

平成12年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

若手研究者奨励研究報告書

目 次

課題番号

第1分野

20000	13001	アドレノメデュリン投与による重症心不全治療の臨床評価	永谷 憲歳	……	1
1009A	13002	子宮体癌に対するヒト型モノクローナル抗体の作製	福地 剛	……	5
1008A	13003	新しい変異導入法の開発による神経疾患モデルマウスの樹立	笹岡 俊邦	……	10
1010A	13004	病原細菌のコミュニケーションシステムを標的とした医薬品の開発	阿部 章夫	……	15
1006A	13005	糖部立体配座を固定した人工核酸によるアンチセンス医薬品の開発	小比賀 聡	……	20
1007A					

第2分野

1011A	23001	慢性C型肝炎に対するインターフェロン治療効果に関与する宿主因子の解析と医療への応用	土方美奈子	……	29
1012A	23002	ゲノム情報に基づいた移植免疫機構の解明と免疫抑制療法	梨井 康	……	35
1016A	23003	ヒトヘルペスウイルス8による悪性腫瘍発症機構の解明と医療への応用	片野 晴隆	……	42
1013A	23004	血管内造血機構の解明と臍腸間膜動脈より新規造血幹細胞因子の単離	高倉 伸幸	……	47
1014A	23005	BRS-3安定発現細胞系を用いた新規摂食調節ペプチドの同定と病態生理学的意義の解明	宮里 幹也	……	52
1015A	23006	ATP受容体を介した痛み情報伝達機序の解明と医療への応用	小泉 修一	……	57
1018A	23007	トリプトファンによる細胞性免疫の制御	五條 理志	……	61
1019A	23008	気管支喘息における気道リモデリングの制御についての検討	中尾 篤人	……	66
1017A	23009	顔面神経再生に際して発現制御を受ける遺伝子データベースの構築	赤澤 智宏	……	69

第3分野

1020A	33001	循環器病治療薬開発に不可欠な小動物における循環動態テレメトリシステムの開発	佐藤 隆幸	……	73
1022A	33002	有機アニオントランスポーターを介した小腸および腎臓における排出・分泌機構	崔 吉道	……	77
1021A	33003	組換えヒトP450酵素の代謝反応を利用した医薬品等の評価方法の開発	山崎 浩史	……	81

第4分野

1025A	43001	腹膜透析の重篤な合併症である硬化性被嚢性腹膜炎 (Sclerosing Encapsulating Peritonitis) の診断と治療に関する研究	平原 一郎	……	89
1023A	43002	多発性硬化症における病原性T細胞特異的抑制方法の検討	三宅 幸子	……	98
1024A	43003	熱帯病に対する新たな治療薬の開発に関する研究	小出 達夫	……	103

20000	第5分野		
1026A	53001	カルボシラン dendリマーを基本骨格としたペロ毒素中和剤の開発	西川喜代孝 …… 109
1027A	53002	新規抗酸化酵素ペルオキシレドキシンを標的とする抗マラリア薬の開発に関する研究	河津信一郎 …… 113
1028A	53003	Non-typable Haemophilus influenzae 由来リポオリゴ糖抗原に対するペプチドミミックのワクチン応用についての研究	橋本 雅仁 …… 119
1029A	53004	RNAヘリカーゼを標的とする抗ウイルス剤の開発	清水 博之 …… 124
1030A	53005	薬用植物の分子エンジニアリングによる抗酸化物質生産の改良	山崎 真巳 …… 132
	第6分野		
1031A	63001	分子間相互作用制御による高度安定型タンパク質製剤の設計	伊豆津健一 …… 137
1032A	63002	生分解性を有する新規な化学合成ハイドロゲルの開発と組織再建スキャホールドへの応用	山岡 哲二 …… 140
1033A	第7分野		
	73001	ヒト破骨細胞と骨芽細胞培養系を用いた薬物の有効性と安全性に関する検討	和田 誠基 …… 151

