

ヒト遺伝子組み換えANPが心不全に有効な理由

2015/8/6

ANPは血管拡張作用とナトリウム利尿作用を有する**ナトリウム利尿ペプチド**（ANPのほかにBNP・CNPがあります）の1つで、心房圧上昇に伴い心房筋より分泌されます。**ヒト遺伝子組み換えANP**（**hANP**、カルペリチド）が1995年より臨床応用され、2011年の心不全治療ガイドラインでは肺うっ血患者・難治性心不全患者でクラスIIa、レベルBとなっています。hANPにはニトログリセリンには見られない心保護作用があると言われていています。ニトログリセリンもhANPも、cGMPを産生することが主たる作用です。同じようにcGMPを産生するのに、hANPには心保護作用があるのはなぜでしょう？ hANPにcGMPを介さない作用があるのでしょうか？ そもそも心保護作用とは何なのでしょう？ これに対する示唆を与える下記の論文がNature誌3月号に掲載されました。

論文

ホスホジエステラーゼ9Aは一酸化窒素非依存性cGMP産生と肥大性心疾患をコントロールする

Phosphodiesterase 9A controls nitric-oxide-independent cGMP and hypertrophic heart disease

Lee DI et al.

[Nature 2015;519:472-476](#)

なお欧米では、hANPではなくBNP（ネシリチド）が臨床応用されていますが、2002年に急性心不全患者を対象にBNPの効果と安全性をニトログリセリンと比較した臨床試験VMACが米国で行われました（JAMA 2002;287:1531-1540）。BNPは、ニトログリセリンに比べて肺うっ血の改善が速やかで大であるという結果になりました。

●cGMP分解酵素ホスホジエステラーゼ

cGMPは、NO依存性可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）あるいはANP/BNPの受容体の膜型グアニル酸シクラーゼ（GC-A）により産生されるセカンドメッセンジャーです。cGMPは、血管平滑筋ではcGMP依存性プロテインキナーゼ（PKG）を活性化し血管の弛緩をもたらし、血小板では未知の機序によって血小板の活性化を

抑制するので、心血管イベントに対して予防的に働きます。

生体内のこのようなセカンドメッセンジャーを考える時、産生する経路だけでなく分解する経路も考える必要があります。サイクリックヌクレオチドを分解する酵素をホスホジエステラーゼ (PDE) と呼び、cAMPを分解するもの、cGMPを分解するもの、cAMP/cGMP両方分解するものなどに分類されます。心臓でcGMPを分解するPDEとして、PDE5Aが知られています。本論文で、PDE5Aに加えてPDE9Aも心臓でcGMPを分解することが示されました。免疫細胞染色実験から、PDE5Aは筋原線維近傍に局在すること、PDE9Aは横行小管近傍に局在し、ANP/BNP受容体のGC-Aと局在が一致しています。これから、PDE5AはNO依存性にsGCにより産生されるcGMPを選択的に分解し、PDE9AはANP依存性にGC-Aにより産生されるcGMPを選択的に分解するというように役割分担がなされていることが示唆されます (図1)。

