

心筋酸素消費増大を伴わない強心薬による新生児・乳児拡張型心筋症治療薬の創出

川岸裕幸

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

【研究の背景】

小児心不全は、小児の重要な死因であり、特に新生児・乳児期の心不全は、急速に重篤となりやすいことが知られている。主な病因のひとつとして、拡張型心筋症 (DCM) がある。一般的に予後が悪く、根本治療法は心移植しかないが、小児心移植は依然としてドナー不足など障害が多い。そのため安全な移植待機期間を延長するために、有効かつ安全な治療薬が求められる。近年、イバブラジン (HCN チャネル阻害薬) や ARNI (アンジオテンシン受容体・ネプリライシン阻害薬の合剤) が小児心不全治療薬として米国で承認されたが、小児の循環特性を考慮した治療薬は依然として無い。

【目 的】

アンジオテンシン AT_1 受容体 (AT_1R) は、G タンパク質経路と β アレスチン経路を介して細胞機能を調節している。近年、病的作用を多く持つ G タンパク質経路を抑制しつつ生理的作用を示す β アレスチン経路を選択的に活性化する β -Arrestin-bias agonist (BBA) が重要な治療薬候補となっている。我々は、ペプチド性 BBA が心筋細胞の AT_1R に作用し、新生児・乳児期特異的な強心作用を誘導することを報告した¹⁾。興味深いことに、他の強心薬で見られる頻脈や心筋酸素消費量の増加といった副作用は認められなかった。さらに、ペプチド性 BBA を継続投与することで、ヒト DCM モデルマウスの離乳前生命予後を有意に改善することを見出している。本研究では、ペプチド性 BBA よりも汎用性の高い、BBA としての作用を示す低分子化合物をスクリーニングし、新生児・乳児 DCM の治療薬の創出を目指すものである。

【方 法】

これまでに、公知低分子化合物約 1×10^6 分子について、BBA 結合型 AT_1R と低分子化合物の *in silico* 結合スクリーニングを行い、BBA 活性が期待できる約 100 分子を選択した。これらの化合物について、Split-Luc レポーター細胞株を用い、 AT_1R / β アレスチン 2 経路の活性をルシフェラーゼレポーターアッセイにより評価した。別の AT_1R 下流シグナル経路である G タンパク質経路については、細胞内 Ca^{2+} 濃度測定により活性を評価した。さらに、強心作用の *in vitro* 指標である心筋細胞 Ca^{2+} トランジェントへの作用、および AT_1R と化合物の結合について検討を行った。

【結 果】

Split-Luc レポーター細胞株によるスクリーニングの結果、アンジオテンシン II (AngII) 存在下で AT_1R / β アレスチン 2 経路の活性を増強する Compound09 を同定した。Compound09 は、 AT_1R /G タンパク質経路の活性については大きな変化を示さなかった。次に、新生児マウスの単離心筋細胞を Compound09、AngII で処理し、細胞内 Ca^{2+} イメージングを行った結果、Compound09 存在下では AngII による Ca^{2+} トランジェント上昇作用が増大した。さらに、 AT_1R との結合についてラジオアイソトープを用いた検討を行ったところ、Compound09 は AngII と競合せずに AngII- AT_1R の結合を増強する、という結果が得られた。

【考 察】

以上の解析から、Compound09 が AngII 存在下で AT₁R/β アレスチン 2 経路を活性化する一方、G タンパク質経路に顕著な作用を示さなかった。また Compound09 は、AT₁R の AngII 結合部位とは異なる箇所に結合し、作用することが示唆された。すなわち Compound09 は、新生児・乳児 DCM 治療薬の重要なヒット化合物であり、我々の知る限り世界初の AT₁R の低分子 β-arrestin-biased allosteric potentiator として機能する可能性が示された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究で得られる知見は、新たな新生児・乳児 DCM 治療薬の創出につながることを期待され、小児心不全患者の QOL 改善や安全な移植待機可能時間の延伸に貢献できる。超少子高齢社会である本邦においては、小児患者の救命・健康寿命の増進は重要な課題であり、極めて大きな臨床的、社会的意義があると考ええる。

【参考・引用文献】

1) *Kashihara, *Kawagishi et al., JACC Basic Transl Sci, 5(11):1057-1069. (2020) (*co-first authors)