

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

高齢者に向けた心不全治療薬の開発

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 石川義弘

平成23（2011年）年5月

目 次

I. 総括研究報告	
高齢者に向けた心不全治療薬の開発	1
石川 義弘	
II. 分担研究報告	
高齢者に向けた心不全治療薬の開発 (薬理学の検討)	17
奥村 敏	
高齢者に向けた心不全治療薬の開発 (動物モデルの検討)	23
上地 正実	
高齢者に向けた心不全治療薬の開発 (化学合成の検討)	53
井上誠一	
高齢者に向けた心不全治療薬の開発 (心機能効果の検討)	111
南沢享	
高齢者に向けた心不全治療薬の開発 (細胞学の検討)	137
田中光	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	172
IV. 研究成果の刊行物・別刷	175

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

（総括担）研究報告書

高齢者に向けた心不全治療薬の開発

研究代表者 石川義弘 横浜市立大学大学院・教授

研究要旨

心不全はすべての心臓病の末期像であり、我が国民の3大死因のひとつである。心不全治療の世界標準指針は慢性的に亢進した交感神経活動の抑制であり、RA系阻害剤とベータアドレナリン受容体遮断薬（ベータ遮断薬）はその代表薬として使用されている。然るにベータ遮断剤導入に当たっての最大の副作用は一過性の心機能抑制であり、とくに高齢者には大きな妨げとなる。さらに呼吸機能抑制もあり、肺気腫などの合併症の多い高齢者では大きな問題である。ベータアドレナリン受容体の働きは細胞内アデニル酸シクラーゼ酵素を活性化し、細胞内cAMP濃度を高めて心機能を調節することであり、ベータ遮断薬の薬理効果はアデニル酸シクラーゼ活性の抑制に他ならない。ベータ遮断薬による呼吸機能抑制の本質は、肺気管支にもベータアドレナリン受容体が発現するため、ベータ遮断薬によって気管支の収縮が起こることである。ベータアドレナリン受容体は3つのサブタイプしかないが、アデニル酸シクラーゼには9つのサブタイプが知られており、心臓型とよばれるサブタイプは心臓に特異的に発現する。従って心臓型アデニル酸シクラーゼを選択的に阻害することが出来れば、呼吸器抑制を起さずにベータ遮断剤と同等の心不全治療ができるはずである。これまでの我々の遺伝子操作動物や薬理実験結果から、心臓型サブタイプを欠損させた動物では、定常状態の心機能低下はないが、心不全など様々な病態生理下ではむしろ心筋保護作用を示すことがわかった。これは心臓型サブタイプがcAMPの基礎産生には関与しないが、交感神経の亢進時に反応するためと考えられる。さらに80万種類以上の薬剤をコンピュータモデルにて検討した結果、心臓型サブタイプを選択的に抑制できる化合物が複数同定された。とりわけ抗ウイルス剤として長年臨床で用いられてきた薬剤の一部に心臓型サブタイプの選択的抑制効果があり、マウスだけでなく大型動物であるイヌを含めた心不全動物モデル実験では心機能保護を有する結果が得られた。このことは心臓型サブタイプ抑制剤が心不全治療薬として有用であることを意味する。さらに心不全以外の不整脈などの心疾患に対する適応も検討された。本申請は学際的プロジェクトであり、アデニル酸シクラーゼの研究者が化学合成の専門家と協力し、細胞実験のみならず獣医循環器専門医の協力を得て動物実験を行い、さらに細胞カルシウムチャネル、カルシウム動態を含んだ網羅的な解析を行い、心臓型サブタイプの選択的な抑制剤を、高齢者にも安心して使える心不全治療薬として開発することを目的とした。

分担研究者氏名・所属機関名及び所

所属機関における職名

奥村敏 横浜市立大学 准教授

上地正実 日本大学 教授

井上誠一 横浜国立大学 特任教授

南沢享 早稲田大学 教授

田中光 東邦大学 教授

石川 義弘 (研究代表者)

A. 研究目的

心不全治療の世界標準指針は慢性的に亢進した交感神経活動の抑制であり、レニンアンジオテンシン系阻害剤とベータアドレナリン受容体遮断薬（ベータ遮断薬）はその代表薬として使用されている。然るにベータ遮断剤導入に当たっての最大の副作用は一過性の心機能抑制であり、とくに高齢者には大きな妨げとなる。ベータアドレナリン受容体の働きは細胞内アデニル酸シクラーゼ酵素を活性化し、細胞内cAMP濃度を高めて心機能を調節することであり、ベータ遮断薬の薬理効果はアデニル酸シクラーゼ活性の抑制に他ならない。ベータアドレナリン受容体は3つのサブタイプしかないが、アデニル酸シクラーゼには9つのサブタイプが知られており、心臓型とよばれるサブタイプ(5型)は心臓に特異的に発現する。従って心臓型アデニル酸シクラーゼを選択的に阻害することが出来れば、呼吸器抑制を起こさずにベータ遮断剤と同等の心不全治療ができるはずである。本研究は学際的プロジェクトであり、心臓型サブタイプの選択的な抑制剤を、高齢者にも安心して使える心不全治療薬として開発することを目的とする。初年度の申請から、心不全の基本病態となる心筋細胞レベルでのカルシウム動態の解析、および心臓レベルでの収縮力の解析のために、東邦大学薬学部の田中光、早稲田大学理工学部の南沢享が参加

し、それぞれの観点から研究を行った。

B. 研究方法

我々の同定した心臓型サブタイプ阻害剤（ビダラビン）の個体レベルでの効果を、心臓型サブタイプ遺伝子操作動物および野生型において検討した。とくに様々な病態モデルを作製して、病態生理下における心臓型サブタイプの薬理効果を検討した。さらにヒト臨床試験への移行実験として、前年度に作成した中型動物としてのイヌ心不全モデルを使用して実験した。イヌペースキングモデルは数週間で顕著な心不全を来たすことが知られているが、我々は心臓型サブタイプの非げっ歯類での効果の検討も必要であると考え、イヌにおける高速ペースキングによって引き起こされる心不全モデルにおける心臓型サブタイプ阻害剤の治療効果を検討した。とりわけ本年度の研究では、将来の臨床応用を念頭に、心不全をイヌモデルにおいて完成させてから、心臓型サブタイプ阻害剤を投与し、心機能の回復がどの程度行われるかの検討を行った。また既存の心臓型サブタイプ阻害剤（ビダラビン）だけでなく、より生体適合性の高い新規化合物の設計を行い、合成をおこなった。合成された化合物を、生体組織（脳、心臓、肺など）のアデニル酸シクラーゼ活性に対する抑制効果を検討した。さらに心不全における心筋保護効果だけでなく、不整脈治療における効果についても検討した。さらに細胞カルシウムチャンネル活性や細胞内のカルシウム動態など網羅的な解析をおこなった。

C. 研究結果

同阻害剤のイソプロテレノール刺激状態での心機能抑制効果は、野生種では認められないが、心臓型サブタイプ過大発現マウスでは高度であり、またPDE阻害剤に対する反応性は不変であったことから、

