

# 京都大学発の薬剤「KUS121」が心筋梗塞サイズを縮小することを解明

## —再灌流障害を抑制する新規治療法—

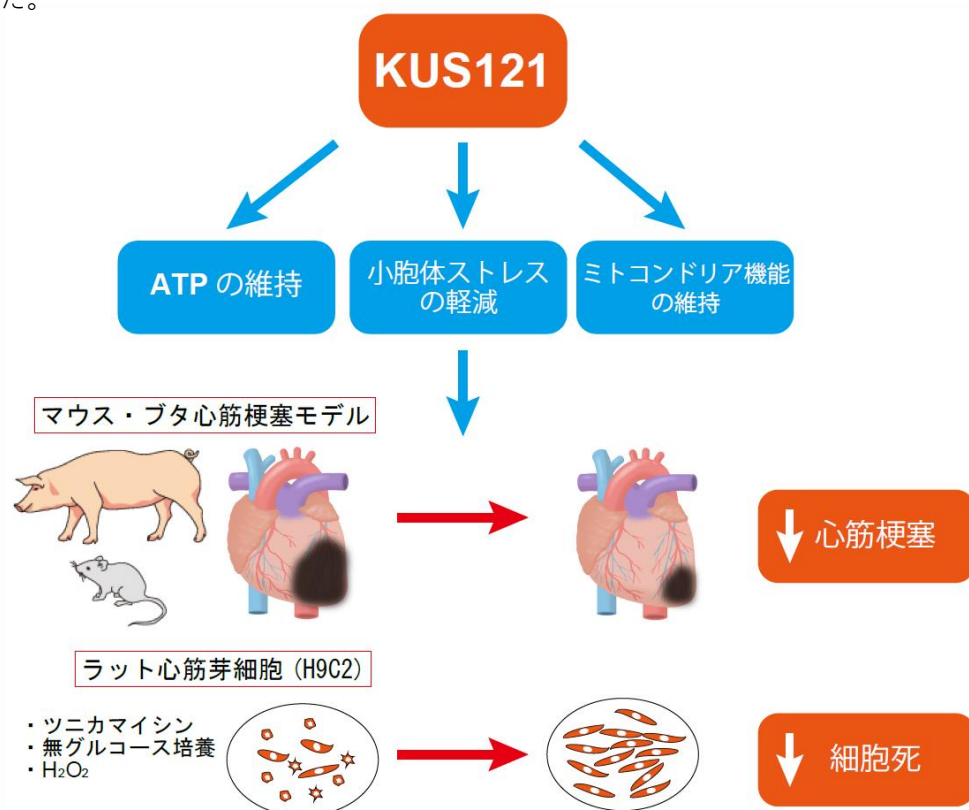
### 概要

急性心筋梗塞の治療法はカテーテルによる治療（経皮的冠動脈インターベンション：PCI）のみでしたが、それでも完全に心筋梗塞を無くすことはできません。また効果的な治療薬はこれまでにありませんでした。

VCP（valosin-containing protein：パロシン含有タンパク質）は、ATPase（アデノシン三リン酸（ATP）を加水分解する酵素）活性を有し、細胞内の異常タンパク質の処理などを担うタンパク質です。KUS121（Kyoto University Substance 121）は、この VCP の ATPase 活性のみを低下させることを目的として京都大学で開発されました。

今回、京都大学大学院医学研究科循環器内科 木村剛 教授、尾野亘 同准教授、井手裕也 同特定助教、京都大学大学院生命科学研究科 垣塚彰 教授らの研究グループは、マウス心筋梗塞モデルを用いて KUS121 の投与実験を行ったところ、梗塞サイズが減少し、心機能の改善を認めました。また、心臓組織での ATP が速やかに回復することや ER ストレス（小胞体ストレス）も低下することも分かりました。さらに、よりヒトに近い、ブタ心筋梗塞モデルに対して KUS121 を冠動脈内に投与したところ、用量依存的に梗塞サイズが減少しました。今後、新規の急性心筋梗塞治療薬として臨床応用へ向けた開発を行う予定です。

