順天堂大学 Juntendo University
Institute of SCIENCE TOKYO
静岡県立大学 UNIVERSITY OF SHIZUOKA
東京医科大学 TOKYO MEDICAL UNIVERSITY

2026 年 5 月 13 日

不整脈だけを抑え、心機能は守る新しい治療薬候補を開発

― Ca^{2+}シグナルを選択的に制御する仕組みを解明概要 ―

順天堂大学医学部薬理学講座の國廣（呉林）なごみ 客員准教授、小西眞人 客員教授、村山尚 先任准教授、櫻井隆 教授、同 臨床検査医学講座 杉原匡美 准教授、東京科学大学総合研究院生体材料工学研究所薬化学分野の影近弘之 教授（研究当時）、石田良典 助教（現 名古屋市立大学）、静岡県立大学薬学部生体情報薬理学分野の児玉昌美 講師、黒川洵子 教授、東京医科大学細胞生理学分野の城田（井上）華 講師、横山詩子 主任教授らの研究グループは、他の 5 機関との共同研究により、2 型リアノジン受容体（RyR2）*1 を選択的に抑制する新規化合物「Ryanozole*2」が、致死性不整脈疾患であるカテコラミン誘発性多型性心室頻拍（CPVT）*3 の有望な治療薬となり得ることを明らかにしました。RyR2 変異を有する CPVT モデルマウスを用いた検証により、Ryanozole は不整脈発作の予防および停止に強い効果を示し、従来薬で問題となる心機能への悪影響も認められませんでした。本研究により、Ryanozole およびその誘導体は CPVT に対する新たな治療薬となる可能性が示されました。本論文は British Journal of Pharmacology 誌のオンライン版に 2026 年 4 月 27 日付で公開されました。

本研究成果のポイント

- Ryanozole の心臓に対する効果を細胞レベルから個体レベルまで包括的に検討
- Ryanozole が、細胞内 Ca^{2+}動態異常を是正し、心機能を損なわずに不整脈を抑制する事を発見
- 新しいカテゴリーの抗不整脈薬*4 の誕生へ

背景

カテコラミン誘発性多型性心室頻拍（CPVT）は、交感神経の緊張によって誘発される重篤な不整脈疾患であり、若年者における心臓突然死の原因の一つとして知られています。その多くはリアノジン受容体（RyR2）の遺伝子変異によって引き起こされます。現在は既存の抗不整脈薬や植込み型除細動器（ICD）*5 による治療が行われていますが、薬剤による心機能低下や伝導障害などの副作用、また ICD による不整脈悪化のリスクなどが課題となっており、より安全で効果的な治療法の開発が求められています。CPVT では RyR2 の活性が過剰になることが知られているため、RyR2 を選択的に抑制する薬剤が有望と考えられてきましたが、これまで実用的な薬剤は存在しませんでした。そこで本研究では、我々が開発した RyR2 選択的化合物 Ryanozole について、その抗不整脈効果と安全性を分子から個体レベルまで包括的に検証しました。

内容

本研究で、分子・細胞レベルの解析により、Ryanozole は IC50 約 20 nM という高い親和性で、野生型および複数の CPVT 関連変異を持つ RyR2 を抑制することが明らかとなりました。さらに、細胞内 Ca^{2+}濃度が低い条件では強く抑制し、高い条件では抑制が弱まるという、Ca^{2+}依存的な作用を示しました。単離心筋細胞*6 を用いた解析では、不整脈の原因となる拡張期の異常 Ca^{2+}シグナル（Ca^{2+} spark や Ca^{2+} wave*7）をほぼ完全に抑制する一方で、収縮期の Ca^{2+} transient*8 には影響を与えませんでした。
さらに、CPVT モデルマウスにおいて、Ryanozole はアドレナリン誘発性不整脈の発生を強く抑制しました。