同阻害剤の生体での作用点は、心臓型アデニル酸シクラーゼ酵素であることが確認された。また3週間のカテコラミン負荷によって、コントロール群では心筋肥大とともに心機能の顕著な低下がみられたが、同阻害剤群では心機能の低下はみられなかった。同様に心筋の繊維化を比較したところ、同阻害剤投与群において顕著な心筋細胞死の減少と、心筋繊維化の抑制が見られた。

マウスなどのげっ歯類だけでなく、ヒトへの臨床試験開始を踏まえて、その前臨床試験として大型動物で心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤の効果を検討する必要があり、そのためのイヌを利用したペーシング誘発型心不全モデルの作製を開始した。モデルイヌ種の検討とペーシング様式の検討を行った結果、ペーシング数の適正化が計られた。このモデルを用いて、心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤の効果を検討したところ、心室拡大予防効果や心機能保持効果が確認された。

さらに既存のビダラビンでは中枢移行性が見られるため、脂溶性を減弱させた誘導体の設計および合成を行った。各臓器の膜標本を用いてアデニル酸シクラーゼ活性に対する抑制効果を検討したところ、ビダラビンに匹敵する抑制効果を持つ化合物が同定された。

さらに我々は、ベータ遮断剤に抗不整脈効果がある事に着目し、不整脈マウス動物において心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤による心室性不整脈の発生を調べたところ、投与群において顕著な不整脈の発生抑制効果が見られた。また細胞内カルシウム動態やカルシウムチャネル活性についても有意義な結果を得ることが出来た。

E. 結論

心臓型サブタイプの阻害剤であるビダラビンで心臓保護効果を示すと考えられた。そのような薬剤は

既に抗ウイルス剤として市販されており、安全性も確認されているため、臨床応用が可能であるとも考えられる。ただし、ヒト臨床試験を始めるにあたっては、中型動物などを対象とした前臨床試験を行い、治療効果を実証しておく必要があると考えられた。その目的のために、ペーシング誘発型心不全モデルは適切であると考えられ、実際の検討実験を開始できた。これは実験計画の順調な進行を意味している。また新規化合物においてアデニル酸シクラーゼ活性を抑制することの出来る化合物が複数同定された。このことは、心臓を標的にした新規化合物が我々の手で開発できる可能性を示唆する。また心不全に対する予防効果だけでなく、心室性不整脈など、ベータ遮断剤が有効とされる疾患に対して、心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤の有効性が示された。このことは同薬剤が、ベータ遮断剤を取って変わる可能性を意味している。

アデニル酸シクラーゼは9つのサブタイプを持つため、それぞれのサブタイプが創薬の対象となり、既に世界各国で薬剤開発が行われ、英国では睡眠障害を対象として脳型サブタイプの阻害剤開発が進んでいる。心臓型サブタイプ抑制剤の開発は、高齢者に向けた副作用の少ない薬としてだけでなく、我々の長年の研究成果に裏づけされたコンピュータによる予測技術を含めて、次世代の創薬手法の代表例となることが考えられ、わが国に普及を目指していきたい。

F. 健康危険情報

特記すべきこと無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

1. Otsu K, Toya Y, Oshikawa J, Kurotani R, Yazawa T, Sato M, Yokoyama U, Umemura S, Minamisawa S,

- Okumura S, and **Ishikawa Y**: Caveolin gene transfer improves glucose metabolisms in diabetic mice. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* , 2010, **298**(3): C450-456.
2. Guellich A, Vatner DE, Gao S, Hong C, Yan L, Wagner TE, Dhar S, Ghaleh B, Hittinger L, Iwatsubo K, **Ishikawa Y**, and Vatner SF: Effect of cardiac overexpression of type 6 adenylyl cyclase affects on the response to chronic pressure overload. *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.* 2010, **299**(3): H707-712.
 3. Yokoyama U, Minamisawa S, Katayama A, Tang T, Suzuki S, Iwatsubo K, Iwasaki S, Kurotani R, Okumura S, Sato M, Yokota S, Hammond HK, **Ishikawa Y**: Differential regulation of vascular tone and remodeling via stimulation of type 2 and type 6 adenylyl cyclases in the ductus arteriosus. *Circ Res* , 2010, **106**(12): 1882-1892.
 4. Suzuki S, Yokoyama U, Abe T, Kiyonari H, Yamashita N, Kato Y, Kurotani R, Sato M, Okumura S, **Ishikawa Y**: Differential roles of Epac in regulating cell death in neuronal and myocardial cells. *J Biol Chem.* 2010, **285**(31): 24248-24259.
 5. Yokoyama U, Minamisawa S, and **Ishikawa Y**: Regulation of vascular tone and remodeling of the ductus arteriosus. *J Smooth Muscle Res.*, 2010 , **46**(2): 77-87.
 6. Kheirbek MA, Beeler JA, Chi W, **Ishikawa Y**, and Zhuang X: A molecular dissociation between cued and contextual appetitive learning. *Lern. Mem.* , 2010, **17**: 148-154.
 7. Sato M and **Ishikawa Y**: Accessory proteins for heterotrimeric G protein: Implication in the cardiovascular system. *Pathophysiology* , 2010 , **17**; 89-99.
 8. Sato M, Hiraoka M, Suzuki H, Bai Y, Kurotani R, Yokoyama U, Okumura S, Cismowski MJ, Lanier SM, and **Ishikawa Y**: Identification of transcription factor E3(TFE3) as a receptor-independent activator of G α 16: Gene regulation by nuclear G α subunit and its activator. *J. Biol. Chem.*, in press 2011
 9. Jin MH, Yokoyama U, Sato Y, Shioda A, Jiao Q, **Ishikawa Y**, and Minamisawa S: DNA microarray profiling identified a new role of growth hormone in vascular remodeling of rat ductus arteriosus. *J. Physiol. Sci.*, in press 2011
- 和文
1. 石川義弘: 心不全の治療標的としてのアデニル酸シクラーゼ. *医学の歩み*, 2010, **232** ; 577-581.
 2. 石川義弘: 高齢者に向けた心不全治療薬の開発. *平成21年度厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業 医療技術実用化総合研究 基礎研究成果の臨床応用推進研究 トランスレーショナル研究成果発表会要旨集*, 2010, 23-24.
 3. 石川義弘: 新規磁性体薬剤化合物の画像診断への応用. *平成21年度厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業 医療機器開発推進研究 ナノメダイシン研究成果発表会要旨集*, 2010, 33-34.
 4. 石川義弘: cAMP シグナルを標的にしたヒアルロン酸産生制御メカニズムの研究. *コスメトロジー研究振興財団 研究業績中間報告集*, 2010, **19**: 68-81.
 5. 石川義弘, 佐藤元彦, 奥村敏, 横山詩子, 岩坪耕策: cAMP シグナルとニコチン受容体. *平成21年度喫煙科学研究財団研究年報*, 2010, 109-114.
 6. 黒谷玲子, 福村英信, 佐藤 格, 江口晴樹, 石川義弘: 磁性体を利用した薬剤送達法. *磁気と健康*, 2010, **23**: 10-13.
 7. 石川義弘: 高齢者に向けた心不全治療薬の開発. *平成22年度厚生労働科学研究成果等普及啓発事業 医療技術実用化総合研究: 基礎研究成果の臨床応用推進研究 トランスレーショナル研究成果発表会要旨集*, 2011, 123-124