本成果は、2019 年 10 月 29 日に米国の国際学術誌「JACC: Basic to Translational Science」にオンライン掲載されました。

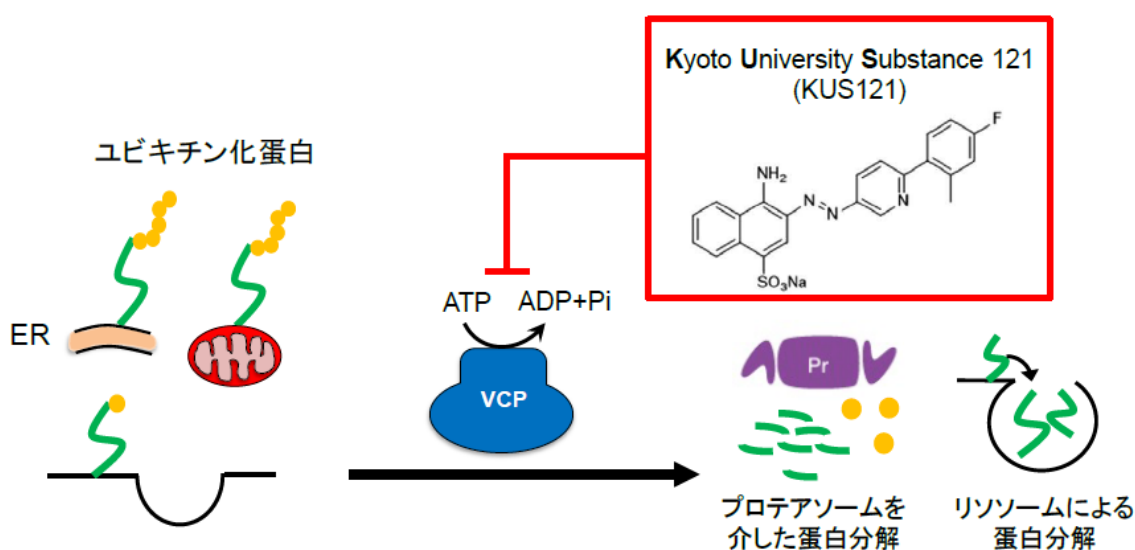


## 1. 背景

急性心筋梗塞の梗塞サイズを減少させ、予後を改善させる治療法は、経皮的冠動脈インターベンション(PCI)による早期再灌流療法のみですが、それでも完全に梗塞を無くすことはできません。さらに梗塞サイズを減少させる新規治療法が望まれています、未だに確立されたものはありませんでした。

VCP (valosin-containing protein: バロシン含有タンパク質) は、ATPase (アデノシン三リン酸 (ATP) を加水分解する酵素) 活性を有し、細胞内の異常タンパク質の処理など重要な役割を担うタンパク質です。KUS121 (Kyoto University Substance 121)は、この VCP の ATPase 活性のみを選択的に低下させることを目的として開発されました。(図 1) これまでに KUS121 は細胞内 ATP の維持、ER ストレス (小胞体ストレス) の軽減を介して細胞死を抑制することが報告され、また生体でも KUS121 の保護効果が報告されています。今回、KUS121 が虚血性心疾患に対しても効果を有するか、臨床応用も視野に入れた検討を行いました。

## KUS121はVCPのもつATPaseを選択的に抑制する



- Valosin- containing protein: VCPは細胞機能保持に働く
- ATPを消費する蛋白(ATPase)としての側面
- **KUSはVCPのATPaseのみを選択的に抑制する**
- 京都大学 垣塚 彰先生により開発

