

グレリンの生理作用を応用した新しい心筋梗塞治療法の開発

国立循環器病研究センター研究所 生化学部

情報伝達研究室長 徳留 健

(共同研究者)

国立循環器病研究センター研究所

所長 寒川 賢治

国立循環器病研究センター研究所

生化学部長 宮里 幹也

国立循環器病研究センター糖尿病・代謝内科

医長 岸本 一郎

はじめに

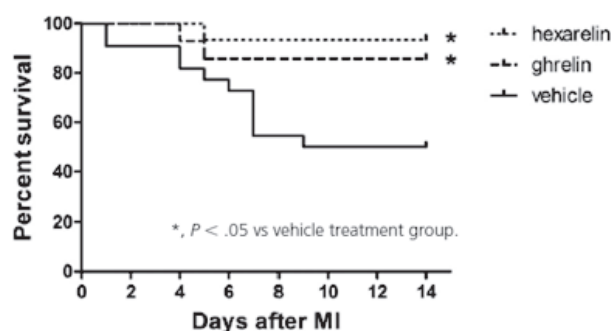
グレリンは国立循環器病研究センター研究所の寒川賢治所長らによって発見された、成長ホルモン分泌刺激作用を持つ内因性ペプチドホルモンである。グレリンは主として胃内分泌細胞で産生され、摂食亢進・エネルギー代謝調節に重要な作用を持つ。申請者らが行ったこれまでの動物実験により、グレリンが自律神経調節作用（交感神経活性抑制・副交感神経活性賦活化）を有することが解明され、循環器疾患治療薬としての可能性を有することが明らかとなった。しかし、グレリンは化学的に不安定であり、3番目のセリンに結合しているオクタン酸が解離することで生理活性を喪失する。そこで我々はグレリンと同じ受容体(GHS-R)に結合し、なおかつ化学的性質が安定的で経口投与可能な合成ペプチドである「ヘキサレリン」の、心筋梗塞治療薬としての可能性を調べるため、実験を行った。

結 果

我々は以前、グレリンノックアウトマウス（グレリンK0）が、野生型マウスに比較し、心筋梗塞モデル作製後の死亡率・心機能・心臓リモデリングが増悪することを報告した。そこでグレリン・ヘキサレリンをグレリンK0に投与して心筋梗塞モデルを作製することで、ヘキサレリンが内因性グレリンの作用を補完できるのか、検討を行うこととした。

