

## HFpEF の新規治療薬開発を目指した非侵襲的代謝画像診断法の確立

加藤久和

大阪大学大学院医学系研究科 医化学

### 【研究の背景】

わが国で急増する高齢者心不全は、QOL 低下や要介護化を招く深刻な社会問題である。高齢者心不全の約半数を占める拡張不全には、加齢に伴うミトコンドリア機能低下による心筋代謝異常が関与すると考えられているが、明確な診断法や治療法はいまだ確立されていない。拡張不全の病態には微小循環障害による臓器微小虚血が関与し<sup>1,2)</sup>、虚血下では ATP 産生低下に伴い脂肪酸酸化から解糖系への代謝シフトが生じるとされる<sup>3,4)</sup>。このような代謝変化は PET を用いて非侵襲的に評価できる可能性があるものの、臨床応用可能な診断法は未確立である。

我々は、低酸素下で誘導され ATP 産生を増強する臓器保護分子 G0S2 を同定し<sup>5,6)</sup>、その分解機構を解明<sup>7)</sup>するとともに、分解阻害剤スクリーニングにより G0S2 安定化化合物#S8X を見出した。本化合物は心筋細胞における ATP 産生および低酸素下生存率を向上させることから、ミトコンドリア代謝制御を介した新たな治療戦略の可能性を示している。一方で、こうした治療概念を生体内で検証するためには、微小虚血や代謝異常を反映する客観的評価指標の確立が不可欠である。

### 【目 的】

心不全における代謝シフトの非侵襲的画像診断法の確立と G0S2 安定化化合物の生体内 POC 獲得を目的とする。

### 【方 法】

本研究では以下の項目を行った。

#### 1. [<sup>11</sup>C]acetate PET による代謝評価法の確立

直接的かつ高精度にミトコンドリア代謝を評価する方法として、[<sup>11</sup>C]acetate PET を用いて心筋酸素消費量の定量的評価を進めた。[<sup>11</sup>C]で放射性標識された酢酸(半減期; ~20 分)を体内に注入し、その酢酸が acetyl-CoA に代謝され TCA サイクルに入り、CO<sub>2</sub> の形で体外に排出されるまでの[<sup>11</sup>C]酢酸の変化を PET にて経時的に撮像した。心臓に取り込まれた[<sup>11</sup>C]酢酸の CO<sub>2</sub> 排出までの洗い出し曲線を描出することで得られる洗い出し係数 Kmono は、その個体の酸素消費速度に比例するため、Kmono で心臓の酸素消費速度を測定した<sup>8)</sup>。

#### 2. G0S2 安定化化合物の構造最適化

プレリード化合物#S8X を合成展開することで(薬学研究科協力)、薬物動態を改善し、経口投与可能な新規化合物の同定を進めた。

#### 3. 心不全モデルを用いた G0S2 安定化化合物の有効性検証

ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I のサブユニット Ndufs6 を欠損したマウス(Ndufs6 KO マウス)<sup>9)</sup>を心不全モデルとして、プレリード化合物#S8X を投与し、心機能評価と[<sup>11</sup>C]acetate PET を用いた代謝評価を行い、化合物の有効性を検証した。

### 【結 果】

#### 1. [<sup>11</sup>C]acetate PET による代謝評価法の確立

心不全モデルマウスのミトコンドリア代謝機能を評価するために、Ndufs6 KO マウスを用いて<sup>[14C]</sup>acetate PET を実施した。Ndufs6 KO マウスの野生型、ヘテロ、およびホモ個体を用いて検討したところ、ヘテロ個体は野生型と同程度の Kmono 値であったが、ホモ個体では有意に Kmono 値が低下していた。

## 2. G0S2 安定化化合物の構造最適化

プレリード化合物#S8X の合成展開により 30 種類の新規化合物を合成し、ラット培養心筋細胞を用いて化合物のG0S2 安定化活性を評価するとともに、in vitro ADME の評価を行った。その結果、#S8X と同程度の G0S2 安定化活性を有し in vitro ADME 指標が良好な 3 種類の化合物を同定した。これらの化合物をマウスに単回経口または静脈内投与し薬物動態を評価したところ、バイオアベイラビリティは 26% であり、心臓内の薬物濃度は有効な薬効を示す濃度に達していた。

## 3. 心不全モデルを用いた G0S2 安定化化合物の有効性検証

Ndufs6 KO マウスのホモ個体を生後 4 週より心エコーにてモニタリングし、心機能低下を呈したところで、#S8X (50 mg/kg) を 1 日 1 回、3 週間腹腔内投与した。投与後の心機能の推移をモニタリングしたところ、投与開始 2 週より心機能の回復と心壁厚の改善が認められた。さらに投与 3 週後で<sup>[14C]</sup>acetate PET を実施したところ、Kmono 値が有意に上昇していた。

### 【考 察】

Ndufs6 KO マウスを用いた解析により、ミトコンドリア呼吸鎖機能が高度に障害されたホモ個体において Kmono 値が有意に低下しており、<sup>[14C]</sup>acetate PET が心筋ミトコンドリア代謝機能を定量的に評価可能であることが示された。これは、心不全病態における代謝異常を客観的に捉える診断指標としての可能性を支持する結果である。

さらに、G0S2 安定化化合物#S8X を心不全モデルマウスに投与したところ、心機能および心壁厚の改善が認められるとともに、低下していた Kmono 値が有意に上昇した。これらの結果は、G0S2 安定化による ATP 産生増強がミトコンドリア代謝の改善を介して心機能回復に寄与する可能性を示唆する。すなわち、心不全における代謝障害が可逆的であり、治療介入の標的となり得ることを生体内で示したと言える。これらの成果をもとに、今後は HFpEF モデルマウスでも検討していく。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究により、<sup>[14C]</sup>acetate PET を用いて心不全における代謝改善と心機能改善との関連を非侵襲的に評価できる可能性を示した。本手法は、心筋ミトコンドリア代謝障害の新たな定量的画像診断法として、診断および治療効果判定への応用が期待される。また、G0S2 を標的としたミトコンドリア代謝改善という新規治療概念は、高齢者心不全に対する新たな治療戦略となり得る。超高齢化社会における心不全診療において、早期診断と適切な治療介入を可能とし、患者の QOL 向上に貢献する臨床的意義を有すると考えられる。

### 【参考・引用文献】

1. Paulus WJ and Tschope C. J Am Coll Cardiol 2013, 62, 263-271.
2. Mohammed SF, et al., Circulation 2015, 131, 550-559.
3. Kim, J, et al., Cell Metab 2006, 3, 177-185.
4. Neubauer S. New Engl J Med. 2007, 356, 1140-1151.
5. Kato H, Kioka H, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2014111(1):273-8, 2014.
6. Kioka H, et al. FASEB J. 34(2):2041-2054, 2020.
7. Kamikubo K, Kato H, et al. J Biol Chem. 294, 14562-14573, 2019.
8. Beanlands RS, et al., Circulation 2000; 102:2070-2075.
9. Ke BX, et al., PNAS 2012,109:6155-70