

201114002A

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

(臨床研究推進研究事業)

高齢者に向けた心不全治療薬の開発

平成23年度 総括研究報告書

研究代表者 石川義弘

平成24(2012年)年5月

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

(臨床研究推進研究事業)

高齢者に向けた心不全治療薬の開発

平成23年度 総括研究報告書

主任研究者 石川義弘

平成24(2012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） ----- 11
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） ----- 19
上地 正美

高齢者に向けた心不全治療薬の開発（化学合成の検討） ----- 50
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） ----- 80
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） ----- 83
田中光

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 117

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 121

[I]

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）

（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

主任研究者 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。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、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

属機関における職名

奥村敏 横浜市立大学 准教授

上地正美 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（平成22年度）の申請から平成23年度は、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はin

vitroでの研究を、早稲田大学生命理工学部の南沢享小型動物モデルを用いたin vivo実験、日本大学 上地正美は大型動物（ビーグル犬）を用いたin vivoでの研究を行うことで参加し、それぞれの観点から研究を行った。最終年度である平成23年度も南沢、上地は継続してビダラビンの心不全治療薬としての有用性について検討を行った。

虚血性心疾患や高血圧の治療薬として頻用されてきたベータ遮断薬はVaughan Williams分類II群薬として分類され抗不整脈作用が存在することも古くから知られていたが、抗不整脈薬としてはナトリウムチャンネル阻害薬が第1選択薬として長らく頻用されてきた。しかしながら1991年大規模臨床試験であるCAST(Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)の結果から心筋梗塞後の心室性不整脈患者へのナトリウムチャンネル阻害薬の投与は心室性期外収縮数は減少させるが、患者の生命予後はかえって悪化させることが明らかになった。それに代わって注目されるようになったのがベータ遮断薬であり、抗不整脈薬のなかで患者の生命予後を唯一改善する薬物であり、心筋梗塞や心不全におけるベータ遮断薬の突然死予防効果が証明され (BHAT, MIAMI I, CIBIS II, MERIT-HF, US Carvedilol HF study)、致死性不整脈発生の予防効果が期待されている。

2001年にACC/AHA/ESCで共同で心房細動治療に対するガイドラインでは予防効果についてベータ遮断薬は第1選択薬として、また停止効果についてもナトリウムチャンネル阻害薬とともにその有用性が示唆されている。また心臓バイパス術後の心房細動の発症率は30-40%であり心臓外科領域では重篤な合併症であるものの確立された治療方針がなかった。しかしながら2004年にACC/AHAから提出されたガイドラインでは術前あるいは術直後早期からのベータ遮断薬の投与が推奨されて以降はベータ遮断薬の予防的

投与が心臓外科領域での標準的な治療となってきた

ベータアドレナリン受容体は、細胞膜に存在するアデニル酸シクラーゼ酵素を活性化して細胞内サイクリックAMP (cAMP) 濃度を上昇させることで心機能や心拍数を調節している。すなわち、ベータ遮断薬は、交感神経過剰刺激状態でのアデニル酸シクラーゼ酵素の活性およびその下流のcAMP-PKAシグナルを抑制することでL型カルシウムチャンネル、筋小胞体ホスホランバン、リアノジン受容体の過剰なリン酸化（活性化）が抑制し、細胞内カルシウムの過剰な上昇が抑制され抗不整脈効果を発揮すると考えられているが、詳細は不明である。またベータ遮断薬を抗不整脈薬として用いる場合の副作用として運動耐容能を低下させたり、呼吸器の抑制作用も臨床、とくに高齢不整脈患者への投与には大きな問題となっている。またナトリウムチャンネル阻害薬ならびにベータ遮断薬は心機能抑制作用があり心不全患者や心血管術後の患者に発症した不整脈に対しては慎重投与が必要である。

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。イヌペースングモデルは数週間で顕著な心不全を来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

