

平成29年9月1日

報道機関 各位

熊本大学
国立循環器病研究センター

新薬で急性心筋梗塞後の心破裂を防ぐ！ - 抗心不全薬の新たなる可能性 -

熊本大学大学院生命科学研究部 循環器内科学（辻田賢一教授）の石井正将医師、海北幸一准教授、国立循環器病研究センターの小川久雄理事長らは、抗心不全薬として海外で使用されている新薬「LCZ696」に急性心筋梗塞^{*1}後の心破裂^{*2}と心不全を防ぐ作用があることを基礎的研究によって明らかにしました。

新薬LCZ696は、従来の降圧薬である「バルサルタン」と、臓器保護的な作用をもたらすネプリライシン阻害薬「サクビトリル」を組み合わせた新規の薬剤です。欧米では、心臓の収縮力が低下した慢性心不全の治療薬の第一選択としてガイドラインで推奨されており、大規模臨床試験によって心臓死および心不全による入院を少なくすることが証明されています。

今後の日本において心不全患者が増加していくことが予想されておりますが、この新薬LCZ696は慢性心不全患者の予後を改善する新たな治療薬として期待されている薬剤です。慢性心不全の原因として虚血性心疾患、とりわけ心筋梗塞が多いことが報告されておりますが、今回の研究により、その心筋梗塞に対してもLCZ696が予後を改善する可能性を持つことが明らかになりました。今後の臨床応用が期待されます。

本研究成果は、ヨーロッパ心臓病学会2017年年次集会のHotlineセッションで発表され、科学雑誌「JACC; Basic to Translational Science」オンライン版に世界標準(UTC)時間の2017年8月28日(月曜日)に掲載されました。

※1 急性心筋梗塞

心臓に栄養を送る血管である冠動脈が突然閉塞することで、心臓の筋肉(心筋)への栄養が途絶え、心筋細胞が壊死する病気のこと。梗塞の範囲が広がると心筋の収縮する力は低下して心筋のポンプとしての作用が低下し、心不全の状態となる。

※2 心破裂

心筋梗塞の合併症の一つで、心筋の壊死を起こした部分と、壊死を起こしていない部分との境目で心筋の壁が裂けて出血すること。心筋梗塞で死亡する原因の10%が心破裂によるものとされている。

Cardioprotective Effects of LCZ696 (sacubitril/valsartan) After Experimental Acute Myocardial Infarction

著者名 (*責任著者)

Masanobu Ishii, Koichi Kaikita*, Koji Sato, Daisuke Sueta, Koichiro Fujisue, Yuichiro Arima, Yu Oimatsu, Tatsuro Mitsuse, Yoshiro Onoue, Satoshi Araki, Megumi Yamamuro, Taishi Nakamura, Yasuhiro Izumiya, Eiichiro Yamamoto, Sunao Kojima, Shokei Kim-Mitsuyama, Hisao Ogawa, Kenichi Tsujita,

掲載雑誌

JACC: Basic to Translational Science

(説明)

厚生労働省「平成26年 人口動態統計(確定数)の概況」によると、心疾患は国内の死因別死亡総数の第2位を占めており、その内訳として心不全、急性心筋梗塞が多数を占めております。従来、心不全や急性心筋梗塞に対して、血圧を上げるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系^{*3}を抑制する薬剤である、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)が治療の第一選択として、他の薬剤と併用されておりました。

しかし、海外で心臓の収縮力が低下した慢性心不全患者を対象に行われた大規模臨床試験で、新薬であるLCZ696が従来のACE阻害薬よりも心臓死および心不全による再入院の数を減らしたことが2014年に報告されました。新薬LCZ696は、従来の降圧薬であるバルサルタンと、ナトリウム利尿ペプチド^{*4}という主に心臓から分泌されるホルモンを分解するネプリライシン^{*5}を阻害することで臓器保護的な作用をもたらす、ネプリライシン阻害薬サクビトリルを組み合わせた新規の薬剤です。この結果を受けて、欧米ではLCZ696が慢性心不全の治療の第一選択として広く普及しております。

LCZ696はレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の働きを抑え、ナトリウム利尿ペプチド系の働きを高める作用を持っており、慢性心不全に対する治療薬として確立しております。一方で、慢性心不全の原因となる急性心筋梗塞の急性期の治療に有用かどうかは未だ明らかになっておりません。そこで私たちはマウス(野生型マウス)に対して人工的に心筋梗塞を作成し、LCZ696の効果を検討しました。