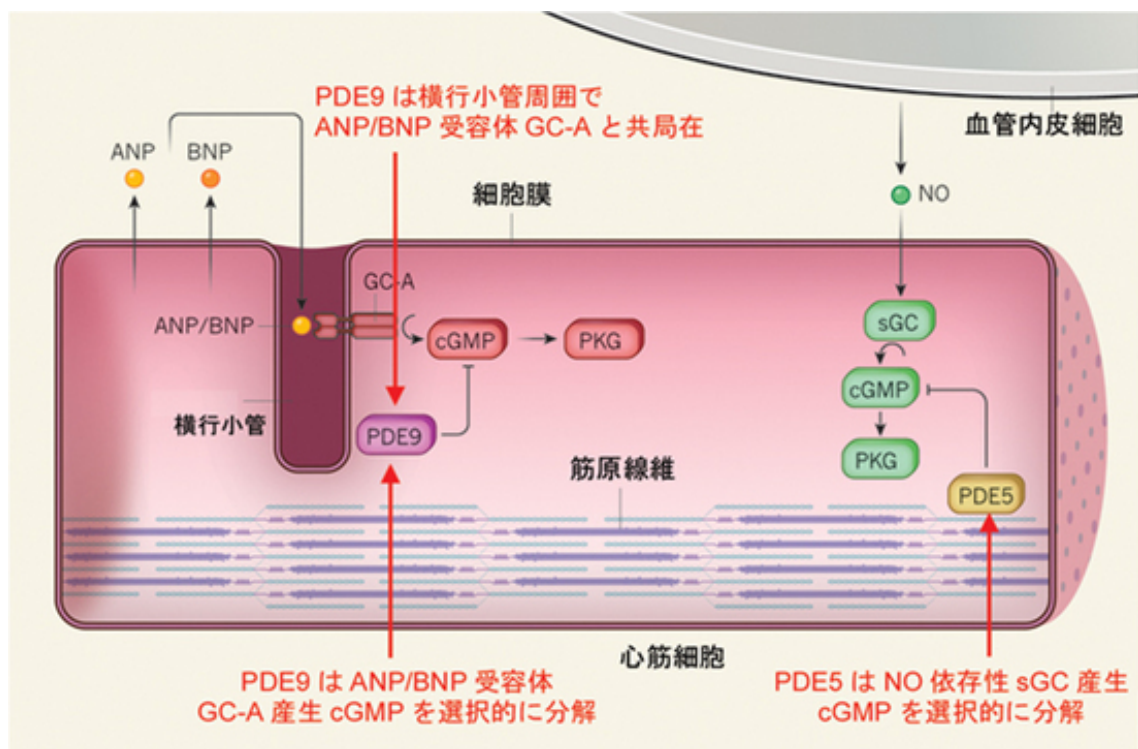


図1 PDE5とPDE9の細胞内局在と役割分担

GC-A: ANP/BNP受容体、PKG: プロテインキナーゼG、sGC: 可溶性グアニル酸シクラーゼ

● 圧負荷誘発心不全の予防

同じcGMPでも、NO依存性sGC由来cGMPとhANP依存性GC-A由来cGMPに機能的違いはあるのでしょうか？ 筆者らはPDE9A KOマウスを作製しhANP依存性GC-A由来cGMPの分解だけを抑制し、横行大動脈縮窄 (TAC) による圧負荷が惹起

する心病態の程度を比較することでこの疑問にアプローチしています。

図2に示すように、野生型マウスで見られる圧負荷による心筋収縮能性低下、内腔拡大、線維化、心筋細胞の肥大がPDE9A KOマウスでは有意に軽減しました。すなわち、hANP依存性GC-A由来cGMPには、圧負荷による心不全病態発現に対する保護効果があるのです。ここでは残念ながらPDE5A KOマウスとの比較はされていません。

