

悪性高熱症および重度熱中症に対する新規治療薬候補を創出 ～ より安全な悪性高熱症治療へ向けて ～

概要

順天堂大学大学院医学研究科 細胞・分子薬理学の小林 琢也 特任研究員、呉林 なごみ 客員准教授、村山 尚 准教授と東京慈恵会医科大学・分子生理学講座の山澤 徳志子 准教授らは、国立精神・神経医療研究センター、東京医科歯科大学、Mount Sinai Medical Center、University of Leeds、京都大学、大阪大学と共同で、1型リアノジン受容体 (RyR1)*1選択的阻害物質であるCpd1*2が、悪性高熱症および重度の熱中症に対して優れた治療効果を持つことを明らかにしました。本研究では、Cpd1が悪性高熱症のモデルマウスにおいて発症予防および治療効果を持つこと、既存薬に比べて水溶性が高く、血中半減期*3が短いことを確認しました。本成果は、Cpd1がより安全な悪性高熱症治療薬の有望な候補であることを示しています。本研究結果は、英国科学雑誌「*Nature Communications*」のオンライン版（日本時間2021年 7月13日）で公開されます。

本研究成果のポイント

- Cpd1は悪性高熱症モデルマウスに対して優れた治療効果を示した
- Cpd1は既存薬に比べて水溶性が高く、血中半減期が短い
- より安全な悪性高熱症・重度熱中症治療薬の開発へ

背景

悪性高熱症は外科手術時の吸入麻酔により筋の持続収縮（筋硬直）が起こり高熱を発する重篤な疾患です。悪性高熱症の主な原因は筋小胞体*4のカルシウムイオン*5 (Ca^{2+}) チャネルである1型リアノジン受容体 (RyR1) の遺伝子突然変異による異常活性化であり、吸入麻酔薬により Ca^{2+} 遊離が起こり筋が収縮することで発熱します。治療薬としては筋弛緩薬の一つであるRyR1阻害薬のダントロレンが使用されていますが、点滴静脈注射用の生理食塩水に溶けないことや、血中半減期が長く副作用のリスクが高いという欠点がありました。そのため、これらを改善した新しい治療薬が求められてきました。そこで研究グループは化合物ライブラリからの候補物質の選抜と構造展開*6により、ダントロレンとは構造が異なる新たなRyR1阻害薬の開発を進めてきました。本研究では、新たに治療薬の候補として見出したRyR1阻害物質Cpd1の悪性高熱症に対する治療効果を明らかにすることを目的として、タイプの異なる悪性高熱症モデルマウスを用いて調べました。

内容

今回、研究グループはCpd1の治療効果を調べるため、新たに悪性高熱症モデルマウス (*RYR1*-p. R2509C) を作出しました。このマウスはRyR1チャネル活性が高く、イソフルラン麻酔により悪性高熱発作を起こし体温が急上昇して死亡します。このモデルマウスに麻酔をかけた後にCpd1を投与したところ、発熱が抑えられ、死亡を防ぎました (図1A, B)。さらに、このマウスは外気温の上昇による熱中症を引き起こしますが、Cpd1の投与により熱中症発作による死亡も防ぎました。同様な結果は別の悪性高熱症モデルマウス (*RYR1*-p. R163Cおよび*RYR1*-p. G2435R) でも得られました。なお、Cpd1は生理食塩水への溶解性がダントロレンに比べて大きく改善しました。また、マウス血中半減期は約10分と非常に短く、筋弛緩の副作用も投与後1時間以内に消失しました (図1C, D)。以上の結果から、Cpd1は悪性高熱症に対して優れた治療効果を示すとともに、既存薬の欠点を改善していることを明らかにしました (図2)。

今後の展開

悪性高熱症は吸入麻酔により急激に発症するため、迅速な対応が必要です。一方で、症状の回復後は速やかな薬物の消失が求められます。Cpd1はダントロレンに比較して高い水溶性と短い血中半減期を有することから、より安全に使用できる悪性高熱症の治療薬になる可能性を有しています。研究グループはCpd1のさらなる構造展開による治療薬開発を進めています。重篤な症状を示す熱中症の患者さんの中には*RYR1*遺伝子の突然変異が報告されています。また、RyR1の異常活性化は筋ジストロフィーをはじめとした筋疾患でも報告されています。そのため、Cpd1は重度熱中症や種々の筋疾患に対する治療薬になる可能性もあり、今後の研究が進めば、将来的に臨床応用されることが期待されます。