学会発表

1. Minamisawa S, Akaike T, Yokoyama U, Iwasaki S, **Ishikawa Y**: Oxygenation promotes migration of smooth muscle cell in the rat ductus arteriosus. Developmental Vascular Biology Workshop IV , Monterey, California, 2010, 2.
2. Yokoyama U, Minamisawa S, Katayama A, Tang T, Iwasaki S, Hammond HK, **Ishikawa Y**: Differential regulation of vascular tone and remodeling via stimulation of type 2 and type 6 adenylyl cyclases in the ductus arteriosus. Developmental Vascular Biology Workshop IV, Monterey, California, 2010, 2.
3. Minamisawa S, Yokoyama U, Akaike T, Hammond K, **Ishikawa Y**: Counteracting regulation of vascular remodeling via stimulation of type 2 and type 6 adenylyl cyclases in the ductus arteriosus. The 16th International Vascular Biology Meeting , Los Angeles, 2010, 6.
4. Yokoyama U, Shioda A, Kato Y, Asou T, Aoki H, Nakamura T, Minamisawa S, **Ishikawa Y**: Prostaglandin EP4 signaling negatively regulates vascular elastic fiber assembly. The 84th, American Heart Association, Chicago, 2010, 11.
5. Sato M, Hiraoka M, Suzuki H, Bai Y, Okumura S, Cismowski MJ, Lanier SM, **Ishikawa Y**. Novel transcription regulation in the hypertrophied myocardium via nuclear Gα16 subunit and activator of G-protein signaling (AGS). The 84th American Heart Association, Chicago, 2010, 11.
6. Kato Y, Yokoyama U, Okumura S, Sata M, Minamisawa S, **Ishikawa Y**: Epacl plays a critical role in advancing vascular remodeling after mechanoinjury in vivo. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kyoto, 2010, 3.
7. Sato M, Toyota E, Lanier SM, **Ishikawa Y**: Ischemia-inducible G-protein activator, activator of G-protein signaling 8 (AGS8), regulates hypoxia-induced apoptosis of cardiomyocytes via Gβγ and connexin 43. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kyoto, 2010, 3.
8. Okumura S, Bai Y, Tsunematsu T, Jin M, Jiao Q, Suzuki S, Kurotani R, Yokoyama U, Sato M, Iwatsubo K, **Ishikawa Y** : Pharmacological activation of type 5 adenylyl cyclase stabilizes heart rate under microgravity induced by parabolic flight . The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kyoto, 2010, 3.
9. Sato M, Hiraoka M, Jiao Q, Suzuki H, Kurotani R, Lanier SM, **Ishikawa Y**: Connexin 43 was regulated by Ischemia-inducible G-protein activator and Gβγ under hypoxic stress. The 83nd Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, Osaka, 2010, 3.
10. Jin M, Yokoyama U, Akaike T, Qibin J, Yokota S, Minamisawa S, **Ishikawa Y**: The Role of basic fibroblast growth factor in vascular remodeling in rat ductus arteriosus. The 113th Annual Meeting the Japan Pediatric Society, Morioka, 2010, 4.
11. Jin M, Okumura S, Cai W, Hidaka Y, **Ishikawa Y**: Disruption of Epacl gene preserves cardiac function against pressure overload and chronic catecholamine stress. The 87th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Morioka, 2010, 5.
12. Sato M, Hiraoka M, Jiao Q, Suzuki H, Kurotani R, **Ishikawa Y**: Regulation of connexin 43 by activator of G protein signaling 8 and Gbetagamma. The 87th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Morioka, 2010, 5.
13. 福村英信, 高橋 晃, 黒谷玲子, 石川義弘, 齋藤知行: 磁性体粒子を用いた新しい温熱化学療法の開発. 第43回日本骨軟部腫瘍学会, 東京, 2010, 7.
14. Kurotani R, Fukumura H , Sato I, Kamide T, Kawamata F, Kezuka K, Eguchi H, **Ishikawa Y**: Controlled drug delivery system using a novel magnetic material. 第33回日本分子生物学会 第83回日本生化学会合同大会, 神戸, 2010, 9.

15. Fukumura H, Kurotani R, Sato I, Eguchi H, Saito T, **Ishikawa Y**: Development of simultaneous hyperthermo-chemotherapy using a drug with novel magnetic properties. 第 33 回日本分子生物学会年会 第 83 回日本生化学会大会合同大会, 神戸, 2010, 9.
16. 青木理加、横山詩子、岩崎志穂、西巻滋、横田俊平、石川義弘: ラット動脈管閉鎖における低浸透圧センサーTransient Receptor Potential Melastatin 3 (TRPM3) チャネルの役割. 第 55 回未熟児新生児学会学術集会, 神戸, 2010, 11.
17. Shioda A, Yokoyama U, Kato Y, Asou T, Aoki H, Nakamura T, Minamisawa S, **Ishikawa Y**: Prostaglandin EP4 signaling negatively regulates vascular elastic fiber assembly. The 33th Annual Meeting of the Molecular Biological Society of Japan, Kobe, 2010, 12.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

「アデニル酸シクラーゼの活性調節剤」

特願2010-240301

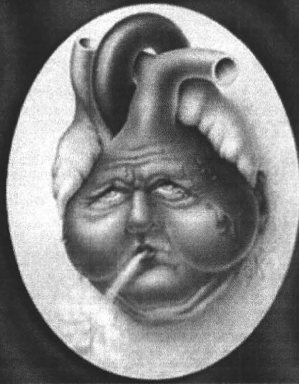
2. 実用新案登録

なし

1. その他

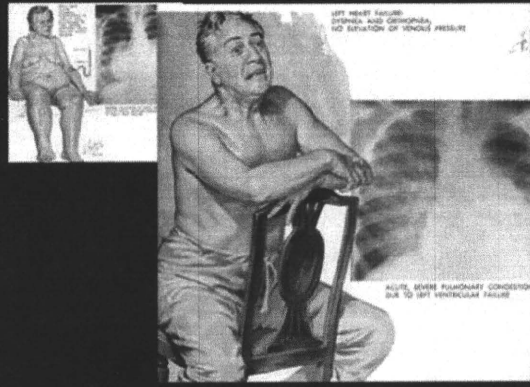
心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤の意義についてまとめたスライドを添付する。

スライド添付



高齢者の安心してきる心不全治療
病態生理から新薬開発まで

横浜市立大学大学院医学研究科
循環器内科学
石川義弘



1970年代の心不全



1800年代の心不全

Antecedents of Heart Failure (心不全の原因)

Hypertension (高血圧)
Framingham study (1949)
Gothenberg study (1963)

Coronary Artery Disease (心筋虚血)
SOLVD (1991)

→ 高血圧から動脈硬化(虚血性心疾患)へ

Prevalence of Heart Failure (心不全の頻度)

