

AT₁ 受容体/ β アレスチン信号を利用した新規小児心不全治療薬の研究開発

日本小児循環器学会 小児心不全治療薬開発研究委員会 研究責任者
信州大学医学部 発達薬理研究グループ 特任教授
山田 充彦

【はじめに】

先天性心疾患（10 人／1,000 出生）や先天性拡張型心筋症（37 人／10 万人）（小児慢性特定疾病 告示番号 4）は、その約半数が 1 歳までに顕性心不全を誘発する。小児心不全の予後、特に新生児・乳児期発症例の予後は悪く、小児の重要な死因であるが、現在もエビデンスの有る治療薬はほとんど無く、大きな社会問題となっている。

【レニン・アンジオテンシン系の年齢依存的作用】

生理活性物質アンジオテンシン II（AngII）とその I 型受容体（AT₁R）は、成人では心不全の誘発・増悪因子として知られ、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や

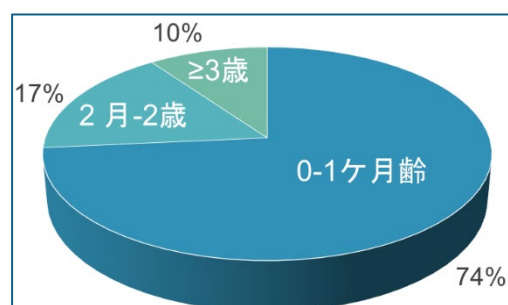


図 1: 11 歳以下の小児に投与された ARB の副作用報告の年齢分布 (FDA FEARS より)

とが報告されている（図 1）。また ARB が、この時期の心不全に有効であるエビデンスはほとんどない。

レニン・アンジオテンシン系（RAS）は、脊椎動物が陸上進出した際、個体が地上の重力・乾燥に適応するために必須の役割を担うようになった。ヒトを含む哺乳類の誕生は、個体が羊水中の「水中環境」から子宮外の「陸上環境」に短時間で移動する現象であり、哺乳類は進化の過程を繰り返し、RAS を強く活性化する。図 1 は、誕生後も一定期間は、RAS が生命維持にとって重要な役割を担うことを示唆する。

AngII は AT₁R を介して、細胞内で「G 蛋白質経路」と「 β アレスチン経路」を活性化する（図 2）。前者は成人で高血圧や心不全の誘発など病的な作用を、後者は胎生後期～乳児期に陽性変力作用など生命維持作用を発揮する。

ARB はこれら 2 経路をともに抑制するが、成人では G 蛋白質経路抑制が奏功して病態を改善する。しかし幼若個体では、生命保護的な β アレスチン経路も抑制して、成人ではない副作用を生じる可能性がある（図 1）。

AT₁R 阻害薬（ARB）は成人慢性心不全患者の生命予後を有意に改善することが示されている。しかし特に 2 歳以下の小児では、ARB は副作用を生じ易いこ

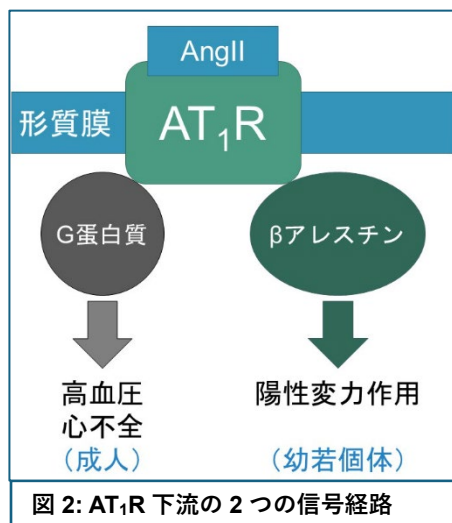


図 2: AT₁R 下流の 2 つの信号経路

【レニン・アンジオテンシン系を利用した新しい小児心不全治療法の開発】

そこで新生児・乳児期心不全治療には、G 蛋白質経路を抑制するが β アレスチン経路を刺激する薬、即ち「 β アレスチンバイアス AT₁R アゴニスト（BBA）」が望ましい。米国 Trevena 社は世界初の BBA (TRV027) を開発した（図 3）。同社はこれを成人急性心不全治療薬として臨床試験したところ、その安全性を示せたが有効性を示せず、TRV027 を上市できなかった。我々

●8アミノ酸からなるペプチド

	1	2	3	4	5	6	7	8
AngII	Asp	Arg	Val	Tyr	Ile	His	Pro	Phe
TRV027	Sar	Arg	Val	Tyr	Ile	His	Pro	D-Ala

●メーカー: Trevena Inc. (PA, USA)



創設者:

- Robert Lefkowitz (Winner of the 2012 Nobel Prize in Chemistry)

●臨床応用

- 成人急性心不全: 米国で Phase 2b まで試験が進み、安全性は証明できたが明確な有効性が証明できず上市されなかった。
- COVID-19: Dダイマー上昇を抑制する効果が認められた。

図 3: TRV027

は自身の知見から、これはマウス同様ヒトでも成体では AT₁R/ β アレスチン下流で陽性変力作用を仲介するカゼインキナーゼ（CK）2' の発現が低下するためと考えている。したがって、新生児・乳児では TRV027 が心不全治療薬として有効である可能性は高い。

我々はすでに、TRV027 が ARB とは異なり、①新生児マウス心筋細胞の L 型 Ca²⁺チャネル活性を亢進させ心収縮力を増強すること、②しかし従来の強心薬とは異なり、頻脈、不整脈、心筋酸素消費量増加、活性酸素発生をほとんど生じないこと、③胎児から新生児の形質を示すヒト iPS 由来心筋細胞でも有効であること、④離乳期までに～8 割の個体が心不全死するヒト先天性拡張型心筋症モデルマウスの生命予後を明確な副作用なく有意に改善することを見出している(1, 2)。

現在我々は、Trevena 社との共同研究や日本小児循環器学会の小児心不全治療薬開発研究委員会*を通じ、多施設共同研究でヒト心筋組織内での CK2' の発現の年齢依存性を解析し、我々の仮説を裏付ける知見を得つつあり、TRV027 の小児臨床試験を目指している。

本研究により、小児の特性を考慮した世界初の心不全治療薬が本邦で開発される可能性がある。

【参考文献】

- Kashihara, T., et al. (2017) J Physiol **595**, 4207-4225 10.1113/JP273883
- Kashihara, T., Kawagishi, H., et al. (2020) JACC Basic Transl Sci **5**, 1057-1069 10.1016/j.jacbts.2020.08.011

*日本小児循環器学会 小児心不全治療薬開発研究委員会 (<https://www.pediatheart.org/>)

信州大学医学部発達薬理学研究 G 特任教授 山田 充彦

東京都立多摩南部地域病院 副院長 三浦 大

長野県立こども病院循環器小児科 部長 瀧間 浄宏

東京都立小児総合医療センター循環器科 部長 前田 潤

神戸大学医学部附属病院心臓血管外科 教授 岡田 健次

信州大学医学部附属病院心臓血管外科 教授 瀬戸 達一郎

福岡大学医学部小児科 講師 吉兼 由佳子（課題担当委員）