心筋梗塞を作成後、1日後より何も投与しない群(コントロール群)、ACE阻害薬投与群、LCZ696投与群に振り分けて経過をみたところ、驚くべきことに心筋梗塞後1週間以内に発生する心破裂による死亡率は、コントロール群やACE阻害薬投与群と比べて、明らかにLCZ696投与群で低いことがわかりました(図1)。心破裂を抑制したメカニズムを調べるために、心筋梗塞部での遺伝子発現を解析すると、LCZ696投与群で炎症に関わるサイトカイン(IL-1 β 、IL-6)^{*6}や組織の分解に関わるMMP-9^{*7}の遺伝子の働きが明らかに低下していることがわかりました。また、心臓の病理組織を顕微鏡で観察したところ、

炎症細胞の数はすべての群において変わりはありませんでしたが、MMP-9の働きはLCZ696投与群で明らかに低下しておりました（図2）。さらに、マウスのマクロファージ^{※8}を用いた培養細胞の実験では、バルサルタン単独群（レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の働きのみを抑える：血圧上昇を防ぐ）、サクビトリル単独群（ナトリウム利尿ペプチド系の働きのみを助ける：心臓の負担を減らす）よりもLCZ696群（バルサルタン群とサクビトリル群が組み合わさった群）で、炎症に関わるサイトカインやMMP-9の働きが抑えられることが確認されました。

本研究により得られた結果から、LCZ696は急性心筋梗塞の急性期においても心臓の保護効果を持っており、心破裂を抑える働きが明らかになりました。将来的に、慢性心不全だけでなく、急性心筋梗塞後の治療にも応用されることが期待されます。

※3 レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系

血圧が低下したり、腎臓への血流が低下したりすると活性化されるホルモンのシステムの一つで、このシステムが活性化されると、さまざまな昇圧物質が分泌されて血圧が上昇する。高血圧や心肥大の原因の一つにもなり、このシステムを抑えるアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）は降圧薬や心不全に対する治療薬として普及している。

※4 ナトリウム利尿ペプチド

心臓（心房や心室）で作られ、血液中に分泌されるホルモンで、血管を拡張させることで血管の抵抗を減らしたり、腎臓で水分を排泄させる方向に働き、体液量を減らしたりすることで心臓の負担を和らげたり、心臓が肥大するのを防ぐ作用を持つ。

※5 ネプリライシン

血液中に存在するたんぱく質で、ナトリウム利尿ペプチドを分解する働きを持つ。ネプリライシン阻害薬であるサクビトリルはネプリライシンを阻害することによってナトリウム利尿ペプチドの分解を抑え、その働きを強める作用を持つ。

※6 サイトカイン（IL-1 β 、IL-6）

免疫に関わる細胞から分泌されるたんぱく質の総称で、炎症や細胞の増殖、分化、細胞死、創傷治癒などに関連して情報伝達の役割を持つ。IL-1 β 、IL-6は特に炎症に関わるとされている。