Gothenberg study, Sweden, 1960s
2.1% at 50 yr ; 10.3% at 67 yrs
Gibson's study, USA, 1960s
~1.0%
Framingham study, 1940s
0.2% at 45-54 yrs; 4% at 85-94 yrs
London study, 1990s
4.9% at all general medical/geriatric patients
Discharged after 16.7 days; Fatality 30%

→ 全人口の数%程度

Prevalence of Heart Failure (心不全の頻度)

Gothenberg study, Sweden, 1960s
2.1% at 50 yr ; 10.3% at 67 yrs
Gibson's study, USA, 1960s
~1.0%
Framingham study, 1940s
0.2% at 45-54 yrs; 4% at 85-94 yrs
London study, 1990s
4.9% at all general medical/geriatric patients
Discharged after 16.7 days; Fatality 30%

→ 全人口の数%程度



フラミンガム研究の風景

Background on heart failure

Population group	Prevalence	Incidence	Mortality	Hospital discharges	Cost
Total population	4,900,000	550,000	50% within 5 years	1,000,000	\$24.3 billion

- Despite advances in diagnosis and treatment of HF, over 1 million patients will be hospitalized this year
- HF hospitalizations continue to be one of largest expenses for CMS^{1,2}
- There are currently no national guidelines for acute heart failure management

¹ American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2003.
² Hunt SA et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. 2001.

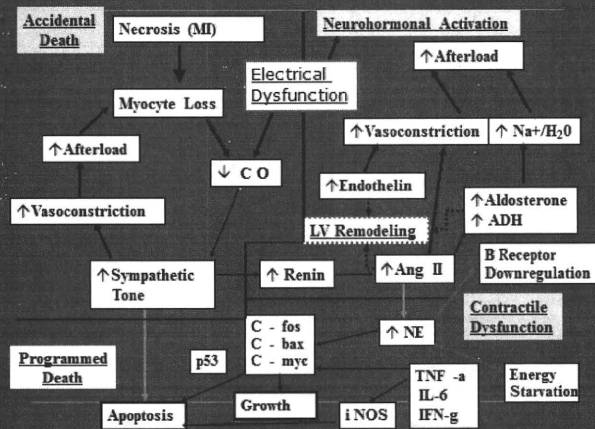


Lessons in acute heart failure from the AHA/ACC Registry

心不全とは

Circulatory Starvation
(循環飢餓状態)

Circulatory Malignancy
(循環悪疫質)



心不全モデルの変遷

モデル	重視年代	病因	治療法
腎性心不全	1940-60年代	腎の低灌流	ジギタリスと利尿剤
血行力学的な心不全	1960-80年代	心室壁応力の増大	血管拡張剤または陽性変力剤
神経内分泌性心不全	1980-90年代	神経内分泌の亢進	ACE* 阻害剤またはβ受容体遮断薬

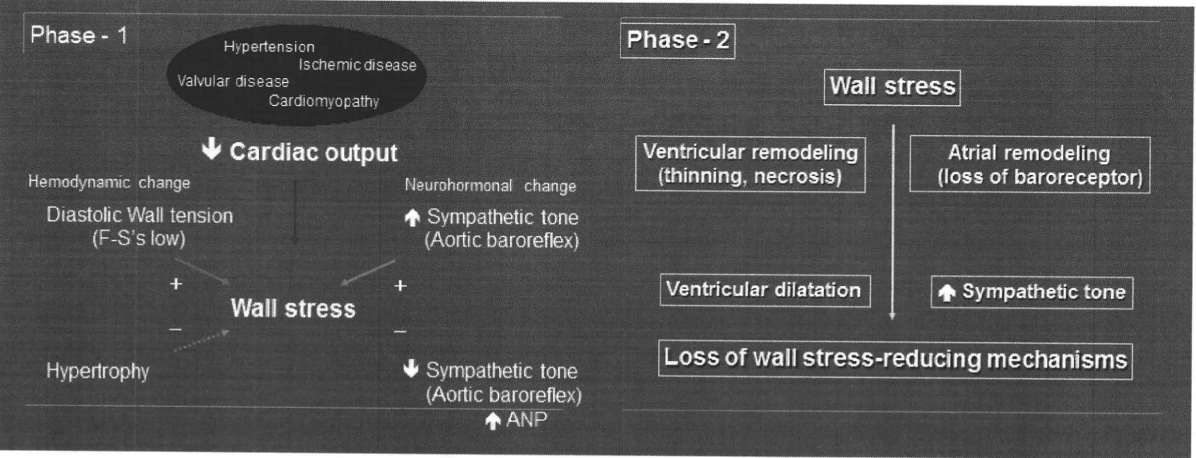
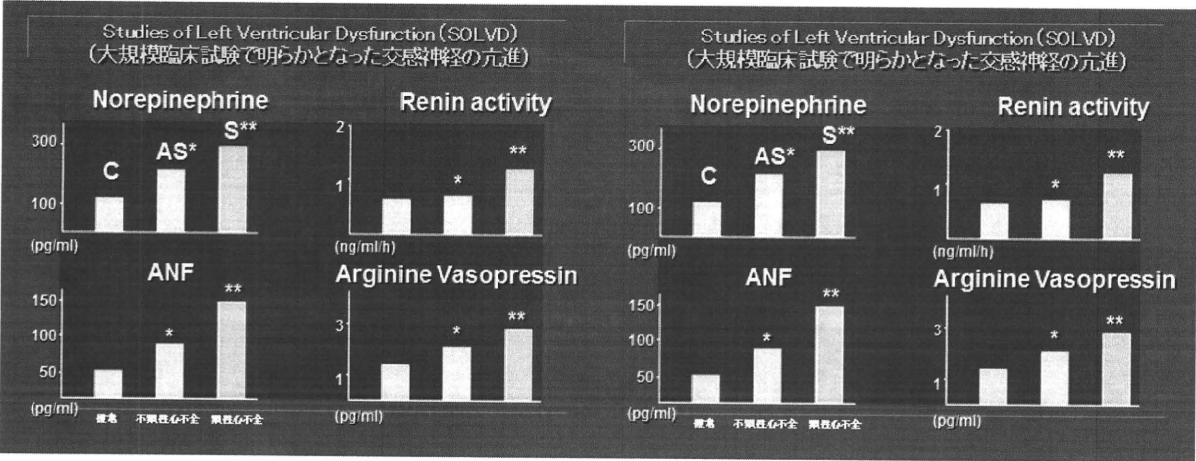
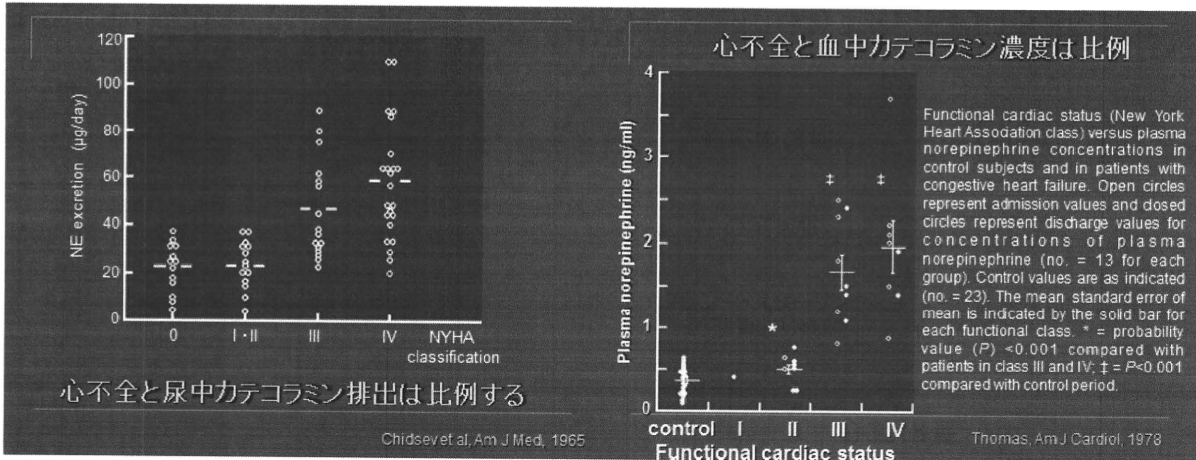
↓ Cardiac output
(心拍出量の低下)