また、日常活動中に生じる自発的不整脈も速やかに停止しました。心電図および心エコー解析から、心機能や伝導への有害な影響は認められず、むしろ心収縮機能が改善する傾向も確認されました。これらの結果は、「拡張期では強く作用し、収縮期では作用が弱まる」という Ryanozole の特徴的な性質に基づくものと考えられます。

以上の結果から、Ryanozole は心機能を損なうことなく不整脈を抑制する、優れた抗不整脈作用を有することが示されました（図 1）。

今後の展開

本研究により、遺伝性致死性不整脈である CPVT に対する新たな治療薬候補として、Ryanozole の有効性と安全性が示されました。今後は薬物動態や長期安全性の検討を進めることで、臨床応用に向けた創薬開発への展開が期待されます。本成果は、患者の生活の質（QOL）を維持しながら治療可能な新しい抗不整脈薬の開発につながることが期待されます。

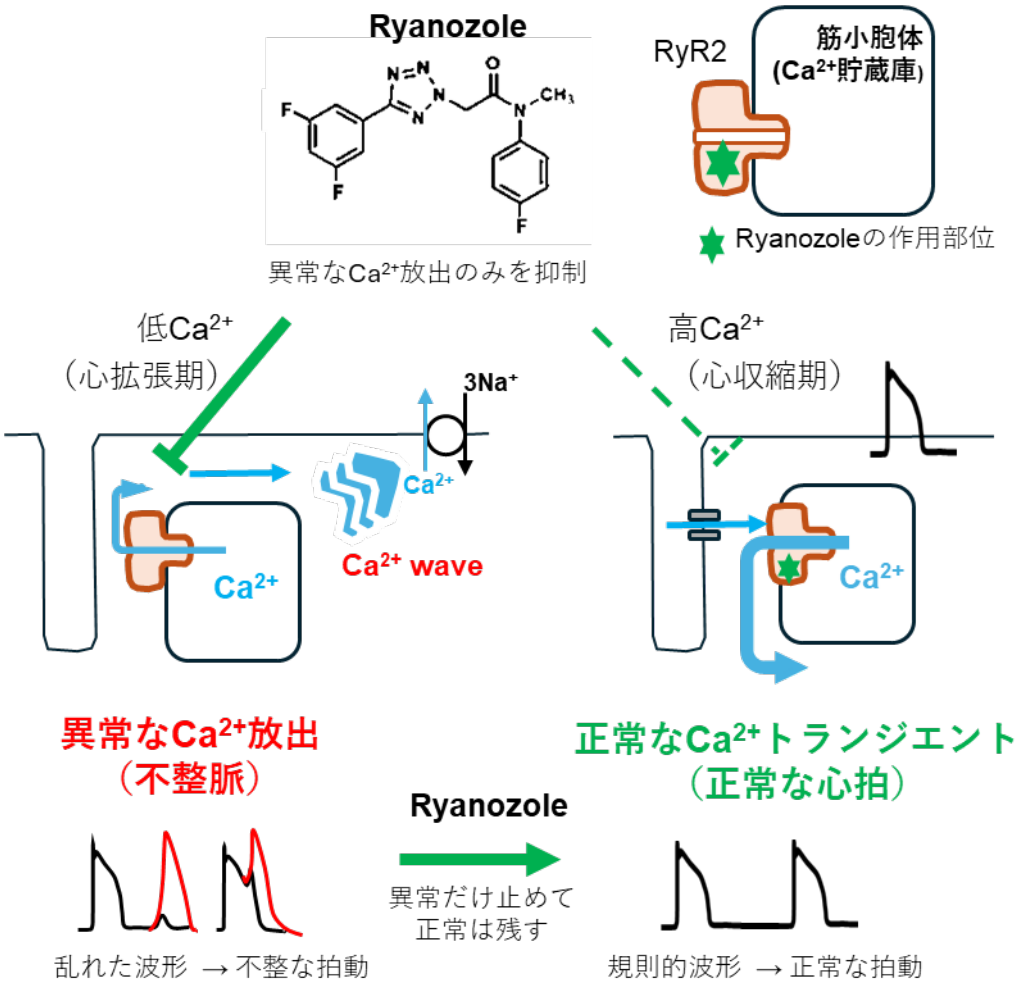

図 1：本研究で明らかになった Ryanozole の作用機序
Ryanozole は、心拡張期に不整脈の原因となる異常な Ca^{2+} 放出のみを抑制し、収縮期には正常な Ca^{2+} transient を保つことで、心機能を損なわずに不整脈を抑制する。

用語解説

*1　2 型リアノジン受容体（RyR2）： 心筋細胞で Ca^{2+}を貯蔵する筋小胞体に存在する、分子量 2 MDa の巨大な Ca^{2+}遊離チャネル。正常な心収縮に重要な役割を担う。RyR2 の異常や変異は不整脈の原因となる。

*2　Ryanozole ： 著者らにより最近開発された、分子量約 300 のテトラゾール化合物（TMDJ-035）。RyR2 を強く抑制する一方、他のアイソフォーム（RyR1 と RyR3）には作用しない（Ishida et al. Eur J Med Chem. 2023）。

*3　カテコラミン誘発性多型性心室頻拍（CPVT）： 遺伝性不整脈の一種で、運動や精神的興奮などのストレスにより致死的な多型性心室頻拍が誘発される疾患。若年発症が多く、原因の多くは RyR2 遺伝子である。