いる。

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。

最終年度である平成23年度は心臓型アデニル酸シクラーゼサブタイプを選択的に抑制する作用をもつ抗ヘルペス剤の不整脈治療への応用について、横浜市立大学の奥村敏は経食道型心房頻回刺激心房細動誘発マウスモデルならびにカテコラミン誘発性心室頻拍モデル（カルセクエストリンノックアウトマウスモデル）の上室性ならびに心室性不整脈動物モデルの実験系を確立して不整脈治療の有効性をin vivoで証明した。また東邦大学の田中光は心房細動に対する有用性についてモルモット肺静脈心筋細胞の活動電位に対するビダラビンの有用性をin vitroで証明した。以上の実験データをもとに平成23年11月11日に横浜市立大学付属病院の倫理委員会にてヒトを対象にしたビダラビンの不整脈治療が承認され、術後心房細動に対するビダラビンの抗不整脈効果については心臓外科で、心室性不整脈を合併する帯状疱疹入院に対しては、ビダラビンによる帯状疱疹の治療を行うとともに、ホルター24時間心電図を用いて心室性不整脈に対する治療効果について臨床試験が進行中である。

C. 研究結果

不整脈発生の予防効果に関しては、マウスを用いた心房細動モデルならびにカルセクエストリンノックアウトマウスを用いて、それにビダラビンを投与

した群における治療効果を比較検討した。その結果、ビダラビンはヘルペス脳炎あるいは带状疱疹に対し認可されている使用量と同等の使用量(15mg/kg/day)を3日間(単純ヘルペス脳炎では10日間)投与することで既存のベータ遮断薬であるメプロロールと同等の心房細動発生予防効果があることが確認された。

心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤の抗不整脈効果については、並行して行われた共同研究者の研究成果からその実験データの信頼性が再確認された。研究成果の詳細は後述するが発作性心房細動発症には肺静脈心筋の自動能亢進が指摘され、心臓細動に対してのカテーテル焼却術の治療効果の有用性については確立されている。東邦大学薬学部の田中光との共同研究からイソプロテレノールで誘発されたモルモット肺静脈心筋細胞自発電位はビダラビンによってその発症が抑制され、心房細動に対する有用性がin vitroの実験からも実証された。

心臓型アデニル酸シクラーゼは心筋細胞のカルシウム調節に重要な役割をはたしていることを、我々は明らかにしたが、早稲田大学の生命理工学部の南沢享は、筋小胞体に存在して心筋細胞のカルシウム制御に重要なサルカルメニンのノックアウトマウスでは心不全発症が抑制されること、交感刺激ストレスが減弱しているラットChewingモデルでは不整脈発症が抑制されていることを明らかにした。

平成22-23年度の研究からマウスなどのげっ歯類のモデル動物ではビダラビンの心不全発症抑制効果が確認された。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平成23年度から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、大型動物(ビーグル犬)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が、平成23年度は症例数を増やし(N=13)ビダラビンによる心室拡大予防効果や心機能保持効果

を確認するとともに、その効果がベータ遮断薬と同等であることを確認した。

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、3種類の構造式の異なる脂溶性を減弱させた誘導体の設計および合成を平成22年度から開始したが、平成23年度中にそのうちの一剤については、中枢移行性がなくビダラビンに匹敵する抑制効果を持つ化合物の確認を終了していたが、平成23年度内に残り2剤についても同様の所見を確認した。

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、平成23年度も継続して実験を行い、ビダラビンの有用性ならびに安全性についてヒト実験を開始するのに十分な基礎薬理学的データが蓄積され、横浜市立大学でのヒトを対象とした臨床試験を開始するにいたった。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はビダラビンと同等のアデニル酸シクラーゼ活性を抑制効果を有してかつ中枢移行性のない化合物が平成23年度に同定されたものに加えて新たに2剤同定された。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

