

ATP 保持による心筋梗塞治療法の開発

尾野 亘

京都大学大学院医学研究科 循環器内科学

【研究の背景】

虚血性心疾患は突然死や心不全につながることから、その対策は大変重要である。しかしながら、虚血後再灌流障害に対する治療法で臨床応用されているものは皆無である。我々は、マウス虚血再還流モデルにおいて VCP (valosin-containing protein) 阻害薬 KUS121 が容量依存的に梗塞巣の縮小効果を生じることを確認した(特許出願済み:特願 2018-078272)。

【目 的】

今回、ブタモデルを用いて、KUS121 の効果を実証し、急性心筋梗塞症に対する治療法開発に結びつけることが本研究の目的である。

【方 法】

ブタモデルにおいて、KUS121 を冠動脈内注入し、用量を変更して効果を検討する。KUS の作用機序については、小胞体ストレスについて CHOP、Bip などの小胞体ストレスマーカーを用いてウェスタンブロットなどで評価する。また、小胞体ストレスはミトコンドリア機能を低下させることが知られているので、ミトコンドリア機能の評価が可能である細胞外フラックスアナライザーを用いて、小胞体ストレス下でのミトコンドリア機能に対する KUS 剤の保護効果を明らかにする。

【結 果】

ラット心筋芽細胞 H9C2 にツニカマイシン投与、無グルコース培養、 H_2O_2 投与によって細胞死を誘導したところ、KUS121 は用量依存的に細胞死を抑制した。また、XF96 細胞外フラックスアナライザーを用いたミトコンドリア機能の評価検討では、ツニカマイシン投与によって低下したミトコンドリア機能が KUS121 投与によって維持された。以上から、KUS121 は ATP の維持、ER ストレスの減少、ミトコンドリア機能の保持を介して H9C2 の細胞死を抑制している可能性が示唆された。

次に、生体での KUS121 の保護効果を検証するため、マウス心筋梗塞(虚血再灌流)モデルを用いて KUS121 の投与実験を行いました。KUS121 の再灌流後投与は、再灌流 7 日後の組織学的な評価では非投与群と比較して有意に梗塞領域を減少させた。また、心臓超音波による心機能評価においても、KUS121 の再灌流後投与は非投与群と比較して有意に心機能を維持した。さらに、ER ストレスの評価のため、再灌流 1 時間後の心臓組織中での CHOP の発現量を測定したところ、KUS121 投与群では有意に減少していた。また、虚血再灌流モデルでの ATP の経時変化を評価するため、ATP 可視化マウスである GO-ATeam2 マウスを用いて KUS121 の投与実験を行ったところ、虚血によって低下した ATP は、非投与群では再灌流後も低下していた。しかし、KUS121 の再灌流後投与によって ATP は速やかに回復することが示された。

最後に、臨床応用を視野に入れ、ブタ心筋梗塞(虚血再灌流モデル)を用いて KUS121 の保護効果を検討した。再灌流直後に KUS121 を冠動脈内投与し、再灌流 7 日目に梗塞領域の評価を行った。TTC・エバンスブルー二重線色による組織学的な評価では、KUS121 投与によって用量依存的に梗塞領域は減少した。また、遅延造影心臓 MRI による梗塞領域の評

価においても同様の結果を示した。

【考 察】

急性心筋梗塞の治療法はカテーテルによる治療(経皮的冠動脈インターベンション:PCI)のみであるが、それでも完全に心筋梗塞を無くすことはできない。また効果的な治療薬はこれまでに存在しない。

VCP(valosin-containing protein:バロシン含有タンパク質)は、ATPase(アデノシン三リン酸(ATP)を加水分解する酵素)活性を有し、細胞内の異常タンパク質の処理などを担うタンパク質である。KUS121(Kyoto University Substance 121)は、この VCP の ATPase 活性のみを低下させることを目的として開発された。

今回、マウスおよびブタ心筋梗塞モデルに対して KUS121 を腹腔内や冠動脈内に投与したところ、用量依存的に梗塞サイズが減少した。新規の急性心筋梗塞治療薬としての臨床応用が期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

心筋梗塞後の梗塞範囲の大きさは予後との相関があることが明らかにされている。心筋梗塞後の梗塞範囲を抑えることができれば、患者の QOL の大幅な改善にとどまらず、総死亡率ならびに心不全入院を減少させることが期待できる。

今後、新規の急性心筋梗塞治療薬として臨床応用へ向けた開発を行う予定である。心不全による再入院と治療においては現在莫大な医療費が使われているため、そのような心筋梗塞治療薬の開発は医療経済的にも大きな意義を持つと考えられる。