*4　抗不整脈薬： 心臓の異常な電気信号を正常に戻す薬の総称。Na チャネル遮断薬（I 群）、β 遮断薬（II 群）、K チャネル遮断薬（III 群）、Ca 拮抗薬（IV 群）に分類される。CPVT の治療には、β遮断薬と Na チャネル阻害薬である flecainide が広く用いられ、場合によっては Ca 拮抗薬（例：ベラパミル）が使用される。

*5　植込み型除細動器（ICD）： 致死的な不整脈（心室細動・心室頻拍）を自動検知し、電気ショックで治療して突然死を防ぐ体内植込み型デバイス。本体は皮下に置き、そこから伸びるリード（電極）を静脈を通して心臓まで入れることで、不整脈を監視・治療する。

*6　単離心筋細胞：マウスやラットなどの心臓組織から、酵素処理を用いて心筋細胞同士の結合を解き、一つひとつに分離した生きた心筋細胞のこと。Ca^{2+}シグナルの異常を顕微鏡で検出したり、イオン電流を測定して不整脈の原因を突き止める研究用に用いる。

*7　Ca^{2+} spark，Ca^{2+} wave： 心筋細胞内において局所的な Ca^{2+}の放出現象。Ca^{2+} spark はごく小さな範囲(1-2 μm)で一時的に起こる Ca^{2+}放出であり、Ca^{2+} wave はそれが連続して起こり波の様に伝わっていく現象。これらはβアドレナリン刺激や心不全などの病的状態で頻度が増加し、不整脈の発生原因となる。

*8　Ca^{2+} transient： 心筋および骨格筋細胞において、活動電位（電気信号）に応じて、細胞内の Ca^{2+}濃度が一時的に急上昇し、その後低下する現象。この変化が心臓の拍動（収縮と弛緩）を生み出す。

原著論文

本研究は British Journal of Pharmacology 誌のオンライン版に 2026 年 4 月 27 日付で公開されました。

タイトル： A novel selective stabilizer of the ryanodine receptor 2 prevents stress-induced ventricular arrhythmias without impairing cardiac function

