

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—

京都大学医学研究科木村剛 教授、尾野亘准教授、井手裕也特定助教、生命科学研究所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、本学で開発された薬剤である KUS121 (Kyoto University Substance 121) の投与実験を行ったところ、梗塞サイズが減少し、心機能の改善が認められることを解明しました。また、心臓組織での ATP (アデノシン三リン酸) 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 (図 1)。

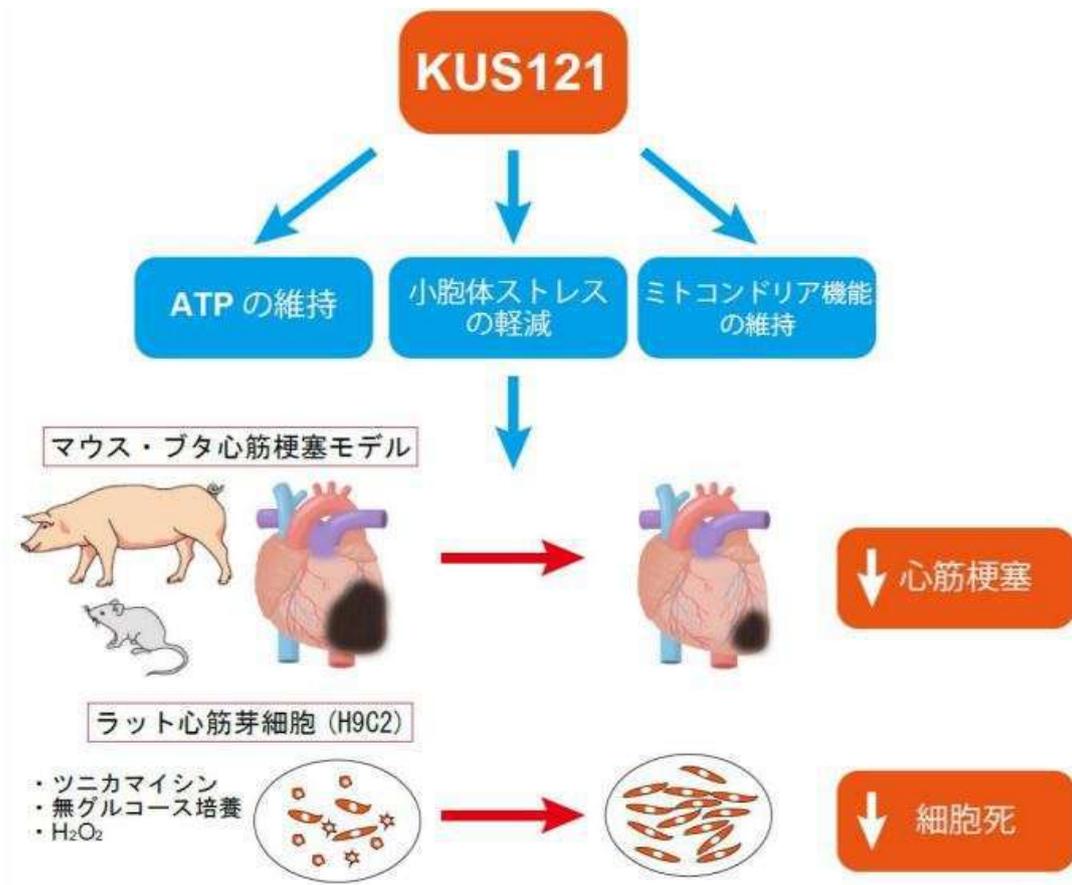


図 1 ブタ心筋梗塞モデルに対して KUS121 を冠動脈内に投与した結果、梗塞サイズが減少した

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 : バロシン含有タンパク質) は、ATPase (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 は、この VCP の ATPase 活性のみを低下させることを目的として本学で開発されました。

本研究成果は、2019年10月29日に、国際学術誌「JACC: Basic to Translational Science」のオンライン版に掲載されました。

## 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 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 2)。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

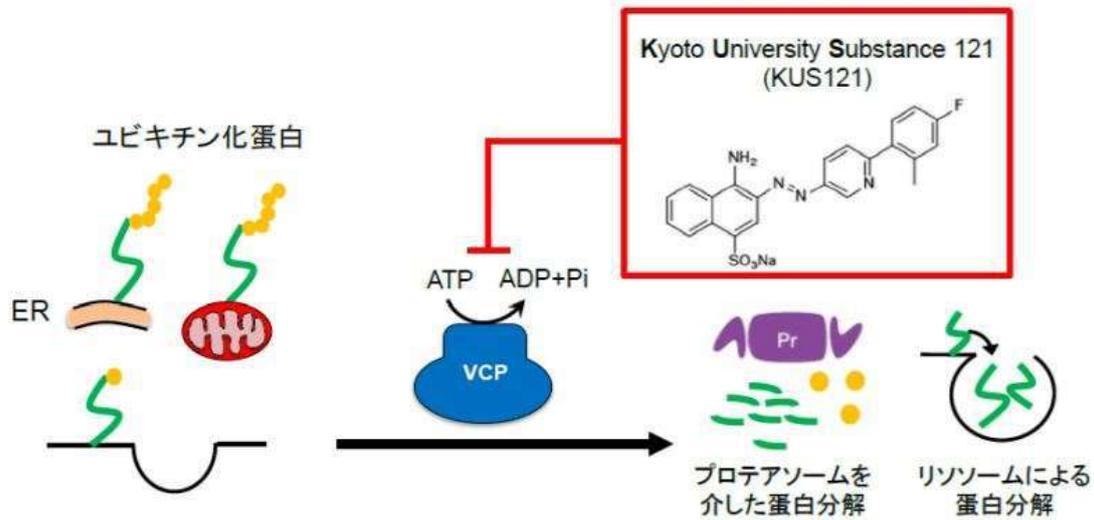


図 2.KUS121 の作用メカニズム

### 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、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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 3)。

