

# Reactivation of Oxidized Soluble Guanylate Cyclase as a Novel Treatment Strategy to

## Slow Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis

酸化型 sGC の再活性化による大動脈弁狭窄症進行抑制の新たな治療戦略

Zhang B, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, et al. Circulation. 2025;151:913–930.

### 背景

大動脈弁狭窄症は、左室後負荷増大により心筋肥厚・拡張障害をきたし、進行すると収縮障害も伴い心不全や突然死に至る重大な弁膜症である。近年は高齢化社会を背景に、弁の線維化や石灰化による線維石灰化性大動脈弁狭窄症（FCAVS）が大部分を占める。現在、確立された治療法は外科的または経カテーテル的大動脈弁置換術のみであり、疾患の進行を抑制する有効な薬物療法は 50 年以上にわたり見つかっていない。かつてはアテローム性動脈硬化と類似の病態と考えられ、スタチンによる脂質低下療法に期待が寄せられたが、複数の大規模臨床試験（SALTIRE、SEAS、ASTRONOMER）ではいずれも有効性を示すことができなかった。これは、FCAVS が血管の動脈硬化とは異なる独自の分子メカニズムを持つ可能性を示唆している。

一方、近年の研究で、一酸化窒素（NO）-可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）-サイクリック GMP（cGMP）シグナル伝達経路が、弁を含む心血管系の石灰化抑制に重要な役割を果たすことが注目されている。しかし、FCAVS の病変部では、酸化ストレスにより鍵となる酵素である sGC が酸化され、NO に対する反応性が低下しシグナル伝達が障害されていることがわかってきた。本研究は、この酸化され不活化した sGC を選択的に再活性化する薬剤「ataciguat」が、全身への副作用を抑えつつ FCAVS の進行を抑制できるのではないかという仮説に基づき、その効果を検証するものである。

### 目的

酸化型 sGC の再活性化薬である ataciguat が、FCAVS の進行を遅らせるための安全かつ有効な治療戦略となりうるかを、前臨床試験（細胞・動物モデル）およびヒトでのランダム化臨床試験（第 I 相・第 II 相）を通じて包括的に検証すること。

### 方法

本研究は、前臨床研究と 2 つの臨床試験から構成された。

**前臨床研究:** ヒトの摘出大動脈弁組織、培養大動脈弁間質細胞、および FCAVS マウスモデルを使用した。Ataciguat が sGC シグナル伝達、および石灰化や線維化に関連する分子カスケード（BMP シグナルなど）に与える影響を評価した。

**第 I 相臨床試験（NCT02049203）:** 中等症の FCAVS 患者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。Ataciguat（100mg/日または 200mg/日）またはプラセボを 14 日間投与し、血圧や起立性低血圧への影響を評価することで、安全性と忍容性を検証した。

**第 II 相臨床試験（NCT02481258）:** 中等症の FCAVS 患者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。Ataciguat（200mg/日）またはプラセボを 6 ヶ月間投与し、有効性を評価した。

主要評価項目は CT で測定した大動脈弁の石灰化スコアの変化とし、副次評価項目として大動脈弁弁口面積や左室機能の変化などを検討した。

## 結果

**前臨床研究:** ヒトの石灰化弁組織では、sGC の発現が代償的に増加しているにも関わらず、sGC シグナル伝達が著しく低下していた。in vitro (細胞実験) において、ataciguat は sGC シグナルを活性化させ、石灰化を促進する BMP2 シグナルを抑制した。FCAVS マウスモデルにおいても、ataciguat は弁の石灰化と機能障害の進行を有意に抑制した。

**第 I 相臨床試験:** Ataciguat の 14 日間の投与は、中等症 FCAVS 患者において安全であり、忍容性も良好であった。臨床的に問題となる血圧低下や起立性低血圧の増加は見られなかった(起立性低血圧は有意差なし、血圧は軽度だが統計的に有意な低下)。

**第 II 相臨床試験:** プラセボ群と Ataciguat 群はそれぞれ年齢  $72 \pm 8$  歳、 $74 \pm 4$  歳で、ベースラインの Calcium score は  $1208 \pm 776$  AU、 $1055 \pm 594$  AU だった。6 ヶ月間の治療の結果、ataciguat 群ではプラセボ群と比較して、大動脈弁の石灰化進行が約 70%抑制されたが、統計的には境界域の有意差であった ( $\Delta$  Calcium score: 220 AU vs. 65 AU,  $P=0.051$ )。また、ataciguat 群では弁口面積の低下が抑制される傾向にあったものの Vmax や mean PG の変化はプラセボ群と有意な差は認めなかった(副次評価項目)。左室機能の悪化は抑制される傾向を認めた。

## 結論

不活化した酸化型 sGC を選択的に機能回復させる治療が、FCAVS 進行抑制に有効な可能性がある。

## コメント

二尖弁やリウマチ性でない、高齢者に見られる「退行性変化」による大動脈弁狭窄症はその進行を抑制する薬物療法は存在せず、治療介入は重症化後の弁置換術のほかない。外来で患者さんから「薬や食べ物で進行を抑えることはできないでしょうか?」と聞かれて、「経過を見るしかない」としか答えられずもどかしい思いをした先生も多いと思われる。近年は、この「退行性変化」の病理学的プロセスが解明されつつあり、それらの研究結果に基づいて薬物的介入を試みたのが本研究である。本研究は、新しい治療標的である「酸化型 sGC の再活性化」に焦点を当てた点で画期的である。病変部で酸化型 sGC に選択的に作用するという薬剤の特性により、全身性の副作用(特に低血圧)を低減できており、臨床応用における大きな利点である。

第 II 相試験の結果は非常に有望である。主要評価項目である石灰化進行の抑制効果は P 値が 0.051 と境界域ではあったが、6 ヶ月という比較的短期間で約 70%もの進行抑制傾向を示したインパクトは大きい。もちろん、本研究の結果だけで結論を出すのは時期尚早である。まず、石灰化だけでなく大動脈弁狭窄症の進行自体を抑制できているかについては本研究では結論がでていない。また、試験期間が短く、心血管イベントや死亡といった、臨床的に重要なハードエンドポイントへの影響は評価されていない。他に、男性でより効果が高い傾向が見られており、性差についての検討も必要である。実臨床では石灰化が乏しいものの狭窄が高度な症例が散見され、女性に多い印象である。こういった症例には有効性が乏しい可能性がある。今後の第 III 相試験の結果に注目したい。

臨床応用にはまだ時間がかかるだろうが、これまで陰性結果しか報告されてこなかったこの領域の

研究において大きな一歩である。僧帽弁狭窄症や冠動脈硬化など、他疾患への応用も期待され、循環器治療の新たなブレイクスルーとなる可能性がある。今後も注目して情報収集していきたい。

画像班：青木秀平