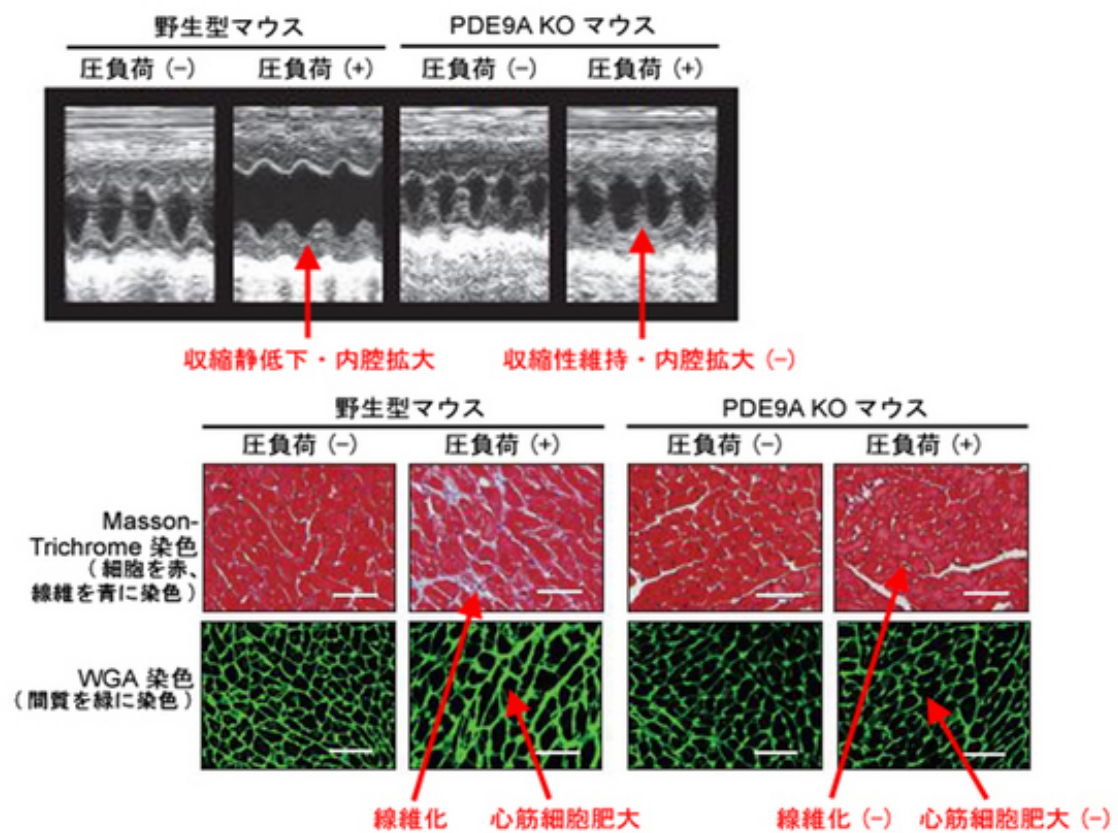


図2 PDE9A KOマウスでの圧負荷誘発心病態の予防効果

● 圧負荷誘発心不全の改善効果

KOを使った実験でしばしば問題となるのが、予防できることは分かったけれど、一度発症した心病態を改善することはできるのか、すなわち臨床的に治療応用は見込まれるのか、という点です。これが分からないと、臨床家にとって興味がわきませんよね。

そこで、筆者らは圧負荷により既に心病態が発生したマウスで、PDE9A阻害薬PF-9613とPDE5A阻害薬sildenafilを投与して改善効果を調べています。PF-9613は心筋の収縮性低下・内腔拡大を有意に改善していますが（図3右から2番目）、

sildenafilは改善できていません（図3一番右）。すなわち、PDE9A阻害薬は一旦発症した心病態を改善する効果を有しますが、PDE5A阻害薬はそのような効果は顕著ではありません。

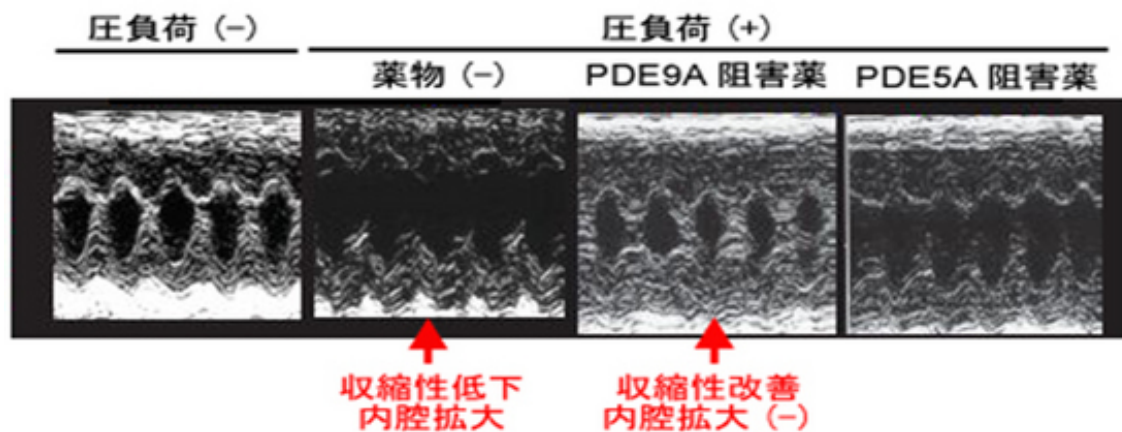


図3 PDE9A阻害薬とPDE5A阻害薬の圧負荷誘発心病態の改善効果

●考察

本論文から、次のようなことが考えられます。

✓ hANPが産生するcGMPには、急性心不全における肺うっ血改善作用に加えて、長期的には線維化・心筋肥大抑制による心病態発症予防・改善効果があることが示されました。これが、hANPの“心保護作用”と言われるものの一部なのかもしれません。

✓ cAMPを分解するPDEの阻害薬は、急性期の心不全症状改善には有効でしたが、長期予後改善効果はないことが臨床試験で示されています。cGMPを分解するPDEの阻害薬は、PDE5A・PDE9A阻害薬とも急性期の肺うっ血改善作用を示します。これに加えて、PDE9Aの阻害薬は長期的な心保護作用も有することから、急性期の症状改善と長期生命予後の両方に有効な新たな心不全治療薬として期待できるかもしれません。