用語解説

- *1 **1型リアノジン受容体 (RyR1)** : 骨格筋筋小胞体のCa²⁺チャネル。収縮に必要なCa²⁺を遊離する。
- *2 **Cpd1** : キノロン系抗菌薬オキソリン酸を構造展開して見出された化合物。ダントロレンに比べて *in vitro*でのRyR1に対する親和性が5倍上昇し、水溶性が30倍向上している。
- *3 **血中半減期** : 血中の薬物濃度が半分になる時間。長いと薬物が体内に蓄積しやすい。
- *4 **筋小胞体** : 筋細胞の小胞体。筋収縮時に必要な細胞内Ca²⁺を貯蔵する役割を持つ。
- *5 **カルシウムイオン** : 細胞内セカンドメッセンジャー。筋細胞では筋収縮を起こす引き金になる。
- *6 **構造展開** : 薬理作用のある化合物の構造を少しずつ変えて、より良い化合物を見つけること。

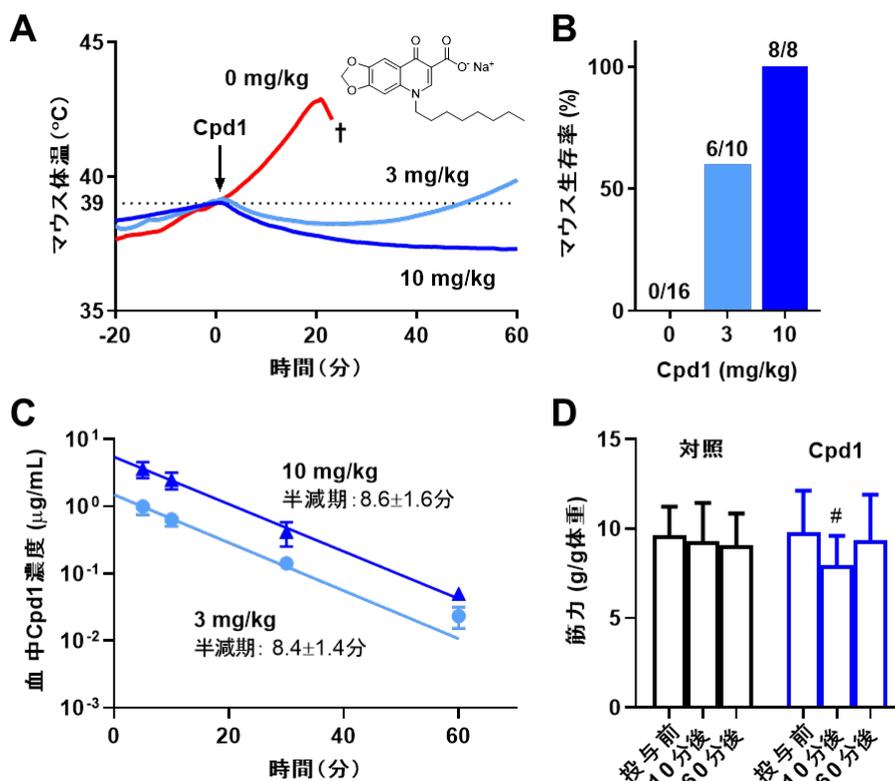


図1：悪性高熱症モデルマウスに対するCpd1の救命効果

A. イソフルラン麻酔後のマウス体温の時間経過。無処置のマウス (0 mg/kg) は体温が急上昇して死亡した (†)。Cpd1 (図中構造式) 投与群は濃度依存的に発熱を強く抑制した。B. マウスの生存率。無処置のマウスは16例すべてが死亡したが、Cpd1投与では3 mg/kgでは6割 (10匹中6匹) が、10 mg/kgでは8匹全例が生じた。C. Cpd1のマウス血中濃度変化。Cpd1は時間とともに血中濃度が急速に減少した。半減期は約10分であった。D. Cpd1の筋力低下作用。Cpd1投与 (10 mg/kg) 前後でマウスの筋力を測定した。対照では変化がないのに対して、Cpd1投与群は投与後10分で筋力低下が見られたが、60分後には回復した。

