

プロスタグランジン類の難治性心疾患に対する基礎的検討

合成されたプロスタグランジン IP 受容体のアゴニストである ONO-1301 は、肝細胞増殖因子（HGF）や血管内皮細胞増殖因子(VEGF)などの血管新生を促進する増殖因子の発現を亢進させる。また、HGF などの増殖因子の投与が、拡張型心筋症モデル動物の左室リモデリング、機能障害を軽減するという報告がある。これまで我々は、心筋梗塞モデル（マウス：Nakamura et al. Clin Sci (Lond). 2007. 112. 607-616）ならびに、慢性心筋虚血モデル（ブタ：Iwata et al. Life Sci. 2009.85.255-261.）、拡張型心筋症モデル（ハムスター：Hirata et al. Biomed Pharmacother. 2009.63.781-786.）などを用いて、ONO-1301 およびその徐放性製剤の効果について検討し、有効であることを確認してきた。また HGF に対する中和抗体を用いて、それらの効果の少なくとも一部は、HGF を介したものであることを確認した。

本研究では、以下の三つの心筋障害モデルにおいて、ONO - 1301 の心筋保護効果を検討した。また、その分子機序の解明を試みた。

（１）ブタ慢性虚血モデルにおける全身投与の効果に関する検討

ブタの冠動脈にアメロイドコンストリクターを設置し、慢性虚血心筋モデルを作成し、徐放性 ONO-1301 を骨格筋肉内に投与して効果を検討したところ、心機能の改善、線維化の抑制、虚血心筋における血管新生の増強などが確認された。

（２）ラット心筋梗塞モデルにおける検討

ONO-1301 の治療的効果を、心筋梗塞ラットモデルで検討した。心筋梗塞モデル作成後、徐放性 ONO-1301 (ONO-1301-PLGA, 3 mg/kg)を 3 日後に一回皮下投与したところ、4 週間後の時点で、心機能の改善・心筋線維化の抑制・血漿 BNP 値の改善などの効果が認められた。ONO-1301 の作用機序を明らかにするために、同様のラット心筋梗塞モデルに対して、ONO-1301 に加えて、HGF 中和抗体（10mg/kg, 術後 3 日目から 4 日おきに皮下投与）したところ、ONO-1301 による改善効果の減弱が認められた。

（３）ラット心筋虚血再灌流モデルにおける検討

ONO-1301 の治療効果をラット心筋の虚血・再灌流モデルにおいて検討した。

10 週齢のウイスターラットの前下行枝を結紮して30分後に解除した。徐放性ONO-1301を皮下投与したところ、血行動態を有意に改善し、心筋の線維化面積を減少させた。ONO-1301投与により、線維芽細胞を中心としてHGFの発現が亢進し、血管新生が促進していた。

(4) ラット心筋炎モデルにおける検討

ラット自己免疫性心筋炎後の拡張型心筋症モデルを用いて、さらなる解析を行った。ラットに対してブタミオシンを投与して自己免疫性心筋炎モデルを作成し、投与後5週間から8週間までの慢性期において、拡張型心筋症様の病態を呈することが知られている。この心筋症モデルラットに対して、ONO-1301の経口投与および、HGFに対する中和抗体の腹腔内投与を行って検討した。その結果、ONO-1301には、心エコーでの心収縮力の改善効果、ならびに、カテーテル評価による心収縮力・循環動態の改善が認められ、合わせて血中BNP値の改善が認められた。これらの効果は、抗HGF抗体の投与によって部分的には抑制されたものの、完全に消去されたわけではなかった。そこで、HGFを介さない作用を検討するために、末梢血での血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cells: EPCs)をFACSを用いて検討した。すると、ONO-1301投与群で、有意に末梢血EPCが増加しており、この効果は抗HGF抗体投与群でも保たれていた。また、ONO-1301投与群およびONO-1301+抗HGF抗体投与群では、心筋におけるCapillary densityが増加しており、血管新生の亢進が示唆された。これらのことは、ONO-1301には、HGFを介さない骨髄からのEPCの動員作用があることを示しており、慢性心不全治療に対する新たな効果が期待されるものであった。

以上より、心筋炎後などの慢性心不全の末期的病態である拡張型心筋症への、ONO-1301の投与が有効であることが明らかとなった。今後は、今回明らかとなった末梢血EPC増加作用や血管新生作用をさらに詳しく解析するべく、イヌ肺高血圧モデルを用いて肺血管新生作用などを検討していく予定である。