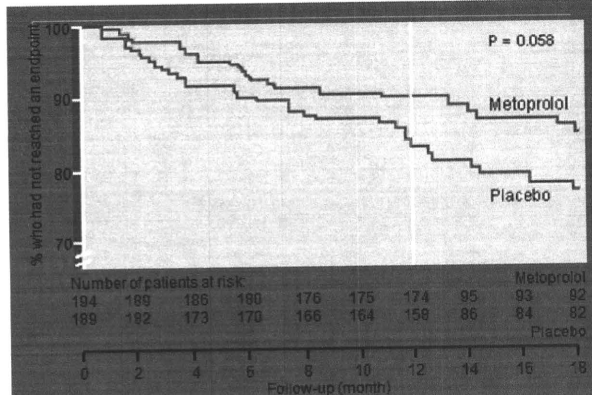
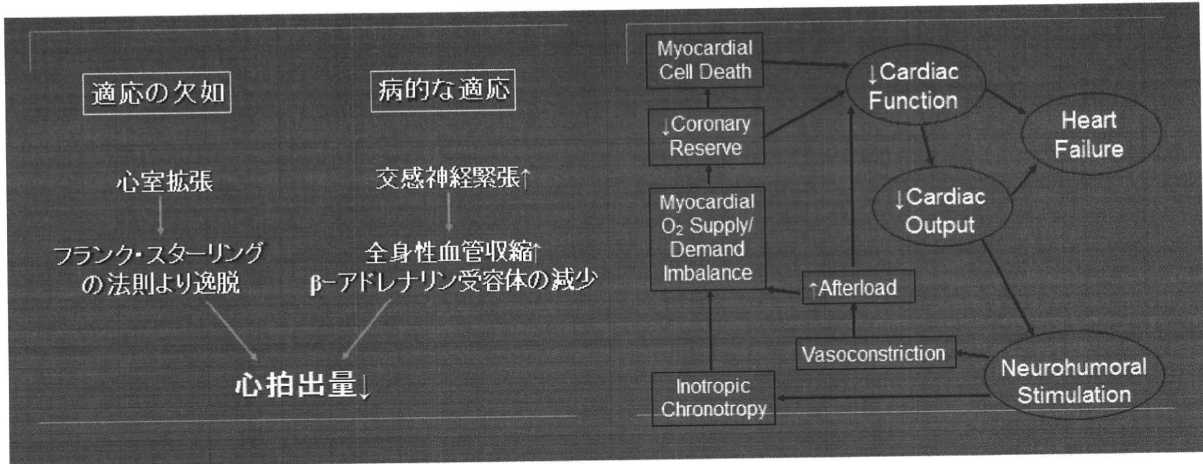
↓ Renal perfusion
(腎血流低下)

Edema
(浮腫発生)

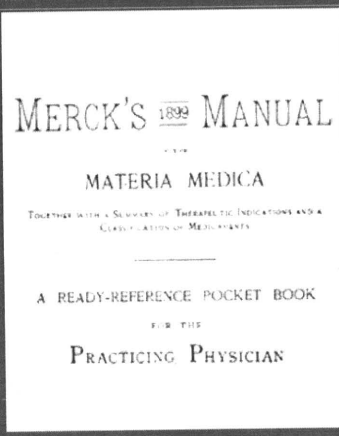
← Diuretics
(利尿剤)

