京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	大 谷 千 春
論文題目	KUS121, a VCP modulator, has an ameliorating effect on acute and chronic heart failure without calcium loading via maintenance of intracellular ATP levels. （VCP モジュレーターである KUS121 は、細胞内 ATP レベルを維持し、カルシウム負荷を伴わず急性および慢性心不全の改善効果を有する）		

（論文内容の要旨）

心不全（HF）は、世界中の人々に臨床的にも経済的にも大きな影響を与える疾患であり、過去 20 年間に診断と治療が大きく進歩したにもかかわらず、心不全患者の長期予後は依然として不良である。したがって、新しい治療標的が必要とされている。心不全は進行すると心筋細胞の ATP 供給量と消費量のバランスが崩れ、ATP レベルが低下し、心収縮力が低下する。強心薬は ATP 消費量を増加させ心収縮力を改善させるが、細胞内 Ca2+濃度を上昇させ、心肥大・線維化を引き起こし心不全患者の予後を悪化させる。またβ遮断薬は心筋細胞の ATP 消費量を減らす作用があるが、陰性変力作用により急性期の心不全治療には適していない。一方で心筋細胞の ATP レベルを上昇させる薬剤は現在存在していない。

VCP（valosin-containing protein）は ATPase 活性を持つ細胞内の重要なタンパク質であり、その変異は骨ページェット病および前頭側頭型認知症に伴う封入体筋症（IBMPFD）を引き起こす可能性があります。この変異は心臓の表現型も伴うことがあります。

KUS121(Kyoto University Substance 121)は VCP の ATPase 活性を選択的に低下させ、細胞の ATP レベルを維持し、細胞死を予防することが in vitro 及び in vivo で示されている。さらに、マウスおよびブタの虚血再灌流障害モデルにおいて、KUS121 は心臓障害を改善し、心機能を維持した。これにより、心不全治療に有望な可能性が考えられている。研究では、KUS121 の効果を細胞レベルからマウスとイヌの心不全モデルまで広く評価した。横行大動脈縮窄(TAC)手術による圧負荷心不全モデルマウスを作成し、心機能が低下した状態で KUS121 を腹腔内投与すると投与後速やかに左室駆出率の改善を認めた。また心筋 MR スペクトロスコピーを用いて心筋のエネルギー効率を評価したところ KUS121 投与後に PCr/ATP 比が改善した。TAC 手術後心不全期に KUS121 を長期投与すると心機能の低下・心筋細胞の線維化の抑制を認めた。高頻度ペーシング心不全モデル犬を用いて KUS121 投与中の血行動態を測定したところ、投与後左室収縮能・拡張能の改善、左室拡張末期圧・肺動脈圧の低下を認める一方で体血圧は変化しなかった。さらに、単離マウス心筋細胞において、強心薬で生じる Ca2+負荷が KUS121 で生じないこと、さらに細胞内 Ca2+の筋小胞体への取り込みも上昇することも分かった。

KUS121 が急性心不全の血行動態を改善し、強心作用と心保護作用を併せ持つと考えられ、心不全治療の新たな選択肢になる可能性がある。また、慢性心不全においては KUS121 が強心薬と異なる細胞内シグナル伝達経路で作用することから、特に末期の患者がカテコラミン依存から脱却できる可能性が示唆された。

上記の結果より、KUS121 が心肥大や線維化を起こさない急性心不全治療薬として使用できる可能性があること、慢性心不全患者で心不全の進行を抑制できる可能性があること、また KUS121 の投与により、末期の慢性心不全患者がカテコラミン依存から脱却できる可能性が示唆された。単離マウス心筋細胞において、KUS121 負荷により心筋細胞の収縮能が上昇する一方で、強心薬で生じる Ca2+負荷が KUS121 で生じないこと、さらに細胞内 Ca2+の筋小胞体への取り込みも上昇することも分かった。さらに臨床応用に向けて研究を展開していく予定である。

（論文審査の結果の要旨）

心不全（HF）が進行すると、心筋細胞内の ATP レベルが低下し、心筋収縮力も低下する。KUS121(Kyoto University Substance 121)は、VCP（valosin-containing protein）の ATPase 活性を選択的に阻害し、細胞の ATP レベルを維持し、細胞保護作用を示すことが知られている。本研究は、HF モデルに対する KUS121 の治療効果を明らかにした。横行大動脈縮窄術(TAC)による圧負荷心不全モデルに KUS121 を単回投与すると、PCr/ATP 比が改善し、左室駆出率が上昇した。一方、TAC 術後の心不全期に KUS121 を長期（3 週）間連日投与すると心機能の低下抑制・心臓の線維化抑制を認めた。さらに、高頻度ペーシング誘発イヌ心不全モデルにおいても、KUS121 の投与は左室収縮力を改善し、左室拡張末期圧を低下させた。単離マウス心筋細胞において、β受容体刺激薬で生じる Ca^{2+}負荷が KUS121 で生じないことも明らかとなった。以上より、KUS121 が急性心不全の血行動態を改善し、強心作用と心保護作用を併せ持つと考えられた。また、KUS121 の作用は、β受容体を介さないため、末期心不全患者がカテコラミン依存から脱却できる可能性が示唆された。今後は臨床応用に向けて研究を展開する予定である。以上の研究は KUS121 の心不全に対する効果の解明に貢献し新規の心不全治療薬の開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 6 年 5 月 13 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降