※7 MMP-9

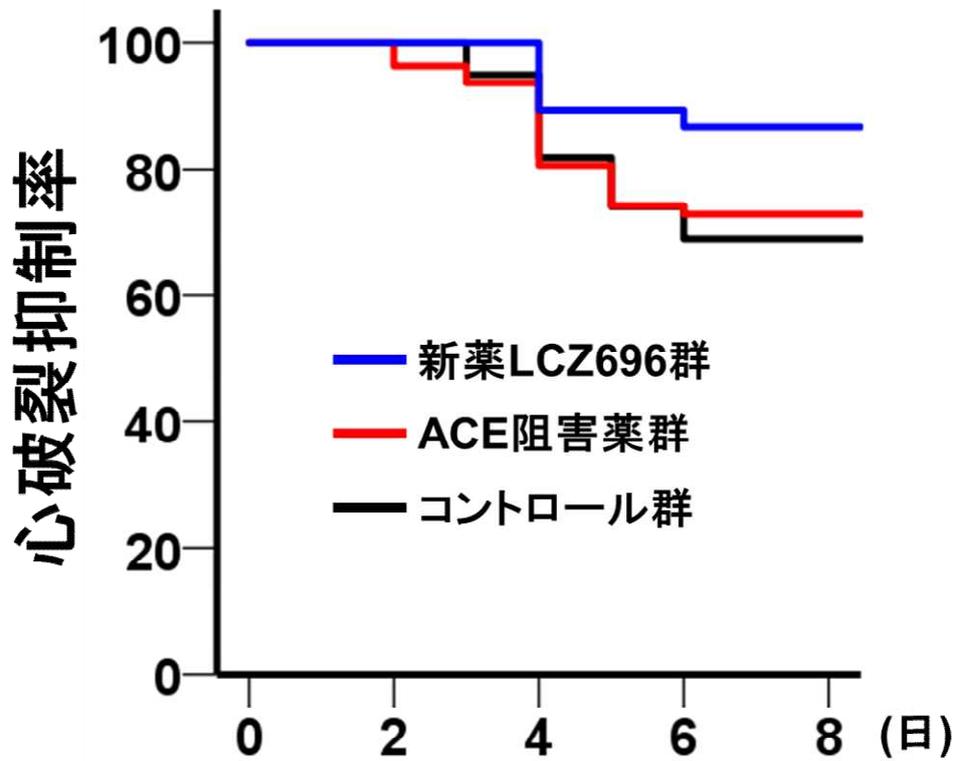
組織の分解やサイトカインの活性化など様々な生理現象に関わっているタンパク質を分解する酵素の一つ。心破裂の原因に、MMP-9の上昇が関連していることがわかっており、MMP-9が欠損したマウスを使った実験では心筋梗塞後の心破裂が少ないことが報告されている。

※8 マクロファージ

血液中に存在する白血球の一つで、死んだ細胞やその破片など異物を取り込んで消化・分解する作用を持つ。特に炎症の際に活発に働き、さまざまなサイトカインを放出し、炎症を活性化したり、制御したりする作用を持つ。

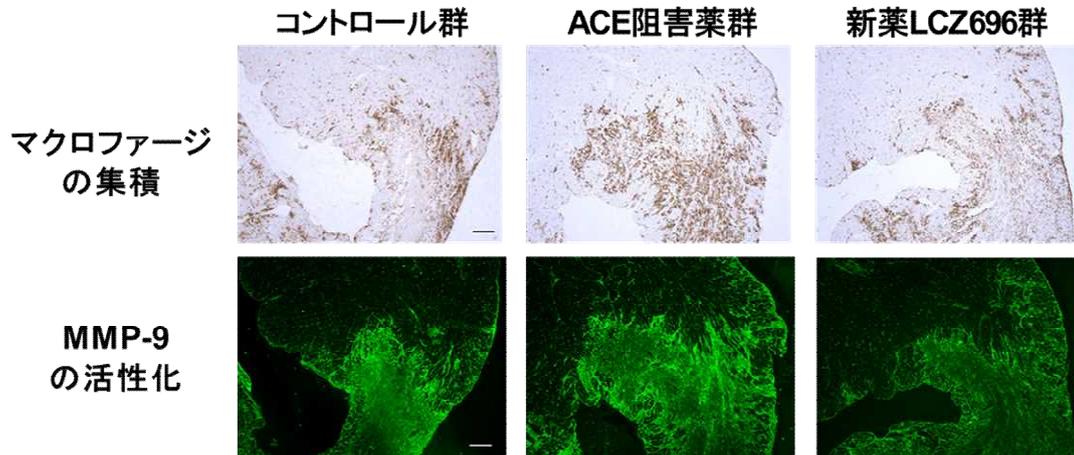
(図1) 急性心筋梗塞後の心破裂による死亡率はLCZ696群において明らかに少ない。

カプランマイヤー生存曲線



(図2) 心筋梗塞3日後の心筋組織を顕微鏡で観察すると炎症細胞(マクロファージ)の数は変わらないが、MMP-9の活性化はLCZ696群において明らかに低下している。

心筋梗塞3日後の梗塞部の組織



【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

熊本大学大学院生命科学研究部 循環器内科学

担当：教授 辻田賢一(つじたけんいち)

准教授 海北幸一(かいきたこういち)

電話：096-373-5175

e-mail：kaikitak@kumamoto-u.ac.jp

(報道に関すること)

熊本大学

マーケティング推進部広報戦略室

Tel：096-342-3122 Fax:096-342-3007

e-mail：sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp

国立循環器病研究センター

Tel：06-6833-5012(代表)

e-mail：kouhou@ml.ncvc.go.jp