

心拡張障害進展における TRPC3/C6 の意義の解明と新規治療法の確立

稲住英明^{1, 2)}, 金森敬彦¹⁾, 野村征太郎²⁾, 桑原宏一郎³⁾

- 1) 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学
- 2) 東京大学大学院医学系研究科 先端循環器医科学講座
- 3) 信州大学医学部 循環器内科学教室

【研究の背景】

収縮能が保たれた心不全 (HFpEF) には有効な治療法が乏しく、その病態解明と新規治療法の開発が急務である。

申請者等を含む複数のグループから、受容体活性化型イオンチャネルである TRPC3/C6 が心肥大に関わっていること、その抑制が圧負荷による心肥大や心収縮能低下並びに虚血再還流障害を抑制することが報告されている (Kuwahara et al. JCI 2006, Seo et al. PNAS 2014, Xiju et al. PNAS 2017)。

一方で収縮能の保たれた心不全 (HFpEF) における TRPC3/C6 の意義は未だ不明である。

最近申請者等は新規 TRPC3/C6 選択的阻害薬 L862 (特許出願済) がその選択性と阻害活性に加えて、薬物動態、毒性の面からも臨床展開可能なことを見出し、肺高血圧症モデル動物の表現系を血管平滑筋の増殖抑制や線維化の抑制を介して強く改善することを明らかにした (Moriuchi et al. in revision)。

そこで未だ有効な治療薬が乏しい HFpEF の発症・進展に TRPC3/C6 が関与していることが明らかとなれば、ドラッグリポジショニングによる新規治療法の開発に直結すると考えた。

【目 的】

受容体活性化型イオンチャネル TRPC3/C6 に着目し、HFpEF の発症・進展におけるその役割を解明するとともに、新規 TRPC3/C6 選択的阻害薬 (L862) の治療効果を検証することを目的とした。

【方 法】

1. HFpEF モデルマウスにおける in vivo 評価

High fat Diet + L-NAME 投与により HFpEF モデルマウスを作成した。野生型マウスおよび TRPC3/C6 ダブルノックアウト (DKO) マウスを用いて、TRPC3/C6 の遺伝的欠損が HFpEF の表現型に与える影響を検討した。また、野生型 HFpEF モデルマウスに対し、TRPC3/C6 選択的阻害薬 L862 を経口投与し、心エコーによる拡張機能評価 (E/e') およびトレッドミルによる運動耐容能評価 (走行距離) を行った。

2. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞 (iPSCM) を用いた in vitro 評価

HFpEF の病態に関与する炎症性サイトカイン (IFN γ) を iPSCM に投与し、細胞レベルでの拡張機能障害を再現した。カルシウムイメージングを用いて弛緩時間 (decay time) を測定し、TRPC3/C6 阻害薬 L862 が IFN γ による弛緩障害を改善するか検証した。

【結 果】

1. TRPC3/C6 阻害薬は HFpEF モデルマウスの心機能と組織学的変化を改善した

L862 投与群では、HFpEF モデルで上昇した E/e' が有意に抑制され、低下した運動耐容能も改善傾向を示した。組織学的には、L862 投与群において心臓の線維化が抑制された。TRPC3/C6 DKO マウスでも同様に HFpEF 病態の進展が抑制され、NPPB の mRNA 発現上昇も低減する傾向が認められた。

2. TRPC3/C6 阻害薬は炎症刺激による心筋細胞の弛緩障害を直接改善した

iPSCM において、 $IFN\ \gamma$ 刺激は弛緩時間を反映する拡張期のカルシウム濃度減衰時間 (decay time) を有意に延長させた。一方 L862 を同時に投与することで decay time の延長は有意に軽減された。これは、TRPC3/C6 阻害薬が炎症による心筋細胞レベルでのカルシウム動態を介した拡張機能障害を直接軽減することを示唆する。

【考 察】

本研究により、TRPC3/C6 が HFpEF の病態進展において重要な役割を果たしていることが示唆された。TRPC3/C6 の遺伝的欠損および薬理的阻害は、心臓の拡張機能と運動耐容能を改善した。特に、iPSCM を用いた実験では、TRPC3/C6 阻害薬が炎症性サイトカインによる心筋細胞のカルシウムハンドリング異常を介した弛緩障害を直接的に改善することが明らかとなり、その作用機序の一端が示された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

我々は別途、収縮不全心不全 (HFrEF) モデルである圧負荷 (TAC) モデルにおいても L862 が心機能低下を抑制することを確認している。以上より、TRPC3/C6 は HFpEF に対する有望な新規治療標的であると同時に、L862 が HFrEF・HFpEF の両病態に有効な、より多くの心不全患者に貢献できる治療薬となる可能性が示された。