タイトル(日本語訳)： 新規 RyR2 選択的抑制薬は心機能を損なわずにストレス誘発性不整脈を抑制する

著者： Nagomi Kurebayashi; Masami Kodama; Hana Inoue, Masato Konishi; Masami Sugihara; Takashi Murayama; Ryosuke Ishida; Koichiro Ishii; Shuichi Mori; Yukari Endo; Xi Zeng; Yukiko U. Inoue; Takayoshi Inoue; Satoru Noguchi; Hajime Nishio; Eri Nakashima; Norio Suzuki; Noriko Nakaya, Ryushi Sato, Yuya Otori, Ayuna Tsutsumi, Mirei Takahashi,Takayuki Oka, Haruo Ogawa, Kayoko Kanamitsu; Hiroyuki Kusuhara; Utako Yokoyama; Junko Kurokawa; Hiroyuki Kagechika; Takashi Sakurai

著者（日本語表記）： 國廣（呉林）なごみ[1*]; 児玉昌美[1,2]; 城田（井上）華[3], 小西真人[1]; 杉原匡美[4]; 村山尚[1]; 石田良典[5]; 石井光一郎[1]; 森修一[5]; 遠藤ゆかり[1]; 曾希[5]; 井上(上野)由紀子[6]; 井上高良[6]; 野口悟[6]; 西尾元[7]; 中島恵理[8]; 鈴木則夫[8]; 中谷紀子[8], 佐藤隆至[2], 大鳥祐矢[9], 堤あゆな[9], 高橋美麗[1], 岡貴之[10], 小川治夫[9], 金光佳代子[8]; 楠原洋之[8]; 横山詩子[3]; 黒川洵子[2]; 影近弘之[5*]; 櫻井隆[1]

著者所属： 1)順天堂大学医学部薬理学講座、2)静岡県立大学、3）東京医科大学、4）順天堂大学医学部臨床検査医学講座、5）東京科学大学、6）国立精神・神経医療研究センター、7）兵庫医科大学、8）東京大学、9）京都大学、10)ナニオンテクノロジーズジャパン

*責任著者

DOI: 10.1111/bph.70459

本研究はAMED創薬ブースターDNW-21012、JSPS科研費 JP22K06652，JP23K24067，JP25K02443，JP22K15244，創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム BINDS JP19am0101080，JP24ama121043，JP25ama121051、生体医歯工学共同研究拠点、および公益財団法人 車両競技公益資金記念財団の支援を受け、多施設との共同研究の基に実施されました。

本研究にご協力いただいた皆様には深謝いたします。

＜研究内容に関するお問い合わせ先＞

順天堂大学医学部薬理学講座
客員准教授　國廣（呉林）　なごみ　（くにひろ（くればやし）　なごみ）
先任准教授　村山　尚　（むらやま　たかし）
TEL： 03-5802-1035　E-mail: nagomik@juntendo.ac.jp

東京科学大学総合研究院生体材料工学研究所
非常勤講師　影近　弘之　（かげちか　ひろゆき）
TEL： 03-5286-8032　E-mail: kage.chem@tmd.ac.jp

静岡県立大学薬学部生体情報薬理学分野
教授　黒川　洵子（くろかわ　じゅんこ）
講師　児玉　昌美（こだま　まさみ）
TEL： 054-264-5779　Email： junkokuro@u-shizuoka-ken.ac.jp

東京医科大学細胞生理学分野
講師　城田（井上）　華　（しろた（いのうえ）　はな）
TEL：03-3351-6141（内線 248）　E-mail: hana@tokyo-med.ac.jp

＜取材に関するお問い合わせ先＞

順天堂大学　総務局 総務部 文書・広報課
TEL： 03-5802-1006　E-mail： pr@juntendo.ac.jp

東京科学大学　総務企画部 広報課
TEL： 03-5734-2975　E-mail： media@adm.isct.ac.jp

静岡県立大学　経営戦略部　経営企画室
TEL： 054-264-5130　E-mail： koho@u-shizuoka-ken.ac.jp

東京医科大学　企画部 広報･社会連携推進室
TEL： 03-3351-6141　E-mail: d-koho@tokyo-med.ac.jp