

浦野 勉（研究分担者）

A. 研究目的

近年、重篤な転帰をたどる「がん領域」の医薬品は世界的にも精力的に開発がされてきており、また、その迅速な市場導入が求められてきている。医薬品の承認審査に必要である臨床試験（治験）に関しては、我が国においてその活性化やあり方等の関心が高まっている^{1, 2)}。特に、国際共同治験をはじめとした治験の迅速化・効率化のための様々な試みが進んでおり³⁾、また、審査自体の体制の強化により、米国で承認されてから、我が国で承認されるまでの審査期間短縮も図られている^{4, 5)}。抗がん剤等早急に市場導入が求められる医薬品の審査・承認プロセスの効率化を促進し、迅速な新薬の開発実施を進めるため、承認審査の現状把握を目的として検討を行った。

B. 研究方法

我が国における新薬の承認のシステム・組織がどのような現状にあり、必要な改良・改善のためにどのような努力がなされているかを検討した。特に磁性抗がん剤などの新規の開発コンセプトをもつ最先端の抗がん剤の開発において、現状の開発促進体制及び課題の検討を公開資料に基づき整理した。

C. 研究結果

我が国唯一の新薬の審査機関である独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）における組織体制の強化等について検討を行った。

①審査の効率化・体制強化

医薬品等開発の効率化に際しては、評価ガイドライン等の種々の開発マニュアルの意義は大きい。また、審査の予見性や透明化の観点からも、ガイドラインについては開発者から求められている。PMDAでは、同組織において蓄積されている審査やレギュラ

トリーサイエンスに関する様々な情報を効率的に体系化し、また、グローバル化を見据えて、医薬品及び医療機器の審査基準等作成業務の体制強化が行われてきている。平成23年7月に審査迅速化及び開発促進につなげることを目指して、新たに規格基準部を設置している。また、PMDAでは、科学と社会をつなぐための調整科学（レギュラトリーサイエンス）の研究の推進を図るとしており^{6, 7)}、これにより最先端技術を応用した画期的新薬・新医療機器の創出、審査の迅速化・高度化に資するガイドライン等の策定につなげると考えられる。本研究課題における磁性抗がん剤においても、今後の開発ガイドラインや当該領域の開発の標準化の可能性もあり、重要な体制と考えられた。

組織人員強化は、平成21年度より平成24年に至り350人から438人の審査員の増員が図られており、審査の迅速化への必要な強化がされつつある。種々の審査強化策により審査ラグは、平成19年度の1.0年を平成23年度で0.1年と大幅な短縮を図っていた⁸⁾。

②開発促進の強化

医薬品の開発促進を行うにあたり、規制当局との議論や方針決定等の相談は日米欧各国で行われている。国内での開発に際しては、すでにPMDAにて「治験相談」として実施されているところである。当該治験相談は、医薬品開発に慣れた製薬企業に対する指導・助言であり、比較的高額の費用が生じる。これまで、有望なシーズを持つ大学やベンチャー企業等を対象とした比較的安価な相談事業の設定はないことが課題であった。PMDAでは、日本初の革新的医薬品・医療機器の創出に向け、特に開発初期からの必要な試験・治験に関する指導・助言を目的に、かつ、大学等へ利用しやすい安価に実施できる「薬事戦略相談」を、平成23年7月より設定している。また、先端的な医薬品・医療機器に対する審

査体制の強化をするため、外部機関の位置づけで科学委員会（平成24年5月）を設置し⁹⁾、最新技術や情報を持つ国内の研究者（アカデミア）との科学的側面の議論が促進される場の設定がされている。当該研究課題における磁性抗がん剤においても、薬事戦略相談を考慮し、当該相談を実施して円滑な開発が行われることが必要と考えられる。特に、科学委員会による議論の場が設置されていることは、本研究のような新しいコンセプトのシーズへの確かな助言や大学開発者への懇切丁寧な指導が期待できる。

平成24年度事業として「革新的な医薬品・医療機器等実用化促進事業」が行われ¹⁰⁾、基準やガイドライン等の早期作成が計画されるのみならず、審査員とアカデミアの交流も積極的に行われることとなっている。科学委員会や実用化促進事業によるアカデミアとの交流は、審査員の質的充実を促進できると考えられる。

医薬品開発の後期段階では大規模な臨床試験（第Ⅲ相臨床試験）が実施される。当該臨床試験では、患者の円滑な組み入れ等により治験期間の短縮が見込める国際共同治験が注目されている。PMDAが実施した国際共同治験に関する治験相談件数は、平成20年度以降で毎年度20%を超えている⁸⁾。治験届けでは国際共同治験に関わるものは平成18年では2%程度であったが、平成20年で15%に、平成21年以降は20%を超えている⁸⁾。抗がん剤の治験届けにおいては、その80%以上が第Ⅲ相試験で国際共同治験が実施されている¹¹⁾。

