

KUS121 は新規の心不全治療薬となる

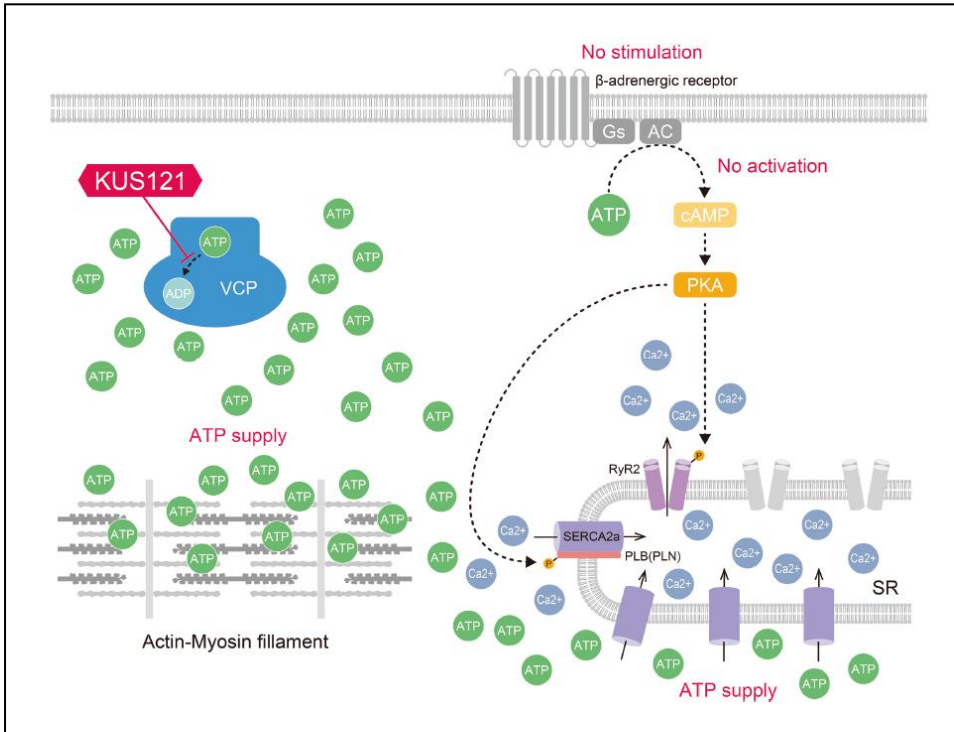
—Ca²⁺負荷なしに血行動態を改善—

概要

「研究の背景」 KUS121 は細胞内 ATP を維持して様々な疾患に良い作用を及ぼすことが知られています。今回、京都大学大学院医学研究科 循環器内科学教授、尾野 亘、京都大学大学院生命科学科 高次生命科学専攻高次生体統御学教授、垣塚 彰、辻 修平 循環器内科学客員研究員、大谷千春 同博士課程学生らの研究グループはこの KUS121 が新規の心不全治療薬となることを明らかにしました。

「研究の手法と成果」心不全モデルマウスにおいて低下した心臓のエネルギーが KUS121 により増加し、収縮能を改善させることがわかりました。また、イヌの高頻度ペースングによる心不全モデルにおいて、KUS121 により収縮能および拡張能が改善しました。さらに、単離マウス心筋細胞において、KUS121 負荷により心筋細胞の収縮能が上昇する一方で、強心薬で生じる Ca²⁺負荷が KUS121 で生じないことがわかりました。

「波及効果・今後の予定」上記の結果より、KUS121 が心肥大や線維化を起こさない急性心不全治療薬として使用できる可能性があること、慢性心不全患者で心不全の進行を抑制できる可能性があること、また KUS121 の投与により、末期の慢性心不全患者がカテコラミン依存から脱却できる可能性が示唆されました。さらに臨床応用に向けて研究を展開していく予定です。本成果は、2023 年 12 月 12 日に欧州の国際学術誌「*Biomedicine & Pharmacotherapy*」にオンライン掲載されました。



KUS121 は細胞内の VCP 蛋白による ATP の消費を抑えて細胞内 ATP を増加させる。これが直接ミオシン ATPase や SERCA2a を活性化させて収縮能および拡張能を改善させる。これは従来の β 受容体の活性化から細胞内 Ca²⁺ 濃度が上昇する経路と全く異なるために、心肥大や線維化を起こさない。