循環器病治療薬開発に不可欠な小動物における循環動態テレメトリーシステムの開発

所属 高知医科大学医学部 第2生理学
研究者 佐藤 隆幸

要旨

循環器病の征圧のため、ゲノム科学を応用した創薬技術の開発が期待されている。しかし、その基盤技術として不可欠な小動物の循環動態を慢性計測する技術は全く開発されていない。本研究では、小動物用の慢性循環動態テレメトリーシステムを開発した。

1. 研究目的

近年のめざましい創薬技術の進歩にも関わらず、循環器病分野においては、必ずしも期待された新薬が実際の効果を挙げていない。過去10年の間でも、例えば、抗不整脈薬についてのプラセボを対照とした二重盲験大規模臨床試験(CAST, Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)の場合、実薬群の患者の死亡率がプラセボ群に比べあまりに高く、当初3年間の予定で開始されたプロトコールが2年弱で中止となった。また、高血圧に対する降圧薬や心不全に対する強心薬についても同様に失敗に終わる試験が続き、循環器病分野の創薬段階における薬効評価法に何らかの問題があると認識されるようになった。失敗に終わった臨床試験の結果を受けて、これら薬剤の心臓メカニクスおよびエナジェティクスに関する動物実験が行われ、いくつかの抗不整脈薬や降圧薬が陰性収縮作用を有することや多くの強心薬がエネルギー効率を悪化させる作用を有することが明らかにされた。このようなことから、抗不整脈薬、降圧薬、心不全治療薬の創薬においては、薬剤の心臓メカニクスおよびエナジェティクスに与える影響を評価することが重要であると認識されるようになった。

循環器病分野における創薬研究においても他の分野と同様、マウスやラットなどの小動物が動物実験に用いられるようになった。これは、動物愛護・経済性・易繁殖性などの理由に加え、各種の循環器病モデルが確立されていることや、遺伝子操作を含めた分子生物学的手法による研究に適していることから、さらにその傾向は加速されると考えられる。しかしながら、従来、心臓メカニクスおよびエナジェティクスに関する研究は、イヌなどの大型動物が用いられることが多かったため、マウスやラットなどの小動物での研究手法が確立されていなかった。とりわけ、心臓メカニクスおよびエナジェティクス研究に不可欠の左室圧容積関係を生体位心で測定することは不可能であった。また、従来は、生体内への埋込型計測システムがなかったため、麻酔下の急性実験であったが、ヒトへの臨床応用をめざした創薬研究においては、無麻酔慢性動物実験システムが切望されている。

そこで、本研究では、小動物の循環動態を計測する植込型慢性実験テレメトリーシステムを開発した。

2. 研究方法

①心臓メカニクスおよびエナジェティクス測定の原理

薬物の循環動態に与える影響を評価する場合、一般的には動脈圧、心拍数が計測されるが、これだけでは極めて不十分である。とりわけ、循環器病の治療薬を開発する際には、心臓固有の機能を示す心臓メカニクスと心臓エナジェティクスの測定が必須となる。これら心臓固有の特性を評価するためには、心室内圧と心室容積の同時測定データから圧容積ループを取得し、

- ・収縮期末圧容積関係(ESPVR, end-systolic pressure-volume relationship)
- ・拡張期末圧容積関係(EDPVR, end-diastolic pressure-volume relationship)
- ・外的仕事量(EW, external work)
- ・位置エネルギー(PE, potential energy)
- ・収縮期圧容積面積(PVA, pressure-volume area): PE と EW の和

を測定する必要がある。Fig. 1 に示すように、ESPVR は心臓固有の収縮特性を、EDPVR は拡張特性を、EW は心臓が外部に行った機械的仕事量を示す。また、PVA は心臓の酸素消費量の指標となり PVA と EW の比はエネルギー効率の指標となる。