図 1. KUS121 (Kyoto University Substance 121)の作用メカニズム

## 2. 研究手法・成果

本研究グループは今回、KUS121 の心筋細胞保護効果を細胞実験で検討しました。ラット心筋芽細胞 H9C2 にツニカマイシン投与、無グルコース培養、H2O2 投与によって細胞死を誘導したところ、KUS121 は用量依存的に細胞死を抑制しました。それには細胞内 ATP レベルの維持、ER ストレスの減少を介していました。また、XF96 細胞外フラックスアナライザーを用いたミトコンドリア機能の評価検討では、ツニカマイシン投与によって低下したミトコンドリア機能が KUS121 投与によって維持されたことが分かりました。以上から、KUS121 は ATP の維持、ER ストレスの減少、ミトコンドリア機能の保持を介して H9C2 の細胞死を抑制している可能性が示唆されました。

次に、生体での KUS121 の保護効果を検証するため、マウス心筋梗塞(虚血再灌流)モデルを用いて KUS121 の投与実験を行いました。KUS121 の再灌流後投与は、再灌流 7 日後の組織学的な評価では非投与群と比較し

て有意に梗塞領域を減少させました。また、心臓超音波による心機能評価においても、KUS121 の再灌流後投与は非投与群と比較して有意に心機能を維持しました。

また、生体でも KUS121 が細胞内 ATP の維持、ER ストレスの減少を介して保護効果を有するか検討を行いました。ER ストレスの評価のため、再灌流 1 時間後の心臓組織中での CHOP の発現量を測定したところ、KUS121 投与群では有意に減少していました。

また、虚血再灌流モデルでの ATP の経時変化を評価するため、ATP 可視化マウスである GO-ATeam2 マウスを用いて KUS121 の投与実験を行いました。虚血によって低下した ATP は、非投与群では再灌流後も低下したままでした。しかし、KUS121 の再灌流後投与によって ATP は速やかに回復することが分かりました。

(図 2)

最後に、臨床応用を視野に入れ、ブタ心筋梗塞（虚血再灌流モデル）を用いて KUS121 の保護効果を検討しました。再灌流直後に KUS121 を冠動脈内投与し、再灌流 7 日目に梗塞領域の評価を行いました。TTC・エバンスブルー二重線色による組織学的な評価では、KUS121 投与によって用量依存的に梗塞領域は減少しました。また、遅延造影心臓 MRI による梗塞領域の評価においても同様の結果でした。(図 3)