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

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

1. Yokoyama U, Ishiwata R, Jin M-H, Kato Y, Suzuki O, Jin H, Ichikawa Y, Kumagaya S, Katayama Y, Fujita T, Okumura S, Sato M, Sugimoto Y, Aoki H, Suzuki S, Masuda M, Minamisawa S, and Ishikawa Y: Inhibition of EP4 signaling attenuates aortic aneurysm formation. *Plos One*. 7(5):e36724, 2012.
2. Umemura M, Ho D, Nozawa N, Nalginnyam E, Iwatsubo K, Saito T, Endo T, Ishikawa Y, Umemura S, and Kimura K: Acute pulmonary embolism induced by renal obstruction with benign prostatic hyperplasia . Case Report *in press* 2012
3. Jiao Q, Takeshima H, Ishikawa Y, and Minamisawa S. Sarcalumenin plays a critical role in age-related cardiac dysfunction due to decreases in SERCA2a expression and activity. *Cell Calcium* . 51(1):31-39, 2012.
4. Iwatsubo K, Bravo C, Uechi M, Baljinnyam E, Nakamura T, Umemura M, Lai L, Gao S, Yan L, Park M, Qiu H, Okumura S, Iwatsubo M, Vatner DE, Vatner SF, and Ishikawa Y: Prevention of heart failure in mice by an antiviral agent that inhibits type 5 cardiac adenylyl cyclase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. *in press* 2012
5. Fukumura H, Sato M, Kezuka K, Sato I, Feng X, Okumura S, Fujita T, Yokoyama U, Eguchi H, Ishikawa Y, and Saito T: Effect of ascorbic acid on reactive oxygen species production in chemotherapy and hyperthermia in prostate cancer cells. *J. Physiol. Sci.*62(3): 251-257, 2012.
6. Kobayashi Y, Hirawa N, Tabara Y, Muraoka H, Fujita M, Miyazaki N, Fujiwara A, Ichikawa Y, Yamamoto Y, Ichihara N, Saka S, Wakui H,

Yoshida S, Yatsu K, Toya Y, Yasuda G, Kohara K, Kita Y, Takei K, Goshima Y, Ishikawa Y, Ueshima H, Miki T, and Umemura S. Mice Lacking Hypertension Candidate Gene ATP2B1 in Vascular Smooth Muscle Cells show Significant Blood Pressure Elevation. *Hypertension* 59(4):854-860,2012.

7. Umemura M, Ho D, Nozawa N, Balginnyam E, Iwatsubo K, Saito T, Endo T, Ishikawa Y, Umeura S, and Kimura K. Acute pulmonary embolism induced by renal obstruction with benign prostatic hyperplasia ; Case Report *Journal of Cardiology Cases*, 5: e39-343, 2012

8. Matsusaki M, Kadowaki K, Adachi E, Sakura T, Yokoyama U, Ishikawa Y, and Akashi M: Morphological and Histological Evaluations of 3D-Layered Blood Vessel Constructs Prepared by Hierarchical Cell Manipulation. *J. Biomaterials Sci.* 23; 63-79, 2012.

和文

1. 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 123-124、2011
2. 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22年度喫煙科学研究財団研究年報 166-171, 2011

著書

1. 総監訳 泉井亮 監訳 河南洋、久保学 訳 青木史暁、赤池紀生、石川義弘、石山延吉、上田陽一、上野伸

哉、大野忠雄、河原克雅、河南洋、北村
竜一、久保川学、桑木共之、小島至、佐々
木和彦、高瀬堅吉、槌田成紀、照井直人、
中村晃、花森隆充、福田康一郎、藤原広
明、船橋利也、山崎将生、山田聡子、山
本頼綱、泉井亮。