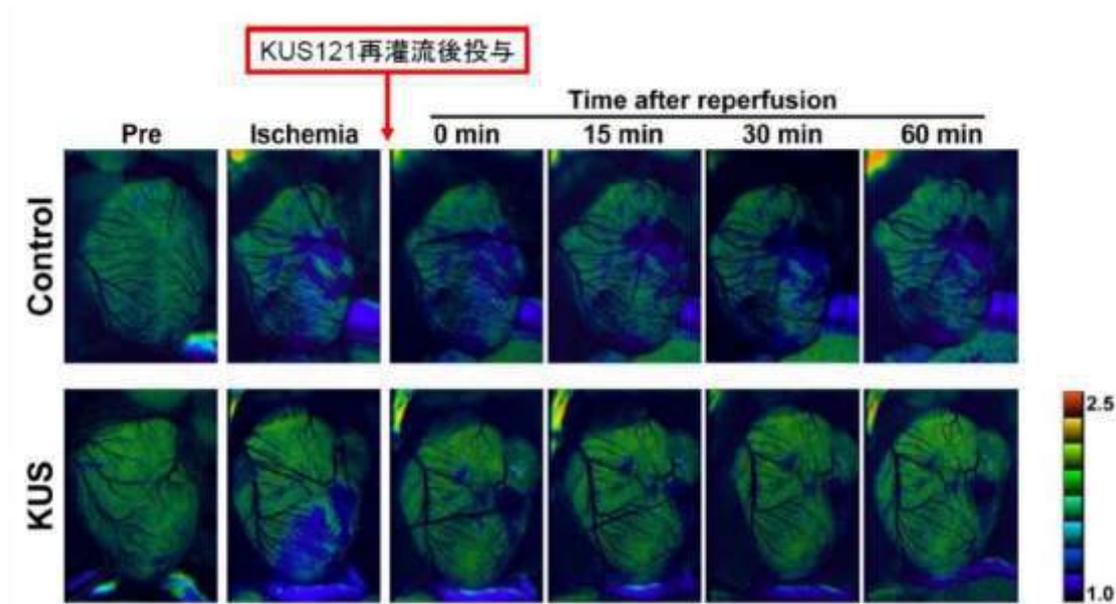


図 3 KUS121 は虚血再灌流モデルにおいて ATP を維持する

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 4)。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。

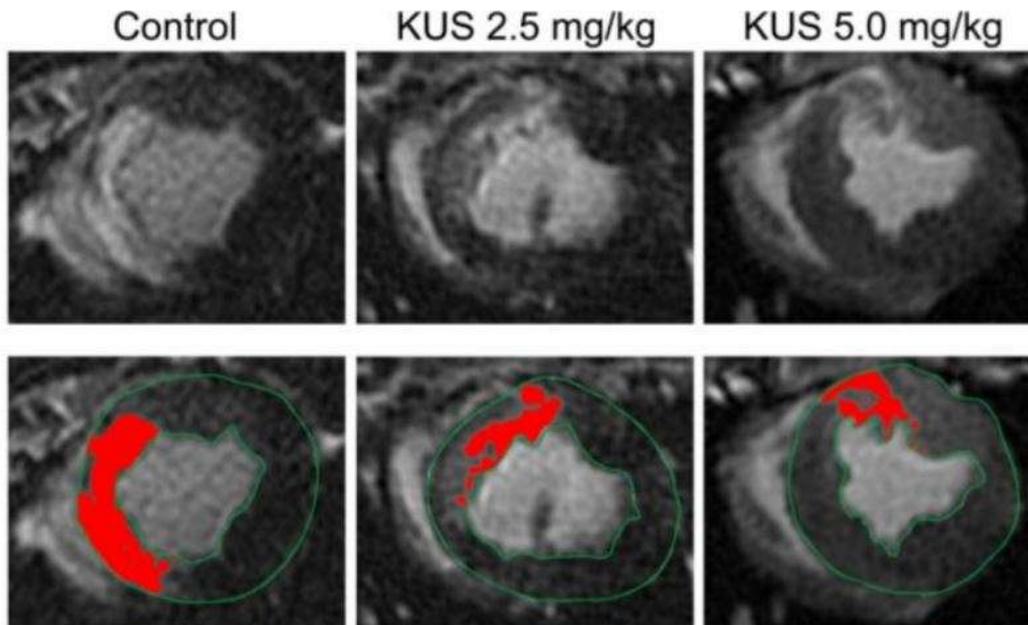


図 4 MRI での梗塞巣の評価（ブタモデル）

### 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。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。

#### <論文情報>

タイトル： : Cardio-protective effects of VCP modulator KUS121 in murine and porcine models of myocardial infarction.

掲 載 誌： JACC: Basic to Translational Science

日文新聞发布全文

[http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research\\_results/2019/documents/191029\\_1/01.pdf](http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2019/documents/191029_1/01.pdf)

文： JST 客观日本编辑部翻译整理