



2011. 3. 24

New Insight from Basic Research

新たなタイプの心不全薬シーズの登場

アクチン・ミオシン系がターゲットに

古川 哲史＝東京医科歯科大学

1 2 次へ>>

心筋細胞の収縮の基盤となるアクチンとミオシンの相互作用は、種々の神経液性因子や細胞内シグナルによる調節を受ける。現行の心不全、特に収縮不全に対する治療薬である交感神経系 β 受容体遮断薬やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系抑制薬は、これらの神経液性因子や細胞内シグナル(細胞内 Ca^{2+} を含む)をターゲットとしている。

ところが、これらの治療にもかかわらず心不全入院患者の5年生存率は約50%と、心不全死の頻度が相変わらず高いことから、新たな治療薬としてアクチン・ミオシン系を直接のターゲットとした薬物に活路が求められている。

3月18日にScience誌に発表された論文「Cardiac myosin activation: A potential therapeutic approach for systolic heart failure.」(Fady I. Nalik et al. Science. 2011;331:1439-43)で、ミオシンを活性化する低分子化合物 **omecantiv mecarbil** が、新たな心不全薬のシーズとして紹介された。

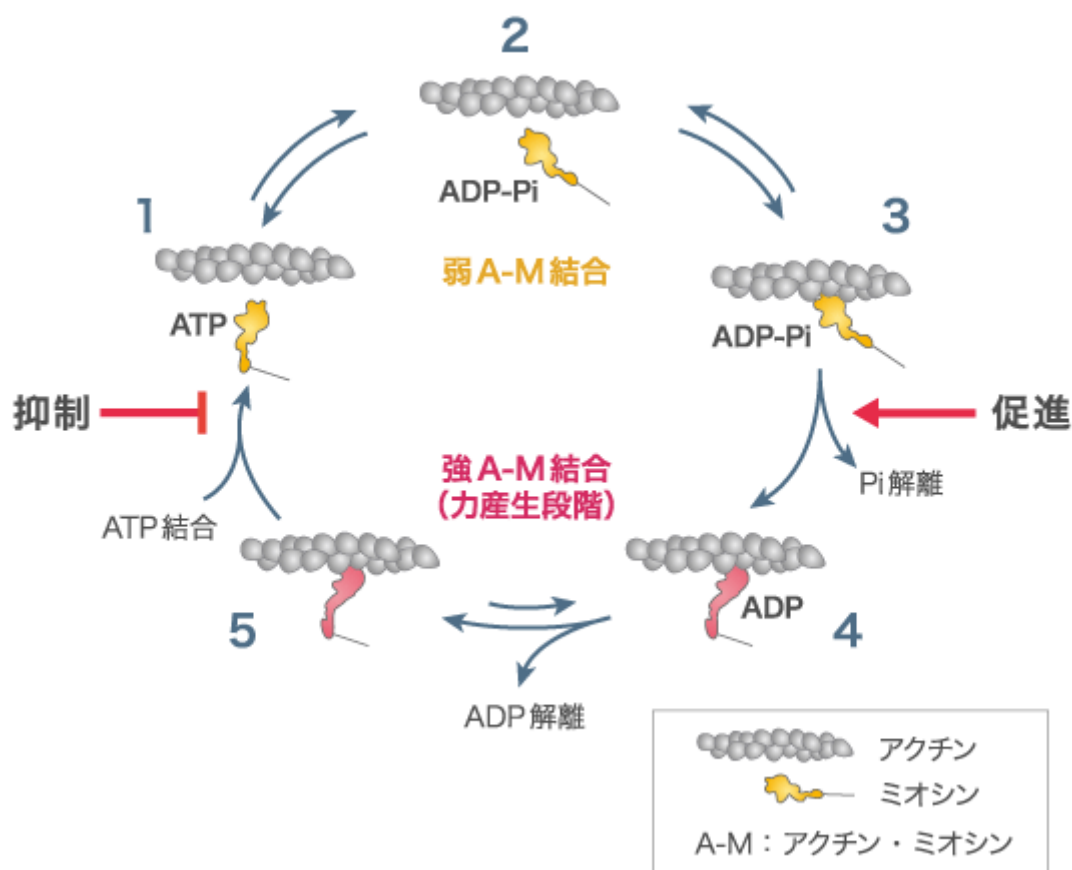


図1 アクチン・ミオシン サイクルとomecantiv mecarbilの作用点 (Fady I. Nalikらの原図を元に作成)

アクチン・ミオシン相互作用は図1のようなサイクルを回り、ADP結合型ミオシン(4)がADPを解離する段階(4→5)で収縮力が産生される。

omecantiv mecarbilはミオシンに結合し、同サイクルの弱アクチン・ミオシン(A-M)結合状態(黄)から強A-M結合状態(赤)への移行ステップで生じる、無機リン(Pi)解離(3→4)を促進する。加えて、強A-M結合(赤)から弱A-M結合(黄)への移行ステップにあるATP結合(5→1)を抑制することで、力を産生する強A-M結合の割合を増加させるため、収縮力が増強する。