14-24章 ボロン・ブールペープ

生理学 2005、西村書店、2011

学会発表

1. Okumura S, Jin M, Kawamata F, Jin H-L, Cai W, Bai Y, Suita K, Hidaka Y, Tsunematsu T, Ishikawa Y: Epac Activation protects heart from interleukin-6-induced cardiac dysfunction by inhibiting STAT/iNOS signaling. The 85th American Heart Association, Orlando. 2011, 11.
2. Motohiko Sato, Masahiro Hiraoka, Yukiko Yamane, Xianfeng Feng, Yoshihiro Ishikawa: Cardiac protection from hypoxic injury by a novel synthetic peptide targeting the activator of G-protein signaling 8-mediated G $\beta\gamma$ signal. The 85th American Heart Association, Orlando. 2011, 11.
3. Kato Y, Yokoyama U, Okumura S, Minamisawa S, Sata M, Miyajima E, Ishikawa Y: Epac1 Deficiency Inhibit Neointima Formation after Vascular Injury *in vivo*. The 85th American Heart Association, Orlando. 2011, 11.
4. Ishiwata R, Yokoyama U, Kadowaki K, Matsusaki M, Akashi M, Ishikawa Y, Minamisawa S: Three dimensional cellular multi-layer technology utilized evaluation of elastic fiber formation and phenotype of rat vascular smooth muscle cells. The 7th Japan-China-Korea Pediatric Heat Forum, Fukuoka, 2011.7.
5. 市川泰広, 青木理加, 横山詩子, 岩本眞理, 南沢享, 石川義弘: 出生後の血清浸透圧低下は動脈管収縮を促進させる. 第47回日本小児循環器学会総会・学術集会, 福岡, 2011, 7.
6. Okumura S, Cai W, Jin M, Bai Y, Tsunematsu T, Hidaka Y, Kurotani R, Ishikawa Y: Disruption of Epac1 Protects Heart from Catecholamine-mediated Cardiac Fibrosis. 第75回日本循環器学会学術集会, 横浜, 2011, 8.
7. 加藤 優子, 横山 詩子, 奥村 敏, 南沢 享, 佐田 政隆, 宮島 栄治, 石川 義弘: Epac1は血管障害時の内膜肥厚形成を促進する. 第53回日本平滑筋学会, 東京, 2011, 8.
8. okoyama U, Kato Y, Suzuki S, Masuda M, Asou T, Aoki H, Sugimoto Y, Nakamura T, Minamisawa S, Ishikawa Y: Prostaglandin EP4 Signaling Negatively Regulates Vascular Elastic Fiber Assembly. The 2nd Molecular Cardiovascular Conference II, 北海道, 2011, 9.
9. 市川泰広, 横山詩子, 石川義弘: PDE3阻害薬の動脈管拡張薬としての検討. 厚生労働省科学研究費成果発表会, 横浜, 2011, 9.
10. 金美花, 横山詩子, 石渡遼, 南沢享, 石川義弘: 酸素による動脈管リモデリング. 第10回心臓血管発生研究会, 郡山, 2011, 10.
11. 青木理加, 横山詩子, 市川泰広, 南沢享, 石川義弘: 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. 心血管イオンチャネル・トランスポーター研究の新展開 --基礎研究と臨床研究の融合. 生理学研究所研究会, 岡崎, 2011, 11.
12. 青木理加, 横山詩子, 岩崎志穂, 関 和男, 西巻滋, 横田俊平, 石川義弘: 動脈管収縮における出生後の血清浸透圧低下の役割. 第56回日本未熟児新生児学会学術集会, 東京, 2011, 11.
13. 奥村 敏, 川又史佳, 金慧玲, 蔡 文倩, 金美花, 日高祐子, 吹田憲治, 岩坪耕策, 石川義弘: 心臓型アデニル酸シクラーゼ選択的抑制薬を用いた新しい心不全治療.

第6回高血圧と冠動脈疾患研究会,
東京, 2011, 12. (奨励賞受賞)

H 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

「ビダラビンによる心房細動治療」

特願2011-222421

「アデニル酸シクラーゼの活性調節剤」

PCT/JP2011/74098

国際公開番号 W02012/056976

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[II]

分担研究報告

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。

心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害作用を有する抗ヘルペス薬（ビダラビン）ならびに中枢移行性がなく脂溶性を減弱させた薬

剤(V2E)の心不全治療薬としての有用性について平成21-22年度は検討した。最終年度である平成23年度は同薬剤の不整脈治療としての有用性について検討を行い、十分な基礎薬理学的データの蓄積を行い、平成23年11月11日は横浜市立大学付属病院での倫理委員会でヒト対象にした同薬剤の臨床治験が承認され現在心臓外科ならびに皮膚科で抗不整脈作用としての有用性が検討されている。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。

