

新規心不全治療としての TRPV1 を介した心臓交感神経求心路修飾の意義

吉江幸司

信州大学医学部附属病院 循環器内科

【研究の背景】

近年、各種臓器における自律神経機能が注目されている。申請者は米国留学において、心臓からの情報を中枢へと伝える機能を果たす TRPV1 発現心臓交感神経求心路を阻害することによる正常心機能への影響¹⁾を確認した。そしてその次のステップとして心筋梗塞モデルへの TRPV1 阻害が病的な心筋リモデリング抑制効果ならびに致死性心室性不整脈耐性効果を得る可能性について、1)心筋組織の性状ならびに心筋線維化に関わる遺伝子発現、2)心臓超音波による心機能への差異、3)心臓自律神経発火の頻度、4)心筋障害の程度による致死性不整脈誘発に対する耐性、5)心筋細胞における活動電位評価、6)心筋の電気的興奮伝播の評価、を元に検討した²⁾。これらの研究成果を背景に帰国後も非虚血性心不全・突然死自然発症モデル(優勢抑制変異型 NRSF)心筋過剰発現マウス[dnNRSF-Tg])ならびに圧負荷肥大心[TAC]モデル、トロポニン T 変異モデル[ΔK210]を対象に、TRPV1 ノックアウト(KO)マウスおよび選択的 TRPV1 阻害薬投与が、虚血性モデルと同様の心臓リモデリング抑制効果を得る可能性につき検証している。

【目 的】

増加の一途をたどることが懸念されている心不全症例に対して、薬物療法から非薬物療法にわたる幾多の治療法が開発される中、その予後は未だ不良であり、再入院率の減少も含めた新規治療アプローチが求められる。上述の虚血性疾患モデルに対する TRPV1 を介した心臓交感神経求心路阻害が、心筋障害の進行抑制および悪性心室性不整脈基質形成を抑制することは確認できており、本研究では、未だ報告の乏しい非虚血性心不全モデルにおける同アプローチの治療法としての意義とその分子機序を明らかにすることを目的としている。

【方 法】

上述の各種非虚血性心疾患モデルに対して経時的な心筋線維化の評価にあたり、mRNA(TGF β 1, TGF β 3, collagen1 α , fibronectin, TIMP1, MMP-2)による定量、Sirius red 染色による画像的定量を実施すると同時に、リモデリングマーカー(ANP, BNP, α MHC, β MHC)による定量、血行動態評価のための心臓超音波検査および心臓カテーテル検査を行っている。致死性不整脈耐性評価については線維化および Gap junction の関わる anatomical re-entry とともに Cesium Chloride による誘発試験、コネキシン発現解析、テレメトリーモニタリングを進めている。交感神経機能評価としては免疫染色による摘出 DRG(脊髄後根)および T1-T3 並びにその前後レベルにおける脊髄から上流の脳幹から大脳に至る TRPV1 および c-fos 発現の有無を確認することで病的モデルと交感神経求心路阻害モデルにおけるこれらの中枢での神経活動の差異につき解析を進めている。同時に神経トレーサーを用いた神経活動評価も併用することで求心路から遠心路にかけての TRPV1 阻害による効果の背景メカニズムの詳細に迫っている。また非虚血性慢性心不全モデルへの TRPV1 阻害薬(AMG9810)の経口投与も継続している。

【結 果】

TRPV1 KO;dnNRSF-Tg では dnNRSF-Tg と比較し、生存率の上昇とともに突然死が減少していること、さらには心筋組織における進行性線維化の抑制を認め、dnNRSF-Tg に特有の進行性心機能低下が抑制されることが確認できている。さらには TRPV1 阻害薬(AMG9810)の経口投与において1ヶ月後の心機能を確認したところ、dnNRSF-Tg への AMG9810 投与群では dnNRSF-Tg のコントロール群と比較し、有意に進行性心機能低下抑制を達成していることが確認できた。その他、TRPV1 KO モデルに対する圧負荷作成モデルにおいては1年間と言う長期期間の中で、野生型への圧負荷作成モデルとの比較により心機能の推移を経時的に追った。結果、TRPV1 KO モデルにおいては心筋肥大の程度は野生型と変わらぬ変化をもたらしているものの、生存率の向上と心機能については良好に維持されることが確認できた。これらの背景因子となる心臓交感神経求心路ルート→中枢→遠心路における c-fos 発現ならびに TRPV1 抗体を用いた免疫染色を確認したところ、TRPV1 KO モデルにおける c-fos 発現の抑制と dnNRSF モデルにおける c-fos 発現の増強、これらの神経活性が TRPV1 にて染色される求心路ルートに一致して見られていることも確認されてきている。現在神経トレーサーを用いた求心路並びに遠心路の画像的評価も並行している。

【考 察】

上述の研究結果は TRPV1 阻害が、虚血性心疾患とともに非虚血性心疾患モデルにおいても心機能低下抑制をもたらすことを示している。その背景メカニズムとしては、病的モデルにおける TRPV1 から始まる求心路における神経伝達の過剰発現抑制が心臓交感神経求心路となる脊髄 T1-T3 レベル、さらには脳幹および大脳レベルで認められていることが濃厚と考えられるが、この点につき現在更なる検討を進めている。これらの過剰神経活動の抑制は求心路から中枢を介した遠心路にも見られており、この結果、RAS 系その他を介した線維化進行の抑制と心臓そのものの構造的および電気的リモデリングの抑制をもたらしていることをさらに突き詰めていく。今後は TRPV1 阻害という薬理学的性質における臨床応用にあたっての問題点を回避した創薬への課題解決が求められる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

心臓交感神経求心路の遮断は非虚血性心疾患モデルにおいても、心臓の構造的ならびに電気的リモデリングを抑制する効果が得られることが期待できる。今後、臓器特異的に交感神経求心路を阻害する薬剤の創出、もしくは TRPV1 修飾による中枢神経への影響(これらによる求心路から遠心路における神経活動変動)の結果見られる抹消心臓機能における分子的機能変化を正確に捉えることで、これまでの心不全治療と機序の異なる新規心不全予防・心機能改善・致死性不整脈耐性を実現する新規創薬へとつながる成果の報告としていきたい。

【参考・引用文献】

1. Yoshie K, Rajendran PS, Massoud L, Kwon O, Tadimeti V, Salavatian S, Ardell JL, Shivkumar K, Ajijola OA. Cardiac vanilloid receptor-1 afferent depletion enhances stellate ganglion neuronal activity and sympathetic response to cardiac stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* May 1;314(5):H954-H966.2018.
2. Yoshie K, Rajendran PS, Massoud L, Mistry J, Swid MA, Wu X, Sallam T, Zhang R, Goldhaber JI, Salavatian S, Ajijola OA. Cardiac TRPV1 afferent signalling promotes arrhythmogenic ventricular remodelling after myocardial infarction. *JCI insight* Feb 13;5(3):e124477.2020.