

カルモジュリンキナーゼを標的とした炎症・線維化抑制による新規心不全治療薬の開発

末富 建

山口大学医学部附属病院 第二内科

【研究の背景】

現在の心不全治療は大半が対症療法であり、特に収縮性の保持された心不全 (Heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF) には根本的治療が存在しない。そのような中、心機能低下への炎症の関与が再注目されている^{1, 2)}。申請者の研究により、心筋細胞内のカルシウム・カルモジュリンキナーゼ II (CaMKII) 活性化が炎症の起源であることが明らかになり³⁾、この知見を基に作成したマクロファージ特異的 CaMKII-KO マウスは、圧負荷反応性の炎症を抑え心筋線維化抑制を示した。本研究では CaMKII を標的とした新しい HFpEF 治療法の可能性を検証する。

【目 的】

HFpEF の主要所見である心筋拡張障害とそれをもたらす心筋線維化の抑制に、CaMKII が標的となりうるかを検証する。

【方 法】

① HFpEF マウスモデルにおけるマクロファージ内 CaMKII 依存性炎症シグナルの評価

申請者が作成したマクロファージ特異的 CaMKII δ -KO マウスおよび野生型マウスに対し、NOS 阻害薬 (L-NAME) および高脂肪食投与の 2-hit theory⁴⁾を用いて HFpEF モデルを作成した。単离心筋細胞およびマクロファージにおける CaMKII 活性、Caspase-1、炎症シグナルの経時変化を確認した。

② HFpEF 慢性期の血行動態と組織評価

L-NAME および高脂肪食負荷 15 週間後の心筋組織の線維化や心筋肥大の程度、心筋拡張能を評価した。

【結 果】

NOS 阻害薬 (L-NAME) および高脂肪食負荷により、開始第 6 週以降の心筋組織の著明な CaMKII 活性上昇、Caspase-1 活性、ASC および NLRP3 の mRNA 増加がみられた。同様の負荷を行ったマクロファージ特異的 CaMKII δ -KO マウス (mKO マウス) ではこれらの病的変化が抑制されていた。mKO マウスにおいて、心筋細胞の肥大は野生型と同程度であった。また、引き続いて生じる CD68 陽性細胞の心筋内集積については、野生型と比べて mKO マウスでは少ない傾向があったものの有意差はみられなかった。しかしながら mKO マウスにおいては線維化マーカー (colla1, periostin) 発現量および心筋線維化の程度が野生型と比較して顕著に抑制されており、慢性期の心エコー上の左室拡張能指数 (E/E') は有意に保持されていた。

【考 察】

圧負荷とは異なり、心筋細胞の肥大は比較的軽度であり、心筋組織線維化が顕著であった。また、マクロファージの心筋

組織内への集積は線維化よりも前にピークがあり、薬剤(MCP-1 拮抗等)によってマクロファージ集積が抑制されると、その後の線維化も軽減したことから、HFpEF における心筋リモデリング抑制にマクロファージの活性制御が標的として重要と考えられた。マクロファージ特異的 CaMKII δ -KO マウスでは CD68 の集積に最終的に有意差は出なかったものの、線維化は著明に抑制されていることから、マクロファージの集積程度に関わらず、マクロファージ内 CaMKII δ の抑制により、下流の炎症および線維化シグナルが抑制されることが示唆された。心負荷に伴う炎症シグナル発生、組織線維化、拡張能低下という一連の心リモデリング過程に対してマクロファージ内 CaMKII が治療標的となりうることが示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

炎症制御因子としての細胞内カルシウムイオン調節分子に着目した、従来の免疫抑制薬と異なる選択的な炎症制御薬として、根本的治療が未だ存在しない HFpEF への臨床応用が期待される。

【参考・引用文献】

- 1) Ridker et al. N Engl J Med 2017; 377: 1119-31.
- 2) Van Tassell et al. Circ Heart Fail. 2017
- 3) Suetomi et al. Circulation. 2018; 138(22):2530-2544.
- 4) Schiattarella et al. Nature. 2019 568:351-356