

リアノジン受容体を標的とした新しい心不全・不整脈治療の開発

小林茂樹

山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学

【研究の背景】

心筋細胞内の Ca^{2+} 貯蔵庫である筋小胞体(SR)膜上の心筋型リアノジン受容体(RyR2)からの拡張期 Ca^{2+} 漏出は、心筋細胞の収縮・拡張不全および致死的不整脈の大きな原因である。

【目 的】

本研究では、RyR2 を治療標的とした RyR2 安定化治療(拡張期 Ca^{2+} 漏出抑制)が、心不全・心肥大・致死的不整脈に対する新たな包括的治療戦略となりうるかを実験的に証明するとともに、臨床的にも RyR2 安定化薬であるダントロレンの心不全・重症不整脈に対する有効性を多施設共同二重盲検ランダム化比較試験(RCT)により明らかにする。

【方 法】

本研究では、独自に開発した RyR2 からの CaM の解離を遺伝的に抑制したノックインマウス(V3599K KI マウス)を用いて(JCI insight2019)、RyR2 からの CaM 解離を選択的に抑制することが、心不全・心肥大・致死的不整脈の是正につながるか、を実験的に検証するとともに、臨床的にも RyR2 安定化薬(ダントロレン)を用いて、RyR2 からの CaM 解離の抑制が、心不全・重症不整脈に対して有効であるかを多施設共同二重盲検ランダム化比較試験(RCT)により世界で初めて明らかにすることを目的とする。

【基礎研究アーム】

後天的要因(圧負荷、心筋梗塞)に伴う心不全、心肥大、致死的不整脈の発症を RyR2 からの CaM 解離抑制により阻止しうるかの検証:1) 横行大動脈狭窄(TAC)による慢性圧負荷 2) 左冠動脈前下行枝(LAD)結紮による心筋梗塞(MI)負荷をマウスに適用し、左室機能、心筋細胞収縮能、 Ca^{2+} 放出能、RyR2-CaM 連関、心肥大シグナル伝達、催不整脈性、生存率を解析する。その際、(V3599K KI による)遺伝的および(ダントロレンによる)薬理的な CaM 解離抑制の、心機能・催不整脈性・予後に及ぼす効果を検討する。

【臨床研究アーム】

RyR2 安定化薬であるダントロレンが、1)心不全に合併した難治性心室頻拍(VT)に有効か(静注による急性効果)(ダントロレン VT 試験 jRCTs061180078、2)慢性心不全患者に対して、予後を改善するか(経口による慢性効果)を検討する(慢性心不全におけるダントロレンの予後および心室性不整脈に与える効果と安全性を評価する多施設ランダム化二重盲検試験:SHO-IN Trial:jRCTs061180059: Design 論文; J Cardiol 2020):本試験は医師主導型の中国地方、四国地方を含む21施設からなるダントロレン、プラセボによる RCT である。対象は左室駆出率 40%未満の慢性心不全患者で、主要評価項目は、心血管死、心不全増悪による入院、致死的不整脈による複合エンドポイントである(評価期間は 2 年)。目標症例数は 300 症例である。

【結 果】

【基礎研究アーム】

- 1) MI モデル:MI 作成後、WT マウス(MI-WT)に対して、ダントロレン慢性投与群(MI-WT+DAN)、V3599K 群(MI-V3599K)は、ともに、カテコラミン負荷誘発性 VT は生じず、左室リモデリング、心筋細胞肥大も抑制され、予後は著明に改善した(論文投稿中)。
- 2) TAC モデル: V3599K KI マウスでは TAC による心拡大、心肥大がほぼ抑制されていた。さらに、WT マウスでは、TAC2週後の早期から CaM が RyR2 から解離しているのに比し V3599K KI マウスでは CaM 解離が抑制されていた。ダントロレン慢性投与群および V3599K 変異マウスの生存率は、TAC 群に比し有意に改善した。

【臨床研究アーム】

- 1) 心疾患を有する VT に対するダントロレンの安全確認試(ダントロレン VT 試験): β 遮断薬、アミオダロンに治療抵抗性の VT ストームの連続 10 症例において、ダントロレンの急速静注にて 8 例で VT の停止を確認した(論文投稿中)。
- 2) SHO-IN Trial: SHO-IN 現在進行中で、2021年 11 月現在、257 症例を二重盲検化し、登録を行っている。

【考 察】

RyR2 の遺伝子治療および薬物治療による RyR2 安定化治療は、RyR2 構造安定化 \rightarrow CaM 解離抑制 \rightarrow Ca²⁺漏出抑制により、MI モデル、TAC モデルにおいて、心機能改善、抗不整脈作用にて有意な予後改善効果を認めた。今後、RyR2 安定化治療による抗不整脈効果や SHO-IN 試験による慢性心不全に対する効果が実証されれば、全く、新しい心不全治療となる可能性がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究では RyR2 分子標的として不全心筋細胞内 Ca²⁺ハンドリング調節異常を是正し、収縮・拡張不全、致死的不整脈に対する新しい治療法の確立を目指すものである。本研究で、有効性が実証されれば医療費の抑制にもつながり社会的貢献度は大である。また、RyR を分子標的とした新たな創薬へと繋がっていくと考えられる。

【参考・引用文献】

1. Nakamura Y, Yamamoto T, Xu X, Kobayashi S, Tanaka S, Tamitani M, Saito T, Saido TC, Yano M. Enhancing calmodulin binding to ryanodine receptor is crucial to limit neuronal cell loss in Alzheimer disease. *Sci Rep.* 2021;11(1):7289. doi: 10.1038/s41598-021-86822-x.
2. Kohno M, Kobayashi S, Yamamoto T, Yoshitomi R, Kajii T, Fujii S, Nakamura Y, Kato T, Uchinoumi H, Oda T, Okuda S, Yano M et al. Enhancing calmodulin binding to cardiac ryanodine receptor completely inhibits pressure-overload induced hypertrophic signaling. *Commun Biol.* 2020 Nov 26;3(1):714
3. Kobayashi S, Yoshiga Y, Yano M. Author's reply: The RyR2 - Targeting therapy against lethal arrhythmia. *J Cardiol.* 2020 Sep;76(3):323-324. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.03.011.
4. Nakamura Y, Yamamoto T, Kobayashi S, Tamitani M, Hamada Y, Fukui G, Xu X, Nishimura S, Kato T, Uchinoumi H, Oda T, Okuda S, Yano M. Ryanodine Receptor-Bound Calmodulin Is Essential to Protect Against Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *JCI Insight.* 2019;4(11):e126112.
5. Kobayashi S, Wakeyama T, Ono S, Ikeda Y, Omura M, Oda T, Hisamatsu Y, Seki K, Satoh A, Hiromoto M, Akashi S, Uchida K, Harada M, Furutani Y, Nakamura Y, Kohno M, Kawamura S, Obayashi M, Michishige H, Yano M. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dantrolene on

Ventricular Arrhythmia as Well as Mortality and Morbidity in Patients With Chronic Heart Failure (SHO-IN Trial): Rationale and Design. *J Cardiol.* 2020;75(4):454-461.