1. 背景

心不全は進行すると心筋細胞の ATP 供給量と消費量のバランスが崩れ、ATP レベルが低下し、心収縮力が低下する。強心薬は ATP 消費量を増加させ心収縮力を改善させるが、細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させ、心肥大・線維化を引き起こし心不全患者の予後を悪化させる。また β 遮断薬は心筋細胞の ATP 消費量を減らす作用があるが、陰性変力作用により急性期の心不全治療には適していない。一方で心筋細胞の ATP レベルを上昇させる薬剤は現在存在していない。

Kyoto University Substance 121 (KUS121)は Valosin-containing protein (VCP)の ATPase 阻害剤であり、細胞の ATP レベルを上昇させ、細胞保護作用を有する。

2. 研究手法・成果

横行大動脈縮窄(TAC)手術による圧負荷心不全モデルマウスを作成し、心機能が低下した状態で KUS121 を腹腔内投与すると投与後速やかに左室駆出率の改善を認めた。また心筋 MR スペクトロスコピーを用いて心筋のエネルギー効率を評価したところ KUS121 投与後に PCr/ATP 比が改善した。TAC 手術後心不全期に KUS121 を長期投与すると心機能の低下・心筋細胞の線維化の抑制を認めた。高頻度ペーシング心不全モデル犬を用いて KUS121 投与中の血行動態を測定したところ、投与後左室収縮能・拡張能の改善、左室拡張末期圧・肺動脈圧の低下を認める一方で体血圧は変化しなかった。さらに、単離マウス心筋細胞において、強心薬で生じる Ca^{2+} 負荷が KUS121 で生じないこと、さらに細胞内 Ca^{2+} の筋小胞体への取り込みも上昇することも分かった。

KUS121 が急性心不全に対し改善作用を示した。強心作用と心保護作用（抗心肥大、抗線維化）を併せ持つため、心不全治療の新たな選択肢になる可能性がある。また、慢性心不全においては KUS121 が強心薬と異なる細胞内シグナル伝達経路で作用することから、特に末期の患者がカテコラミン依存から脱却できる可能性が示唆された。

3. 波及効果、今後の予定

KUS121 が心肥大や線維化を起こさない急性心不全治療薬として使用できる可能性があること、また KUS121 の投与により、末期の慢性心不全患者がカテコラミン依存から脱却できる可能性が示唆された。

今後、臨床応用へ向けた研究を進める。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は科研費 18J20214、22K16071 (辻 修平), 20K08904 (堀江貴裕), 19H03435 (垣塚 彰), 20H03675、20K21600 (尾野 亘)によって行われた。また一部は京都創薬（株）との共同研究によって行われた。

<用語解説>

KUS121; Kyoto University Substance 121 (KUS121)、VCP; Valosin-containing protein、SERCA2a; sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase

<研究者のコメント>

心不全パンデミックといわれているように、今後心不全患者数は非常に増えていきます。新規の心不全治療薬を少しでも早く臨床の現場に届けられるように努力していきます。

<論文タイトルと著者>

タイトル：KUS121, a VCP modulator, has an ameliorating effect on acute and chronic heart failure without calcium loading via maintenance of intracellular ATP levels (VCP モジュレーターの KUS121 は、細胞内 ATP レベルを維持し、カルシウム負荷無しに急性および慢性心不全を改善させる)

著者：Shuhei Tsuji, MD, PhD, Chiharu Otani, MD, Takahiro Horie, MD, PhD, Shin Watanabe, MD, PhD, Osamu Baba, MD, PhD, Naoya Sowa, BS, Yuya Ide, MD, PhD, Asami Kashiwa, MD, PhD, Takeru Makiyama, MD, PhD, Hirohiko Imai, PhD, Yasuhiro Nakashima, MD, PhD, Tomohiro Yamasaki, MD, Sijia Xu, MD, Kazuki Matsushita, MD, Keita Suzuki, MD, Fuquan Zou, MD, Eitaro Kume, MD, Koji Hasegawa, MD, PhD, Takeshi Kimura, MD, PhD, Akira Kakizuka, MD, PhD and Koh Ono, MD, PhD

掲載誌：*Biomedicine & Pharmacotherapy* DOI：10.1016/j.biopha.2023.115850