Hemodynamic Paradigm - Old





拡張型心筋症スタディ(MDC)におけるメプロロールの延命効果
 観察値は死亡もしくは心臓移植が必要なものに症状が悪化した割合



100年前の医学書

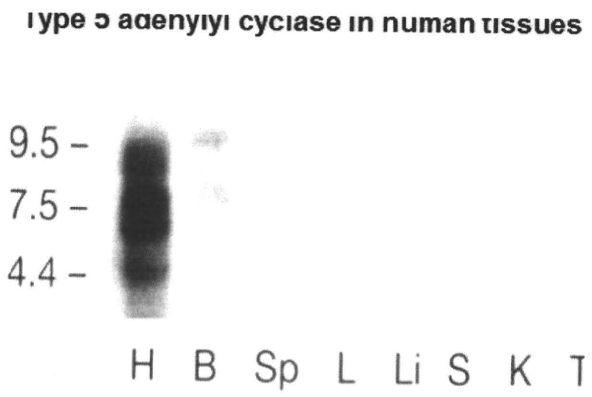
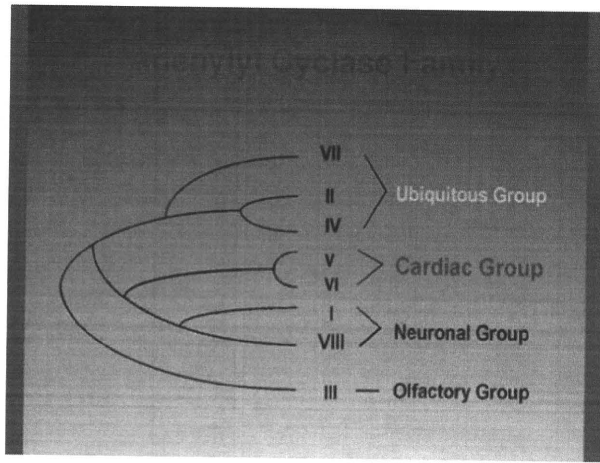
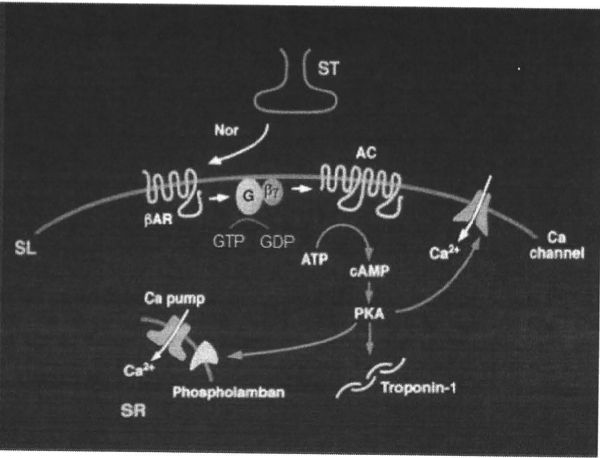
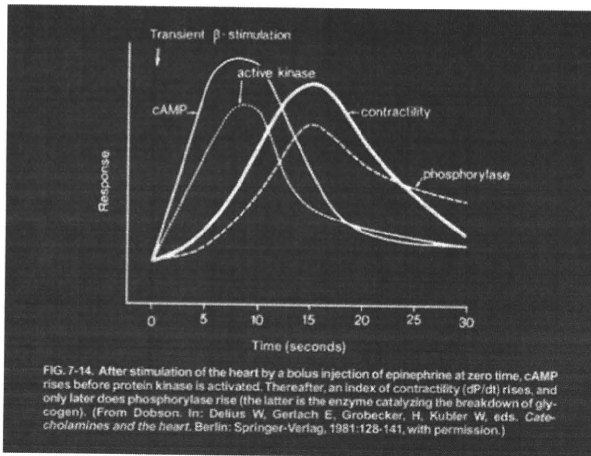
Dropsy. — See also, *Ascites, Hydrops, Hydrocephalus, Hydrothorax, etc.*
Acute: at once in dropsy of scarlat fever if temperature should rise.
Asymptomatic: in oedema about the ankles, to be followed up by hot bathing; not much use in tricuspid disease.
Ammonium Benzoate: in hepatic dropsy.
Ammonium Chloride: in hepatic dropsy.
Anhydrotropin: a crystalline principle extracted from cockroaches; a powerful diuretic in seriatinal dropsy; 15 grs. as a dose for an adult; the insect is used in Russia.
Apocynum.
Aplousin.
Arnicin: in dropsy of feet from fatty heart, debility, or old age.
Asclepias lyrata: may be combined with apocynum.
Broom: one of the most useful diuretics, especially in seriatinal, renal and hepatic dropsy.
Bryonia: as drastic purgative, and diuretic.
Cactus Grandiflorus: tincture.
Caffeine: in cardiac and chronic renal dropsy.
Calomel.
Cannabis indica: as diuretic.
Chenopodium Anthelminticum: in seriatinal dropsy.
Chrysophila: in renal dropsy.
Chondrifagin.
Cochineum: in hepatic, cardiac, and seriatinal dropsy.
Colocynth.
Convolvulus: used by the Russian peasants.
Copala: especially in hepatic and cardiac dropsy; not certain in renal.
Digitalis.
DIGITALIS: in all dropsies, but especially cardiac dropsies. Infusion is best form.
Infusion is best form.
Dios. dry.
Elaterium or Elixerin: useful hydrophoric cathartics, especially in chronic renal dropsy; should not be given in exhaustion.
Erythroxylum: in cardiac.

Dropsey
 古語、水腫を意味する

ジキファス
 浮腫、
 とくに心臓性浮腫に有効
 注射がよい



瀉血療法



Forskolin

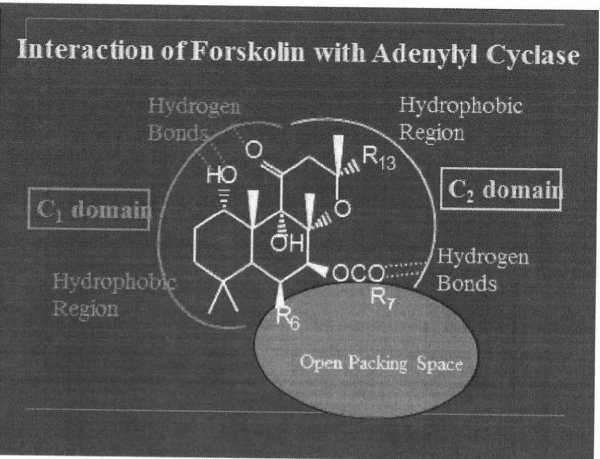
Extract of Indian coleus plant

Augments intracellular cAMP via G sp and adenylate cyclase

Poor side effect profile

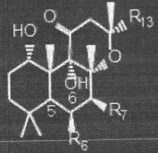
Marked positive chronotropic effect

1984

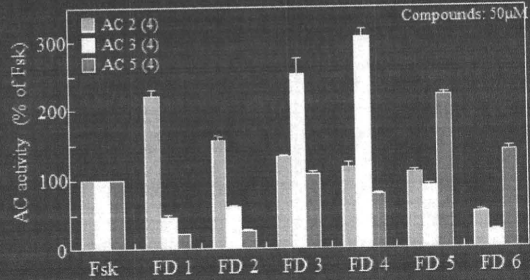


The chemical structure of forskolin derivatives.

Compound	Position		
	R6	R7	R13
Forskolin	hydroxy	acetoxy	vinyl
FD-1	N-2-isothiocyantoethylamino carbonyloxy	acetoxy	vinyl
FD-2	4-acryloylbutyryloxy	acetoxy	vinyl
FD-3	hydroxy	hydroxymyloxy	vinyl
FD-4	hydro (5,6-dehydro)	nicotinoyloxy	vinyl
FD-5(NKH477)	3-dimethylaminopropionyloxy	acetoxy	vinyl
FD-6	3-dimethylaminopropionyloxy	acetoxy	ethyl



Effect of Forskolin Derivatives on Adenylyl Cyclase Isoforms



JBC, 2001



Adehl^R (Colforsin daropate)
Nippon Kayaku Pharmaceutical Inc.

Potent inotropic and vasodilatory drug for acute heart failure

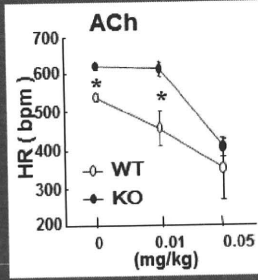
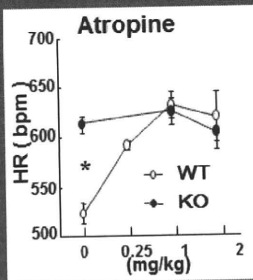
Heart size and Cardiac function In AC5 knock-out mice

	WT (n)	AC5 ^{-/-} (n)
Age (Month)	4.4 ± 0.1 (15)	4.2 ± 0.2 (14)
BW (g)	25 ± 1 (15)	27 ± 1 (14)
LV/BW (mg/g)	3.9 ± 0.1 (9)	4.1 ± 0.1 (8)
HR (bpm)	523 ± 11 (15)	613 ± 8 (14)*
LVDD (mm)	3.9 ± 0.1 (11)	4.0 ± 0.1 (10)
LVSD (mm)	2.6 ± 0.09 (11)	2.7 ± 0.1 (10)
LVEF (%)	70 ± 1.2 (11)	70 ± 1.5 (10)
% FS	33 ± 0.9 (11)	33 ± 1.0 (10)