B. 研究方法ならびに結果

心房細動（AF）および心室性期外収縮（VPC）発症におけるビダラビンの役割を検討したところ予備実験で有望な結果が得られた。すなわち、マウスの食道からの心房ペーシングによるAF誘発モデルにおいて、野

生型マウスでは30-60秒のAFが惹起されるのに対し、ビダラビンをあらかじめ投与していたマウス(15mg/kg/day 7日間)マウスではAFの持続時間が有意に減少していた（図1）。

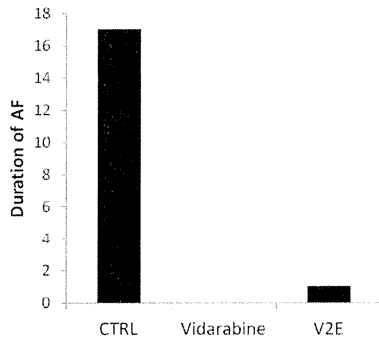


図1：経食道頻回刺激心房細動モデルの薬剤非投与（CTRL）、ピダラビン投与、V2E投与群での心房細動持続時間に与える影響 (N=2)

さらに、Vanderbilt大学のDr. Knollmanらが心室性不整脈のモデルとして確立し、最近我々に提供していただいたCasq2KO (*J. Clin. Invest.* 116, 2510-2520, 2006)を用いて運動負荷VPCの発症率を解析したところ、Vidarabineを投与したマウスではコントロールマウスと比較してVPCが有意に減少するというデータを得ることができた（図2）。

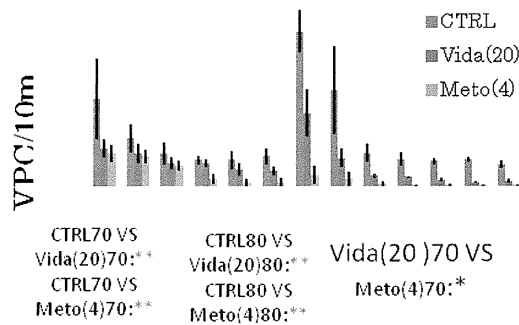


図2：Casq2KOの運動負荷誘発性心室性不整脈に対するピダラビン(20mg/kg/day)、メトプロロール(4mg/kg/day)の抑制効果

Casq2KOの運動負荷誘発性心室性不整脈抑制作用は既存のベータ遮断薬であるメトプロロールでも確認された。ピダラビンならびにメトプロロールの心機能に与える影響について検討したところ、

トプロロール投与マウスではベースラインの心機能が、投与後5時間まで有意に低下

したのに対して、ビダラビン投与マウスでは心機能低下が見られなかった（図3）。

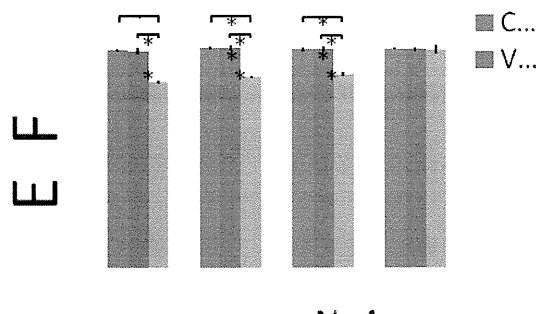


図3：ビダラビン(20mg/kg/day)、メトプロロール(4mg/kg/day)投与後の心機能 (EF:ejection fraction 心拍量)

以上の予備実験データから研究代表者は抗ヘルペス薬（ビダラビン）は有用な抗不

整脈薬になると考えられる。

E. 結論

心房細動 (AF: Atrial Fibrillation) は臨床的に最も一般的に見られる頻脈性不整脈であり、わが国におけるAFの有病率は全人口の0.86%を占め、その発症率は加齢とともに増加し80歳以上では3.2% (男性は4.4%) に達する。高齢化および生活習慣の変化にともない、AF患者数は今後増加することが予想され2050年には全人口の1.1%にのぼると予測されている (Int. J. Cardiol. 137, 102-107, 2009)。心房細動の発症によ