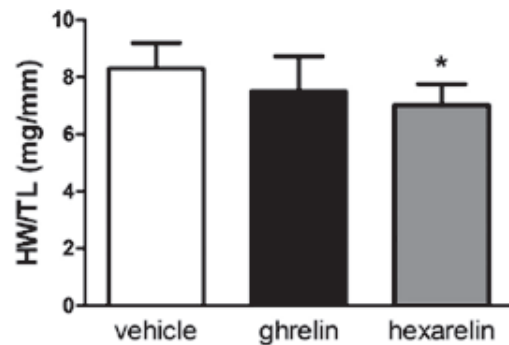
1) 死亡率の検討

右図に示すように、冠動脈結紮による心筋梗塞モデル作製後14日間の死亡率は、vehicle群に比較し、グレリン群・ヘキサレリン群ともに有意に改善した。

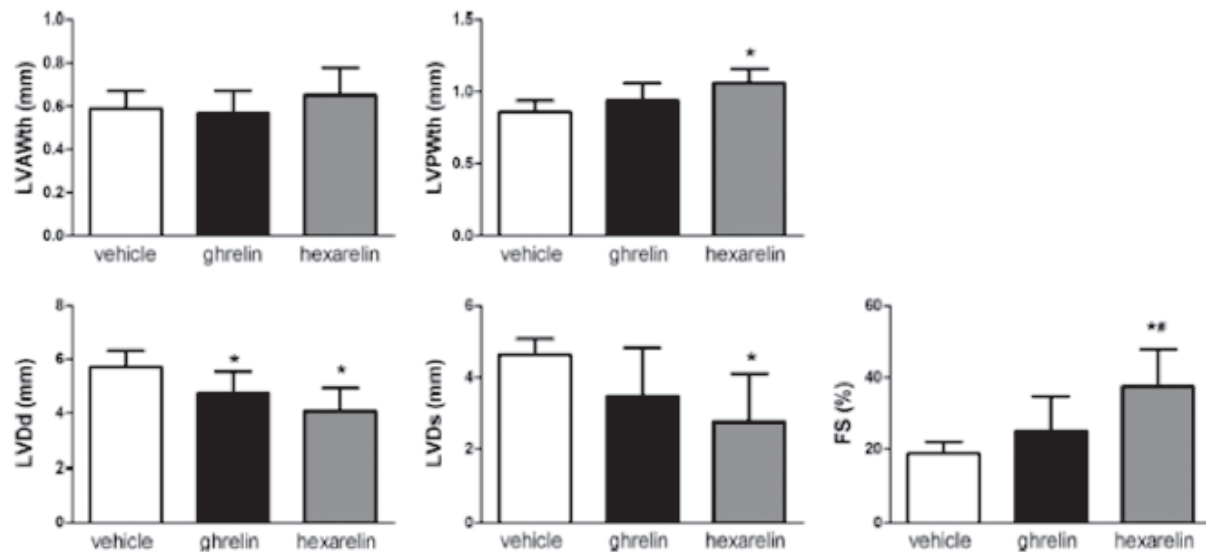


2) 心臓リモデリングの検討

心筋梗塞モデルを作製後2週間後、心臓重量/脛骨長比を調べた。結果、グレリン投与群では有意な減少を認めなかったが、ヘキサレリン群では有意な減少を認めた (*, $P < 0.05$ vs vehicle treatment group.)。

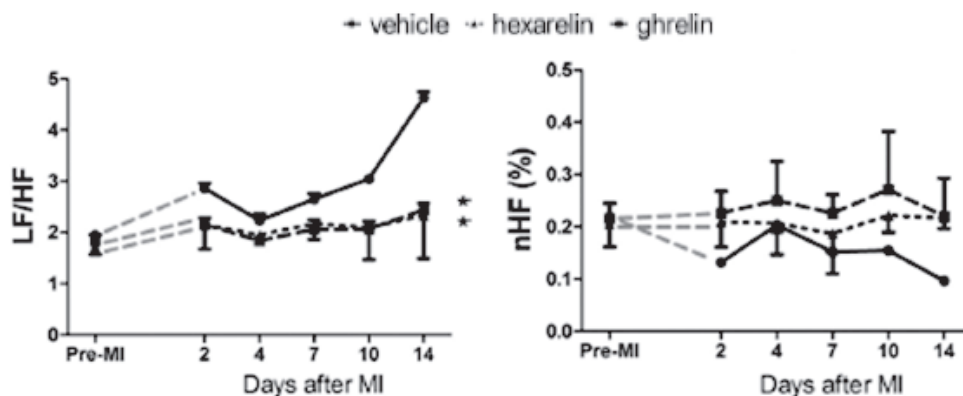


3) 心エコーによる検討



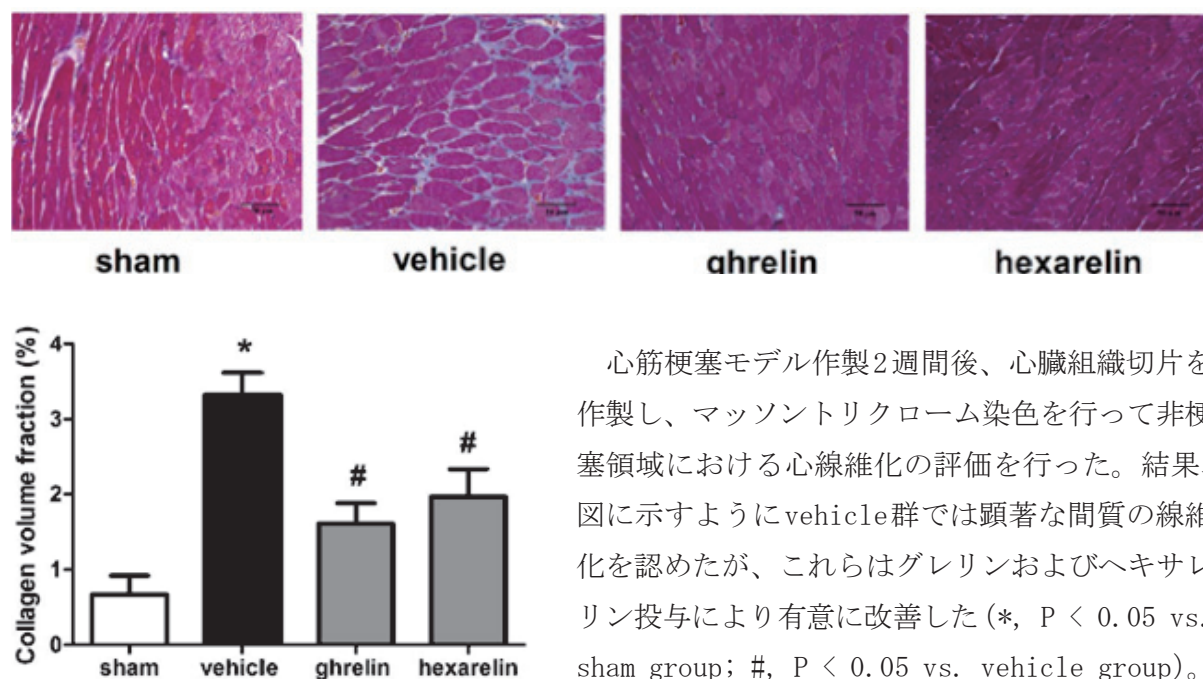
心筋梗塞モデル作製2週間後、心エコーにて心臓壁厚・左室径・左室収縮能を評価したところ、左室後壁厚 (LVPWth) はヘキサレリン群でvehicle群より有意に厚く、左室拡張末期径 (LVDd) はグレリン群・ヘキサレリン群でvehicle群より有意に小さかった。左室収縮末期径 (LVDs)・左室内径短縮率 (FS) は、いずれもヘキサレリン群のみでvehicle群に比較し縮小・増加していた (*, $P < .05$ vs vehicle treatment group; #, $P < .05$ vs ghrelin treatment group)。