以上の結果から、KUS121 は新規の急性心筋梗塞治療法となりうることが示唆されました。

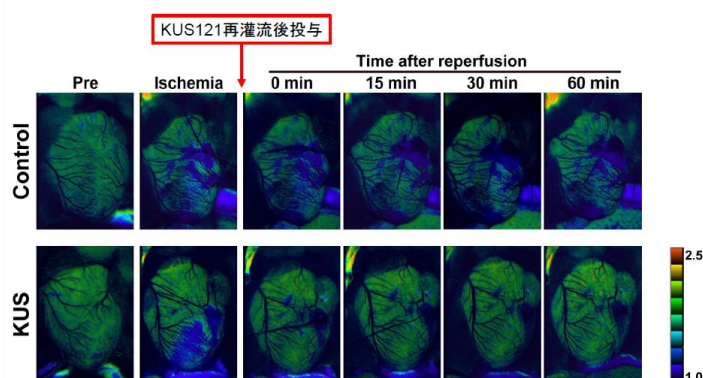


図 2：KUS121 は虚血再灌流モデルにおいて ATP を維持する。

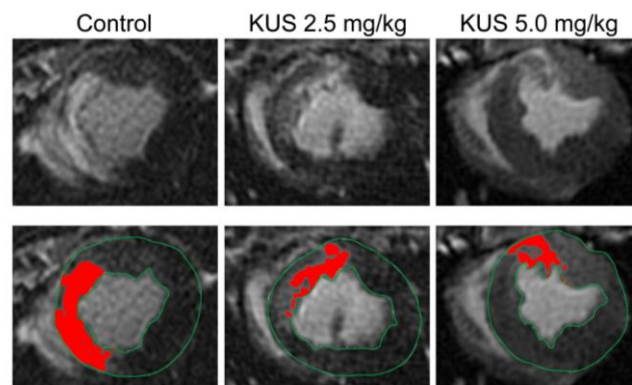


図 3：MRI での梗塞巣の評価（ブタモデル）

### 3. 波及効果、今後の予定

心筋梗塞後の梗塞範囲の大きさは予後との相関があることが明らかにされています。心筋梗塞後の梗塞範囲を抑えることができれば、患者の QOL の大幅な改善にとどまらず、総死亡率ならびに心不全入院を減少させることが期待できます。

本研究グループは今後、新規の急性心筋梗塞治療薬として臨床応用へ向けた開発を行う予定です。心不全による再入院と治療においては現在莫大な医療費が使われているため、そのような心筋梗塞治療薬の開発は医療経済的にも大きな意義を持ちます。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学大学院医学研究科循環器内科学、大学院生命科学研究科高次生体統御学、大学院医学研究科腎臓内科学の共同研究として行われました。また、本研究は日本学術振興会の科学研究費助成事業（科研費、研究課題番号 18K15888、17K09860、JP1605297、16H05151、17H04177、17H05599）の支援を受けて行われました。

### <用語解説>

**VCP** : valosin-containing protein は、細胞内の主要な ATPase であり、細胞が異常タンパク質の蓄積や酸化ストレスに遭遇した時に応答するために重要なタンパク質である。

**KUS 剤 (KUS121)** : Kyoto University Substance。京都大学の垣塚らによって開発された VCP 機能を阻害しない VCP の ATPase の阻害剤。細胞内の ATP 減少と細胞死を抑制する作用を持つ。

**PCI** : Percutaneous coronary intervention。経皮的冠動脈インターベンション。カテーテルにより、閉塞あるいは狭窄した冠動脈を広げ、血流を再開させる手技。

**ER ストレス** : 小胞体ストレス。正常な高次構造になれなかった変性タンパク質が小胞体に蓄積した結果、細胞が正常な生理機能を失う原因となる悪影響のこと。

**CHOP** : CEBP- homologous protein。小胞体ストレスにより発現が誘導される転写因子であり、C/EBP  $\beta$  とヘテロダイマーを形成し、アポトーシスを促進する遺伝子発現を誘導する。

**再灌流障害** : 途絶した血流を再開させることにより生じる活性酸素やカルシウム負荷などにより、組織が受ける障害のこと。

### <研究者のコメント>

これまでに、心筋梗塞サイズの縮小効果を標的として臨床応用された薬剤はありませんでした。①KUS121 は虚血再灌流時に低下する ATP を維持するという新規メカニズムを有する点、また②生体での作用が強いこと、さらに③投与方法として冠動脈内投与という用法で最大薬効を達成することで臨床応用に繋がたいと考えています。

### <論文タイトルと著者>

タイトル : Cardio-protective effects of VCP modulator KUS121 in murine and porcine models of myocardial infarction (VCP モジュレーターの KUS121 はマウス、ブタ心筋梗塞モデルで心保護作用を持つ)

著 者 : Yuya Ide, Takahiro Horie, Naritatsu Saito, Shin Watanabe, Chiharu Otani, Yui Miyasaka, Yasuhide Kuwabara, Tomohiro Nishino, Tetsushi Nakao, Masataka Nishiga, Hitoo Nishi, Yasuhiro Nakashima, Fumiko Nakazeki, Satoshi Koyama, Masahiro Kimura, Shuhei Tsuji, Randolph Ruiz Rodriguez, Sijia Xu, Tomohiro Yamasaki, Toshimitsu Watanabe, Masamichi Yamamoto, Motoko Yanagita, MD, Takeshi Kimura, Akira Kakizuka, and Koh Ono

掲 載 誌 : JACC: Basic to Translational Science DOI :