り、動悸、胸痛や心機能低下に伴うQOL (Quality of Life) の低下がもたらされるほか、心原性血栓塞栓症を併発するリスクが高く、その治療の必要性は極めて高い。一方、心室性期外収縮 (VPC: Ventricular Premature Contraction) も高頻度に見られる不整脈であり、特に高齢者に多く認められる。また、これらの不整脈は手術後など交感神経が過剰に亢進した状態で頻繁に発症する。β-AR遮断薬 (ベータ遮断薬) は虚

血性心疾患や高血圧の治療薬として頻用されてきたが、抗不整脈薬としてもVaughan Williams分類II群薬に分類される。ベータ遮断薬は大規模臨床試験の結果、患者の長期的予後を改善する。唯一の抗不整脈薬であるが、副作用として導入時の心機能抑制や持続的な肺機能抑制が見られる。このようなベータ遮断薬による呼吸器系への副作用は、 β -ARには3種類のサブタイプしかなく、発現の臓器特異性が比較的低いことがその原因として挙げられる。すなわち、肺にも心臓と同型の β -ARが発現しているため、ベータ遮断薬による呼吸機能抑制が発現する。一方、ACは9種類のサブタイプが存在し β -AR以上の特異性を持って各臓器に発現しているため、例えば心臓型AC5を選択的に抑制することができれば、肺への副作用なくベータ遮断薬と同等の効果を期待できる。そ

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

の可能性を裏付けるごとく、我々は既存の抗ヘルペス薬(Vidarabine)がAC5選択的な抑制作用を持ち、本薬剤が正常心機能を抑制することなくカテコラミン誘発性心不全の発症を抑制することを平成21-22年度に明らかにし平成23年度は同薬剤が不整脈の発症も抑制することを明らかにした。

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。

1. Kurotani R, Okumura S, Matsubara T, Yokoyama U, Buckley JR, Tomita T, Kezuka K, Nagano T, Esposito D, Taylor TE, Gillette WK, Ishikawa Y, Abe H, Ward JM, Kimura S: Secretoglobin 3A2 suppresses bleomycin-induced pulmonary fibrosis by transforming growth factor α signaling down-regulation. *J Biol Chem* 286, 19682–19692, 2011

2. Sato M, Hiraoka M, Suzuki H, Bai Y, Kurotani R, Yokoyama U, Okumura S, Cismowski MJ, Lanier SM, Ishikawa Y: Identification of transforming factor E3 (TFE3) as a receptor-independent activator of G_{i16} . *J Biol Chem* 286, 17766–17776, 2011

3. Sato M, Yokoyama U, Fujita T, Okumura S, Ishikawa Y: The role of cytochrome p450 in ischemic heart disease
(会名) 第75回日本循環器学会学術集会
(場所) 横浜
(年) 2011年8月

e. *Curr Drug Metab* 12, 526–532, 2011

H. 学会発表

1) (発表者) Satoshi Okumura, Meihua Jin, Fumika Kawamata, Hui-Ling Jin, Wenqian Cai, Yunzhe Bai, Kenji Suita, Yuko Hidaka, Takashi Tsunematsu, Yoshihiro Ishikawa
(題名) Epac activation protects heart from interleukin-6-induced cardiac dysfunction by inhibiting STAT/iNOS signaling

(会名) American Heart Association Scientific Sessions 2011

(場所) Orlando in USA

(年) November 2011

2) (発表者) Okumura S, Cai W, Jin M, Bai Y, Tsunematsu T, Hidaka Y, Kurotani R, Ishikawa Y:

(題名) Disruption of Epac1 Protects Heart from Catecholamine-mediated Cardiac Fibrosis.