4) 自律神経活性の検討



埋め込み式心電図テレメトリーにより記録された心電図データを解析して求めた自律神経活性を前ページの図にしめす。LF/HFは交感神経活性の、nHFは副交感神経活性の指標である。前ページの左図に示すように、vehicle群のLF/HFは心筋梗塞作製2週間後に顕著な上昇を示しているが、ヘキサレリン群・グレリン群では上昇が抑制された。一方、前ページの右図に示すようにnHFは心筋梗塞作製2週間後にvehicle群で低下傾向を示したが、ヘキサレリン群・グレリン群ではほぼ一定に保たれていた。

5) 組織学的検討



考 察

今回の我々の検討により、合成GHS-Rアゴニストであるヘキサレリンが、心筋梗塞モデルにおける内因性グレリンの作用を十分に補完できることが明らかとなった。ヘキサレリン投与は、グレリンKOにおける心筋梗塞モデル作製後の死亡率・心機能・心臓リモデリングを有意に改善した。このメカニズムとして、交感神経活性の上昇抑制・副交感神経活性の低下抑制が一因と考えられた。ヘキサレリンはGHS-RのみならずCD36にも結合することが報告されており、心臓に存在するCD36を介した直接的心保護作用が存在する可能性は否定できない。この点を明らかにするには、CD36欠損マウスに心筋梗塞モデルを作製してヘキサレリンを投与し、本研究で得られたような効果が得られるかどうかといった検討が必要である。ヘキサレリンは内服可能であるため、今後心筋梗塞後のグレリン・ヘキサレリンの効果的な使い分けや併用方法などについてさらに研究を進めていきたい。

要 約

グレリン受容体であるGHS-Rの合成アゴニストであるヘキサレリンが、心筋梗塞モデルにおける内因性グレリンの心保護作用を補完できることを、グレリンノックアウトマウスを用いて明らかにした。ヘキサレリンは、グレリンと共に有望な心筋梗塞治療薬となる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Mao Y, Tokudome T, Kishimoto I. Ghrelin as a treatment for cardiovascular diseases. *Hypertension*. 64 (3) : 450-454; 2014.
- 2) Mao Y, Tokudome T, Kishimoto I, Otani K, Miyazato M, Kangawa K. One dose of oral hexarelin protects chronic cardiac function after myocardial infarction. *Peptides*. 56:156-162; 2014.
- 3) Mao Y, Tokudome T, Kishimoto I, Otani K, Hosoda H, Nagai C, Minamino N, Miyazato M, Kangawa K. Hexarelin treatment in male ghrelin knockout mice after myocardial infarction. *Endocrinology*. 154 (10) :3847-3854; 2013.
- 4) 徳留 健、岸本一郎、宮里幹也、寒川賢治 グレリンによる循環器疾患治療の可能性.「循環器研究の進歩」. 第34巻第1号:P58-68; 2013.

謝 辞

本研究の実施に際し、研究助成を頂きました公益財団法人大和証券ヘルス財団に深く感謝致します。