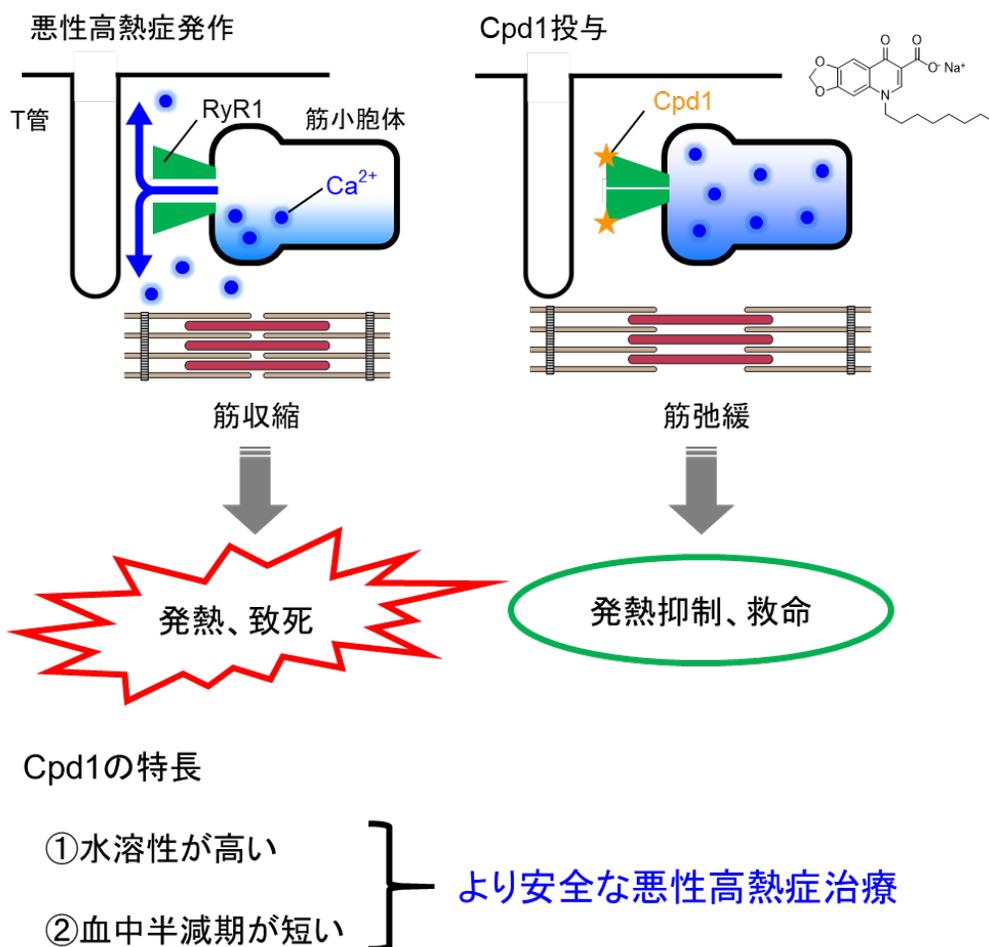


図2：Cpd1による悪性高熱症発作の抑制機構

悪性高熱症発作時には吸入麻酔薬によりRyR1チャネルから Ca^{2+} 遊離が起こり、筋収縮により発熱し、死に至る。Cpd1は Ca^{2+} 遊離を止めることで、筋弛緩を引き起こし、発熱を抑制し、救命する。Cpd1は水溶性が高く、血中半減期が短いことから、より安全な悪性高熱症治療が期待できる。

原著論文

本研究は*Nature Communications*誌のオンライン版で(2020年 7月 13日付)公開されます。

タイトル: A novel RyR1-selective inhibitor prevents and rescues sudden death in mouse models of malignant hyperthermia and heat stroke.