3) (発表者) Kawamata F, Okumura S,
Yokoyama U, Ishikawa Y:
(題名) Activation of Epac Signaling
Protects Cardiac Myocyte from
Cytokine-mediated Cardiac Dysfunction
through the Inhibition of Proinflammatory
Cytokine Signaling
(会名) 第88回 日本生理学会大会
(場所) 横浜
(年) 2011年3月(震災のため誌上開催)

I. 賞罰

(発表者) 奥村 敏、川又史佳、金慧怜、蔡文
情、金美花、日高祐子、吹田憲治、岩坪耕
策、石川義弘

(題名) 心臓型アデニル酸シクラーゼ選択
的抑制薬を用いた新しい心不全治療

3. その他

心臓型アデニルシクラーゼ抑制剤の作用機序の解明

ベータアドレナリン受容体(β -AR)シグ
ナルの主要な構成因子であるアデニル酸シ
クラーゼ(AC)には9つのサブタイプ(1型-9
型)の存在が報告され、各サブタイプは固
有の発現部位ならびに生化学的特徴を有す
る(*Annu Rev Pharmacol Toxicol*

(会名) 第6回 高血圧と冠動脈疾患研究
会 奨励賞受賞
(会名) 東京
(年) 2011年12月

J. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

国内特許

「ビダラビンによる心房細動治療」特願
2011-222421

国際特許

「アデニル酸シクラーゼの活性調節剤」
PCT/JP2011/74098

「ビダラビンによる心房細動治療」
PCT国際出願準備中

2. 実用新案登録

なし

41, 145-174, 2001)。研究代表者は心臓に特
異的に発現するACのサブタイプ(5型
AC:AC5)のノックアウトマウス(AC5KO)
を作製した(Okumura S et al. *Circ Res*
93, 364-371, 2003)。AC5KOの心臓膜タンパ
クのAC活性は、コントロールマウス(WT;

wild type) に比較して約30%低下していた。AC5K0は当初の予測に反して定常状態では正常心機能を示し、大変興味深いことに、種々の心不全誘導ストレス刺激に対して抵抗性を示した。すなわちAC5K0を用いて胸部大動脈狭窄 (TAC; transverse aortic constriction) による慢性圧負荷刺激心不全マウスモデルを作成したところ、AC5K0ではWTに比べて心不全発症が抑制され (Okumura S et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 9986-9990, 2003)、イソプロテレノール (ISO) を用いた慢性カテコラミン刺激心不全マウスモデルにおいても AC5K0 では心不全発症が抑制された (Okumura S et al. *Circulation* 118, 1776-1783, 2007)。また AC5K0の加齢に対する影響について検討したところ、生後30ヵ月までの生存率はWTではわずかに16%であったが、AC5K0では92%ときわめて高い生存率を示し、加齢に伴う心臓リモデリング形成 (心肥大、心臓線維化、アポトーシス) はWTに比較してAC5K0では有意に抑制されていた (*Cell* 130, 247-258, 2007)。また経食道ペーシングによる心房頻回刺激で誘導される一過性心房細動 (*Circ Res* 97, 62-69, 2005) の持続時間がAC5K0ではWTに比較して有意に抑制されていた (論文投稿中、特願2011-222421)。なおもう一つの心臓型AC (6型AC: AC6) は心不全発症に対しては AC5 とは逆に抑制的に作用することが米国の研究グループから報告されている (*Circulation* 114, 388-396, 2006; *Circulation* 105,

1989-1994, 2002)。

近年心不全の発症ならびに進展に重要な心臓リモデリングにマクロファージならびに心筋細胞から遊離される炎症性サイトカインの重要性が指摘されている (*Circ Res* 99, 891-899, 2006; *Circ Res* 105, 1149-1158, 2009)。一方大規模臨床試験からベータ遮断薬が長期予後を改善する有用な心不全治療薬であることが明らかにされ、心不全治療の第1選択薬として広く臨床応用されている (ACC/AHAガイドライン2005)。以上の事実とAC5K0の解析結果から、研究代表者は AC、とくにAC5により産生される cAMP依存的に活性が制御される心臓リモデリング制御因子が存在し、この制御因子が cAMPにより活性化されると炎症性サイトカインによる心臓リモデリング形成過程は促進され、逆にベータ遮断薬の投与やAC5の欠損により心筋細胞内のcAMP産生が低下し心臓リモデリング制御因子の活性が抑制されると心臓リモデリング形成過程は抑制される という仮説を考えた。