2011. 3. 24

New Insight from Basic Research

新たなタイプの心不全薬シーズの登場

アクチン・ミオシン系がターゲットに

古川 哲史＝東京医科歯科大学

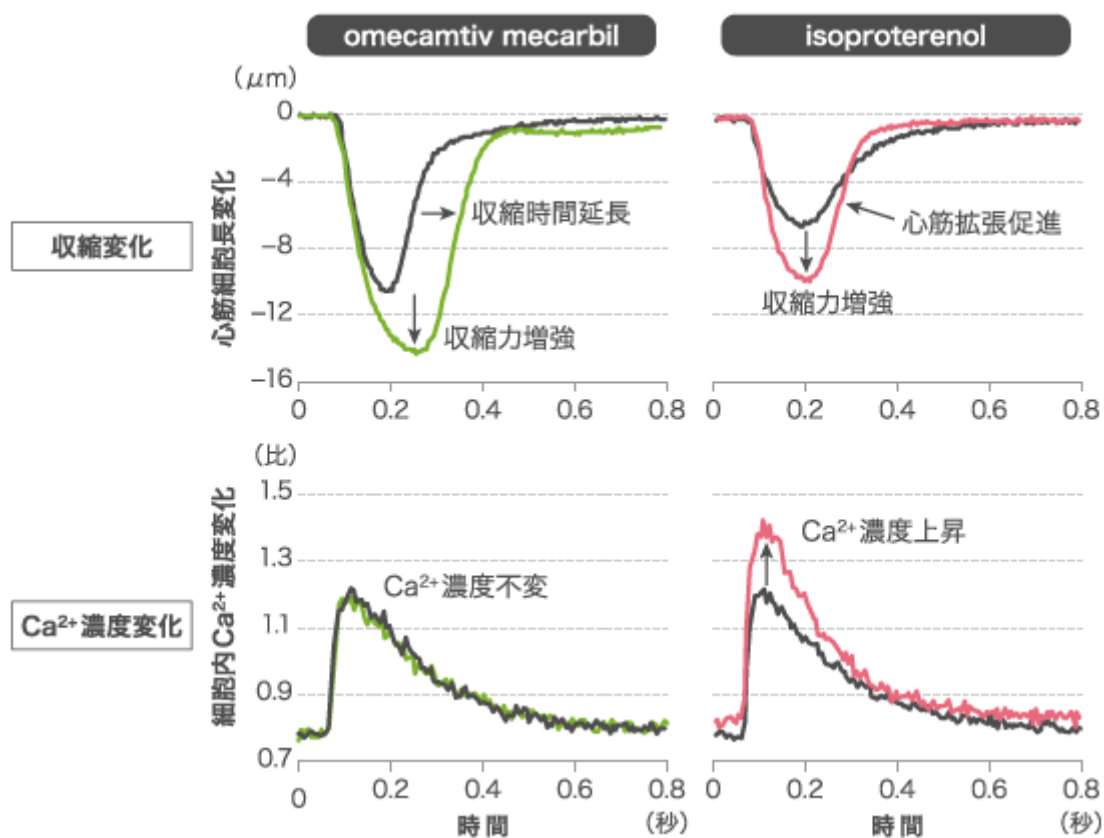


図2 omecamtiv mecarbilとisoproterenolの作用の違い(Fady I. Nalikらの原図を元に作成)

図2は、収縮に伴う心筋細胞の長さの変化の時間経過を上段に、細胞内Ca²⁺濃度の変化を下段に示した図である。omecamtiv mecarbilは心筋細胞の短縮で示される収縮能を増強し、その持続時間も延長するが(上段)、細胞内Ca²⁺濃度には影響しない(下段)。

omecamtiv mecarbilは以下のようなその特性から、従来薬の副作用を回避できる可能性が期待される。

●心筋特異性：omecantiv mecarbilは心筋のミオシンに特異的に結合し、骨格筋や平滑筋のミオシンには結合しない。従って骨格筋や平滑筋に対する副作用の心配がない。

●不整脈のリスク：心不全の死亡原因はポンプ不全死と不整脈死がほぼ半数ずつといわれている。交感神経作動薬などは細胞内Ca²⁺動態に影響するため(図2右下)、かえって不整脈死を増加させるが、omecantiv mecarbilではそのリスクは低い。

●心筋酸素需要：心筋型ミオシンには、ATP分解速度の速い α ミオシンとATP分解速度の遅い β ミオシンがある。成人の正常心には α ミオシンが発現しているが、重症の不全心では β ミオシンが唯一のミオシンとなる。従来的心不全治療薬は、 α ミオシンの発現を増加させ心機能を改善する作用を有するが、心筋細胞の酸素需要を増加させる不利な作用もある。omecantiv mecarbilは α ミオシンだけでなく β ミオシンにも結合し、その収縮能を増強させることから、酸素需要を増加させず収縮能を増強できる。

omecantiv mecarbilは、 β 遮断薬存在下でも心収縮力増強作用を発揮することから、神経液性因子を標的とした治療薬との併用が可能という利点が期待される。一方、心不全患者では、収縮機能不全とともに拡張機能不全も合併することが多いが、交感神経作動薬は心筋細胞の収縮からの回復も促進することから、拡張機能も改善する(図2右上)。omecantiv mecarbilで見られる収縮時間延長が、拡張不全を有する患者で吉と出るか凶と出るかは、注意が必要である。

本論文はまだ動物実験の段階であり、臨床現場に登場するまでには長い道のりが待ち受けるものの、omecantiv mecarbilは有望な心不全治療薬のシーズとして、今後の動向が注目される。