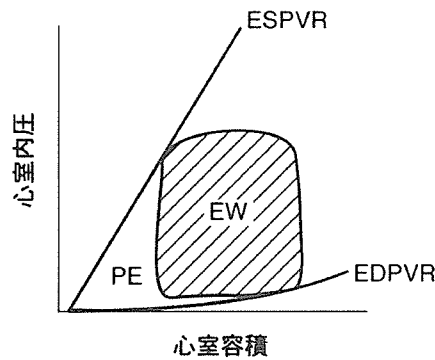


Fig. 1. Cardiac mechanics

②技術開発の原理

本研究で試作開発する基盤技術は、ピエゾ抵抗素子型圧センサー・コンダクタンス容積計測電極・心内心電図電極が装着された多機能微小カテーテル (Fig. 2) を心室内に植え込み、得られた電気信号を経無線的に取得し、実時間で ESPVR、EDPVR、EW、PE および PVA を連続測定するというものである。開発する送信器は体内埋込型であるため、無麻酔下で自由行動中のマウスやラットにおける計測が世界で初めて可能となり、きわめて生理的な条件での測定が実現される。

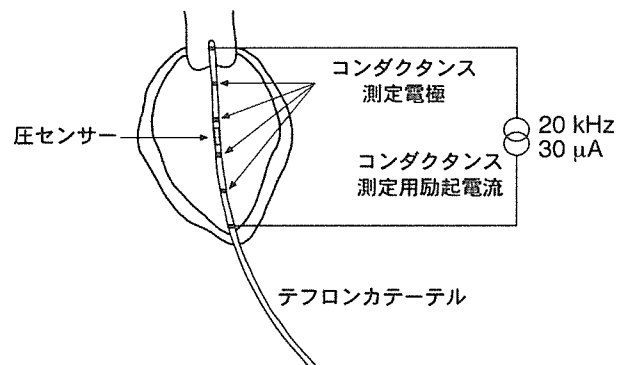


Fig. 2. Multi-purpose catheter

③技術開発の目標

ラットなどの小動物で、心室内圧と容積を同時に慢性記録するためには、小型化・無線化が不可欠である。そこで、超小型圧センサーとコンダクタンス容積測定電極を装着した小型カテーテル、埋込型送信器、受信器を開発した。開発する要素技術の目標を、以下のとおりとした。

- ・ピエゾ抵抗素子型圧センサー
センサー部分の大きさを 0.8mm 角まで小型化すること
- ・コンダクタンス容積測定カテーテル
直径を 1.0mm 以下まで小型化すること
- ・埋込型送信器
心室圧、容積波形に含まれる 50Hz までの信号成分の送信を可能とすること
総重量を 20 グラム以下まで小型・軽量化すること
電力消費を抑制し、72 時間以上の連続記録を可能とすること
- ・心内心電図電極および心電図計測アナログ回路
QRS 波の認識にアナログ回路を特化し、小型化すること

③動物実験での検証

麻酔下で、小型カテーテルをラット左心室の心尖から挿入固定し、送信器を腹壁皮下に埋め込んだ。左室後負荷を変化させるため、大動脈周囲に空気圧カフを埋め込んだ。

3. 研究成果

以下のような特徴をもつ循環動態テレメトリーシステムを開発することができた。

①試作した小型カテーテルは、直径 1.0mm にすることができた (Fig. 3)。

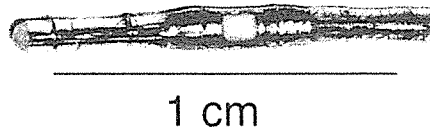


Fig. 3. Miniaturized catheter tip

- ②心室圧、容積波形に含まれる 50Hz までの信号成分の送信を可能とすることができた。
- ③埋込型送信器の総重量を 12 グラムまで軽量化できた (Fig. 4)。

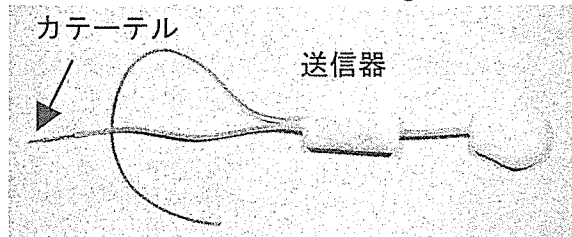


Fig. 4. Implantable transmitter

- ④埋込型送信器の連続記録時間を 72 時間以上にすることができた。
- ⑤無麻酔非拘束ラット (7 例) で、左室内圧・容積・心電図の記録、および左室圧容積関係を評価することができた (Fig. 5 および Fig. 6 を参照)。