タイトル(日本語訳): 新規RyR1選択的阻害物質は悪性高熱症・熱中症モデルマウスの突然死を予防・治療する

著者: Toshiko Yamazawa^{1)*#}, Takuya Kobayashi^{2)*}, Nagomi Kurebayashi^{2)*}, Masato Konishi²⁾, Satoru Noguchi³⁾, Takayoshi Inoue³⁾, Yukiko U. Inoue³⁾, Ichizo Nishino³⁾, Shuichi Mori⁴⁾, Hiroto Iinuma⁴⁾, Noriaki Manaka⁴⁾, Hiroyuki Kagechika⁴⁾, Arkady Uryash⁵⁾, Jose Adams⁵⁾, Jose R. Lopez⁵⁾, Xiaochen Liu⁶⁾, Christine Diggle⁶⁾, Paul D. Allen⁶⁾, Sho Kakizawa⁷⁾, Keigo Ikeda⁸⁾, Bangzhong Lin⁸⁾, Yui Ikemi⁸⁾, Kazuto Nunomura⁸⁾, Shinsaku Nakagawa⁸⁾, Takashi Sakurai²⁾, Takashi Murayama^{2)#} (*co-first author; #co-correspondence)

著者(日本語表記): 山澤 徳志子^{1)*#}、小林 琢也^{2)*}、呉林 なごみ^{2)*}、小西 真人²⁾、野口 悟³⁾、井上 高良³⁾、井上 由紀子³⁾、西野 一三³⁾、森 修一⁴⁾、飯沼 大翔⁴⁾、間中 紀暁⁴⁾、影近 弘之⁴⁾、Arkady Uryash⁵⁾、Jose Adams⁵⁾、Jose R. Lopez⁵⁾、Xiaochen Liu⁶⁾、Christine Diggle⁶⁾、Paul D. Allen⁶⁾、柿澤 昌⁷⁾、池田 圭吾⁸⁾、Bangzhong Lin⁸⁾、池見 唯⁸⁾、布村 一人⁸⁾、中川 晋作⁸⁾、櫻井 隆²⁾、村山 尚^{2)#}(*共同第一著者; #共同責任著者)

著者所属: 1) 東京慈恵会医科大学、2) 順天堂大学、3) 国立精神・神経医療センター、4) 東京医科歯科大学、5) Mount Sinai Medical Center、6) University of Leeds、7) 京都大学、8) 大阪大学

DOI: 10.1038/s41467-021-24644-1

本研究はAMED創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業(JP20am0101098, JP20am0101085, JP20am0101123, JP20am0101080)、JSPS科研費(JP19K07306, JP19H03198, JP20H04511, JP20K11368, JP19K07105, JP19K06955, JP19H03404)および車両競技公益資金記念財団をはじめとした多くの支援を受け多施設との共同研究により実施されました。本研究にご協力いただいた皆様に深謝いたします。

<研究内容に関するお問い合わせ先>

順天堂大学大学院医学研究科

細胞・分子薬理学

准教授 村山 尚(むらやま たかし)

TEL : 03-5802-1035 FAX : 03-5802-0419

E-mail: takashim@juntendo.ac.jp

<http://pharmacology.sakura.ne.jp>

東京慈恵会医科大学 分子生理学

准教授 山澤 徳志子(やまざわ としこ)

TEL : 03-5400-1200(ext. 2216) FAX : 03-3431-3827

E-mail: toshiko1998@jikei.ac.jp

http://www.jikei.ac.jp/academic/course/03_bunsiseiri.html

<取材に関するお問い合わせ先>

順天堂大学 総務部 文書・広報課

担当:長嶋 (ながしま)

TEL : 03-5802-1006

FAX : 03-3814-9100

E-mail: pr@juntendo.ac.jp

<https://www.juntendo.ac.jp>

東京慈恵会医科大学

法人事務局経営企画部広報課

担当:金田 (かねだ)

TEL : 03-5400-1280 内線 2641

FAX : 03-5400-1281

E-mail: koho@jikei.ac.jp

<http://www.jikei.ac.jp>

<AMED事業に関するお問い合わせ>

日本医療研究開発機構(AMED)

創薬事業部 医薬品研究開発課

創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業(BINDS)

TEL : 03-6870-2219

E-mail: 20-DDLSG-16@amed.go.jp