PV loop による血行動態の解析を行った。心拍数は変えることなく、また体血圧も変化することはなかったが、肺動脈圧は低下し、肺血管抵抗の低下を認めた。PV loop による解析では心臓の拡張能力・収縮能力ともに改善を認めることが分かり、心臓超音波検査で評価される左室駆出率も改善を認めた。

in vitro の実験では H9C2 と adult mouse の primary culture 心筋細胞を用いた。H9C2 の実験においては KUS121 とイソプロテレノールの同時負荷を行うとイソプロテレノール単独負荷と比較して細胞の肥大が抑制され、ATP レベルが維持されていた。また既報で KUS121 は ER stress の改善があることが報告されているが、同様に CHOP の mRNA レベル・protein レベルでの発現低下があり ER stress を改善していることがわかった。また primary culture 心筋細胞を用いた実験では KUS121 の負荷により心筋細胞の収縮は改善を認めた。一方で Ca イオン濃度を上昇さ

せることなく、cAMP の上昇も認めなかったため既存の強心薬とは作用が異なる経路で心収縮力を改善させる作用があることを証明した。

既存の心不全治療薬とは作用の異なった新規治療薬になる可能性があることについて第 27 回日本心不全学会学術集会で学会報告するとともに、論文化を行い、Biomed Pharmacother. 2024 Jan;170:115850. に報告を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 心機能を改善するための組成物	発明者 垣塚彰、尾野亘、堀 江貴裕、辻修平、渡 邊真、大谷千春、曾	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/047636	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------