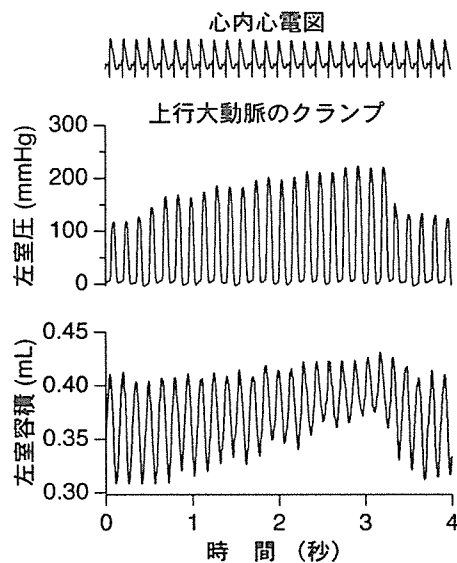


Fig. 5. Representative recording of intraventricular ECG, left ventricular pressure, and volume

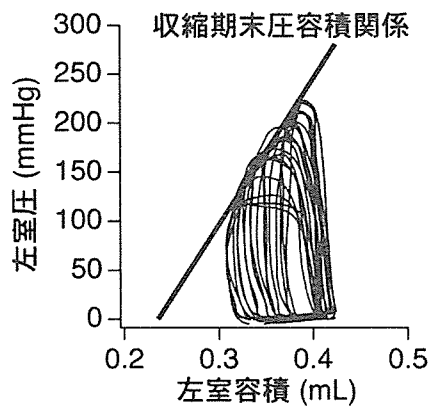


Fig. 6. Left ventricular pressure-volume relationship

4. 考 察

国がメディカルフロンティア構想の最重要課題として位置づけているように、死因の第二位を占める循環器病を制圧するための画期的な創薬技術が求められている。また、最近の厚生労働省の統計によると、高血圧性疾患の患者数は、749万人（平成8年患者調査）、中等ないし重症の心不全患者数は、29万人（平成8年身体障害者・児実態調査）にもものぼると推定されているが、さらに、これらの循環器疾患は高齢化とともに増加傾向にある。したがって、循環器病制圧に向けての創薬研究は、緊急的政策課題であり、その基盤技術の開発の必要性・緊急性は疑う余地がない。本研究では、このような必要性・緊急性にこたえるべく、循環器疾患治療薬の開発に欠かせない薬物の評価法として、小動物の循環動態テレメトリーシステムを開発した。

今回試作開発した循環動態テレメトリーシステムは、当初目標の技術仕様を達成しているが、次のような点が実用化にむけての課題として考えられる。

まず、第一に、薬物の評価は多くの動物を対象として同時に行われることが多いが、そのためには、動物に埋め込まれた各々の送信器からの情報が識別可能となっていなければならない。今後、携帯電話などに用いられている周波数拡散法のようなIT技術の導入が不可欠と思われる。

ついで、量産化にむけての技術開発が必要となる。今回の試作器の場合、多機能カテーテルへのセンサー類の装着、送信回路における電子部品のハンダ付けなどはすべて手作業であった。したがって、量産には、半導体製造の際に用いられるプロセス工程などを応用して、自動化する必要がある。

5. まとめ

循環器病治療薬開発に不可欠なラットにおける循環動態テレメトリーシステムの開発に成功した。今後、さらにこのシステムを小型化することにより、マウスにも適用できるシステムを開発したい。

6. 研究発表

Sato, T., Kawada, T., Shishido, T., Takaki, H., Inagaki, M., Tatewaki, T., Yanagiya, Y., Miyamoto, T., Uemura, K., Sugimachi, M., and Sunagawa, K. Telemetric system for pressure-volume relation of rat LV. *Jpn. Circ. J.* 65 (Suppl. I-A), 69 (2001).

Shishido, T., Hayashi, K., Shigemi, K., Sato, T., Sugimachi, M., and Sunagawa, K. Single-beat estimation of end-systolic elastance using bilinearly approximated time-varying elastance curve. *Circulation* 102, 1983-1989 (2000).

平成12年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
若手研究者奨励研究報告書

平成13年11月30日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号

共同ビル（小伝馬町駅前）4F

電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社