Data are mean ± SEM
HR is under conscious state and other functional data are under anesthesia * P < 0.01

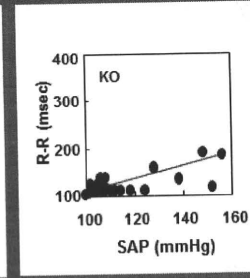
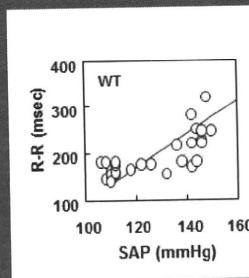
Circ Res, 2003

Atropin- or Ach-mediated inhibition of HR

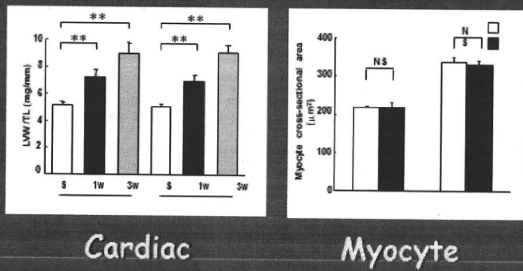


Circ Res, 2003

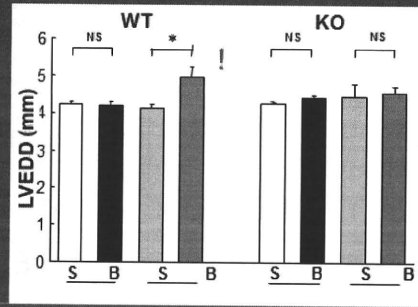
Baroreflex Responses in AC5KO



Development of Hypertrophy after Aortic Banding

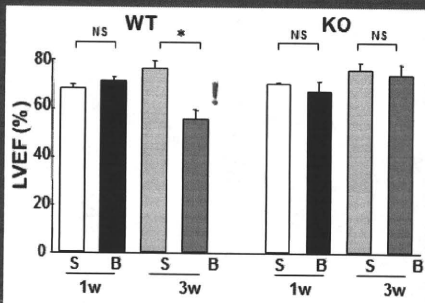


Changes in cardiac size (LVEDD)

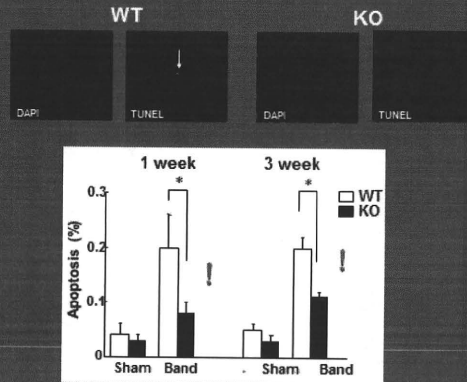


Proc Natl Acad Sci, 2004

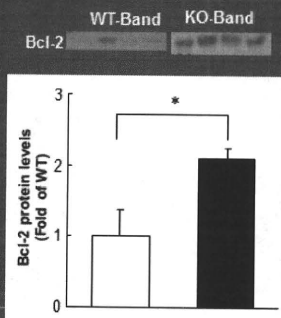
Changes in cardiac function (LVEF)



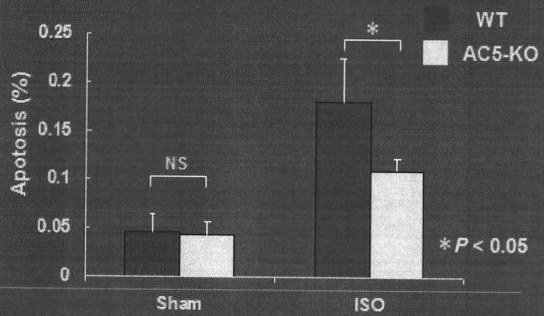
Apoptosis after aortic banding



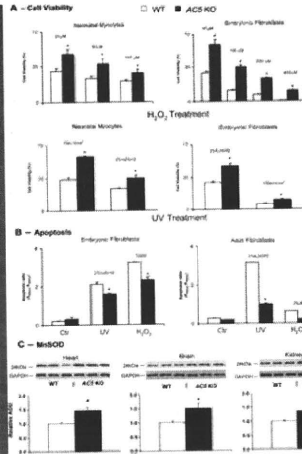
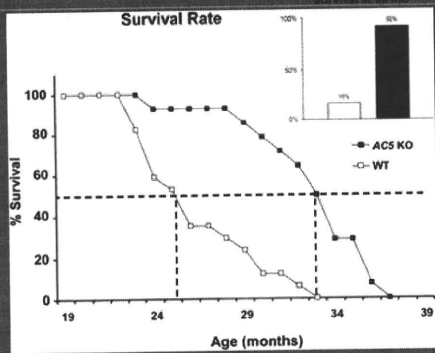
Expression of Bcl-2 after aortic banding



ISO-induced apoptosis was prevented in AC5-KO



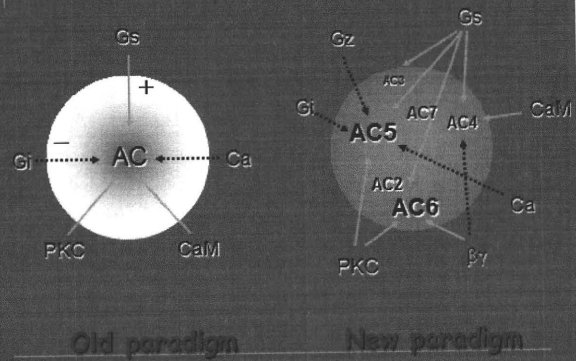
Extended Lifespan in AC5 KO Mice



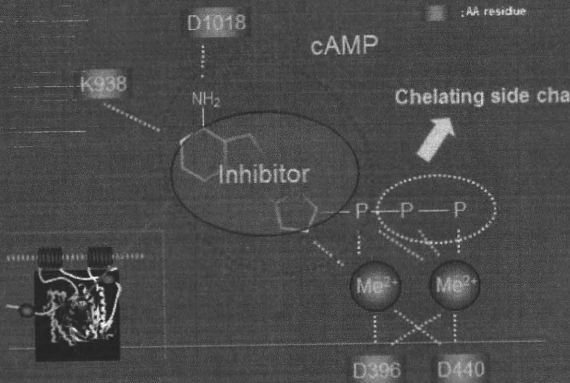
AC5 KO Mice Are Resistant to Oxidative Stress

AC5KOの効果

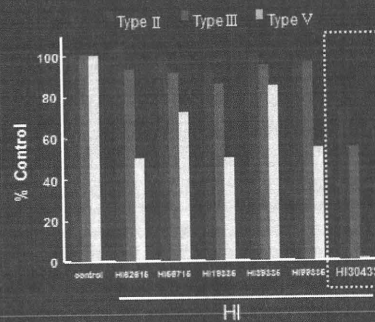
1. AC5KOは心機能低下を起こさない
2. AC5KOは副交感刺激反応が低下
3. AC5KOは各種ストレスに耐性を示す
4. AC5KOは酸化ストレス耐性と長寿を示す



Mechanism of inhibition

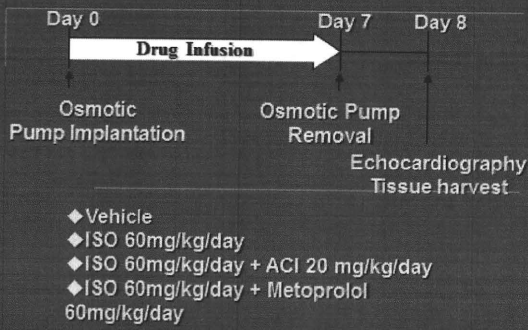
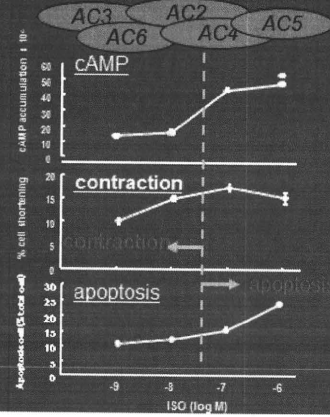
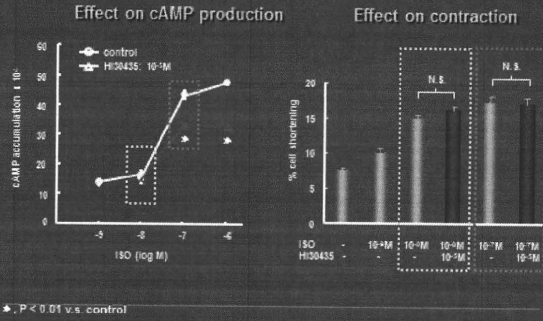


HI is a potent inhibitor of type 5 AC, but not others

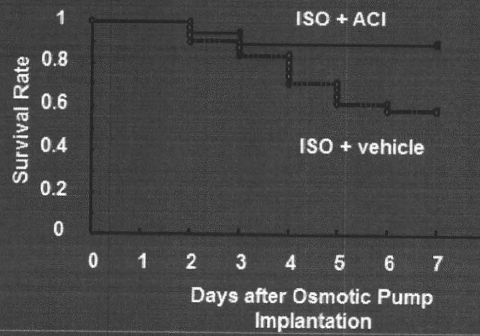


HI30435 does not inhibit contraction

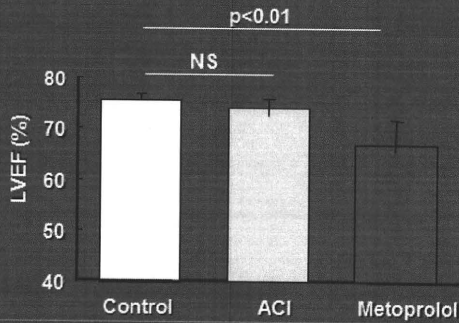
cAMP, contraction and apoptosis



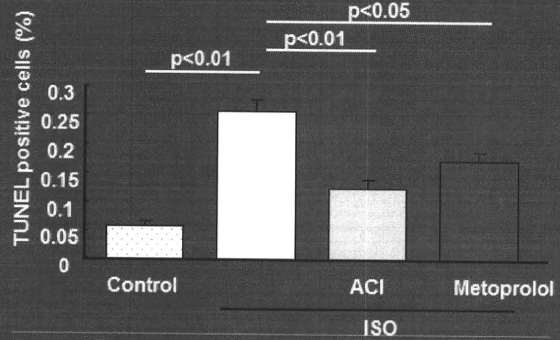
慢性カテコラミン刺激によるマウス生存曲線



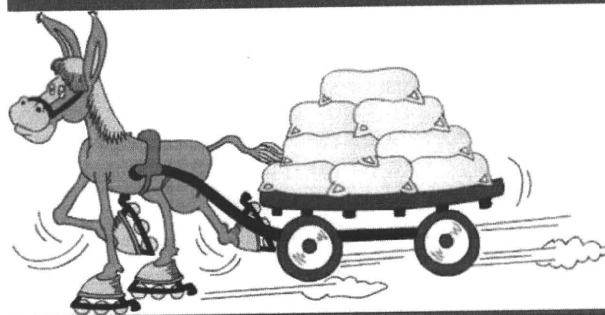
ACIは心機能を低下させないがベータ阻害剤は低下させる



ACIとベータ阻害剤は同様に心筋細胞生存性を保つ



やせ馬に鞭を打つのではなく、馬を元気にする治療法



奥村敏（研究分担者）

A. 研究目的

一般にベータアドレナリン受容体は3つのサブタイプしかないが、アデニル酸シクラーゼには9つのサブタイプが知られており、心臓型とよばれるサブタイプ(5型)は心臓に特異的に発現する。心臓には5型と6型が、心臓型グループを形成して、他臓器に比較して優位に発現することが知られている。とりわけ6型は胎児心臓に優位に発現し、5型は成人心臓に優位に発現することが知られている。従って5型である成人型の心臓型アデニル酸シクラーゼを選択的に阻害することが出来れば、呼吸器抑制を起さずにベータ遮断剤と同等の心不全治療ができるはずである。本研究は学際的プロジェクトであり、心臓型サブタイプの選択的な抑制剤を、高齢者にも安心して使える心不全治療薬として開発することを目的し、薬理学的な実験を中心に施行した。さらに心筋保護効果を活用して、抗不整脈効果の検討をおこなった。

B. 研究方法

我々の同定した心臓型サブタイプ阻害剤（ビダラビン）の個体レベルでの薬理効果を、心臓型サブタイプ遺伝子操作動物および野生型において検討した。とくに様々な病態モデルを作製して、病態生理下における心臓型サブタイプの薬理効果を検討した。また既存の心臓型サブタイプ阻害剤（ビダ

ラビン）だけでなく、より生体適合性の高い新規化合物の設計を行い、合成された化合物を、生体組織（脳、心臓、肺など）のアデニル酸シクラーゼ活性に対する抑制効果を検討した。酵素活性は膜精製標本を用いて測定した。

更に心臓型サブタイプ阻害剤の心筋保護作用を検討するため、心房細動モデルを作成し、同阻害剤の効果を検討した。

C. 研究結果

同阻害剤のイソプロテレノール刺激状態での心機能抑制効果は、野生種では認められないが、心臓型サブタイプ過大発現マウスでは高度であり、またPDE阻害剤に対する反応性は不変であったことから、同阻害剤の生体での作用点は、心臓型アデニル酸シクラーゼ酵素であることが確認された。また3週間のカテコラミン負荷によって、コントロール群では心筋肥大とともに心機能の顕著な低下がみられたが、同阻害剤群では心機能の低下はみられなかった。同様に心筋の繊維化を比較したところ、同阻害剤投与群において顕著な心筋細胞死の減少と、心筋繊維化の抑制が見られた。

さらに既存のビダラビンでは中枢移行性が見られるため、脂溶性を減弱させた誘導体の設計および合成を行った。各臓器の膜標本を用いてアデニル酸シクラーゼ活性に対する抑制効果を検討したところ、ビダラビンに匹敵する抑制効果を持つ化合物が同