D. 考察および結論

唯一の審査機関であるPMDAでの取り組みを整理した。審査関連の強化は、人員体制の増員のみならず、迅速化、透明性確保のための基準やガイドラインの策定をする規格基準部の設置、また、大学等に対し、シーズはあるものの実用化する上での必

要な手続きや知識を含め開発初期からの助言・指導を行うことを目的とした薬事戦略相談の設定と多岐にわたっていた。さらに、最先端の知識を持つ研究者側との積極的な交流の場として科学委員会が設定されており、最先端技術をより早くよりの確に開発可能とすることを1つの目的とした体制強化も認められる。本研究の磁性抗がん剤の開発を含む最先端的な医薬品や医療機器の開発に関しては、最先端の技術情報を持つアカデミアとの積極的な交流は、規制当局が開発現場の状況を理解し、開発初期段階についての円滑な議論を行う上で極めて重要と考える。本研究のような新しいコンセプトの抗がん剤の開発はもとより、本研究課題に関連する磁場発生装置、交流磁場印加装置等の医療機器の開発においても重要な役割を果たすことが推測される。ただし、国際開発に際しては、最先端技術のためゆえ、規格基準や開発ガイドライン等の国際統一は容易ではないと考えられ、国際開発へつなげるためには諸外国の動向を含めて、開発者が海外の規制情報を整理する必要もあると考える。

薬事戦略相談では大学やベンチャー企業等薬事手続きを含めて開発に明るくない対象に対して、開発初期の段階から助言が行われている。開発後期となる第Ⅲ相臨床試験の段階で、仮に品質や必要な動物試験の問題点が把握された場合等、開発の初期に立ち返る必要が出てくるため、極めて効率が悪い開発となり得る。したがって、医薬品開発では、開発初期から審査段階での論点や臨床試験の実施条件を理解して開発を進める必要があり、薬事戦略相談により規制当局の指導を受けることが可能となることは開発効率化へ直結すると考える。当該薬事戦略相談を活用することは本研究においては必要と考える。

一般に言われているドラッグ・ラグは、改善されつつあるが、申請ラグ等もお一層の改善努力の継

続が必要と思われる。審査段階の改善が著しく図られていることに加え、開発後期に実施される第Ⅲ相試験は、抗がん剤の分野では国際共同治験として多く実施され、効率化が図られていると考えられる。また、国際共同治験であれば、患者の組み入れ等の効率化により、臨床試験の結果を迅速に得ることが可能でありため、世界同時の薬事申請を目指す状況が予想される。民族間差の問題もあるものの、今後新薬開発の中心となり得る開発手法であると考え。本研究の磁性抗がん剤のような我が国における世界初の新規薬剤が、欧米諸国においても迅速に普及するためには、日本国内試験のみではなく国際共同治験での実施を視野に入れ効率化を検討すべきと考える。

磁性抗がん剤をはじめとする、画期的な新薬候補が、迅速に薬事承認を受けるためには、適切な臨床試験計画が重要であることは異論がない。審査体制や開発支援において、我が国における体制づくりが進んでいる。また、大学やベンチャー企業のシーズを効率よく実用化につなげるための我が国の方向性は、医薬品のみならず医療機器においても進みつつあり、磁性抗がん剤及びその応用に必要な医療機器の開発支援も同様の状況であると結論づけられる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

特記すべきことなし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし

文献

- 1) 厚生労働省：有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会 報告書（平成 19 年 7 月 27 日）
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/07/dl/s0730-10a.pdf>
- 2) 厚生労働省：治験のあり方に関する検討会 報告書（平成 19 年 9 月 20 日）
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/09/dl/s0919-8a.pdf>
- 3) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長：国際共同治験に関する基本的考え方について、薬食審査発第 0928010 号，平成 19 年 9 月 28 日
- 4) ドラッグ・ラグの試算について（平成 18 年度～平成 21 年度）
<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/file/201011kohyo.pdf>
- 5) 平成 23 事業年度業務：平成 23 事業年度業務実績
<http://www.pmda.go.jp/guide/outline/report/file/23-03bunsyohen.pdf>
- 6) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構におけるレギュラトリーサイエンス研究に関する基本的考え方
http://www.pmda.go.jp/regulatory/file/research/basic_policy.pdf
- 7) Tominaga, T., et al. Regulatory Science as a Bridge Between Science and Society
Clin. Pharmacol. Ther. 90, 29-31 (2011)
- 8) 平成 24 事業年度 第 2 回 運営評議会、審査・安全業務委員会資料：平成 24 年度 10 月末までの事業実績及び今後の取り組みについて
<http://www.pmda.go.jp/guide/hyougikai/24/h241226gijishidai/file/siry02-1.pdf>
- 9) 平成 24 年事業年度第 3 回運営評議会資料：最近の主な取り組み等について
<http://www.pmda.go.jp/guide/hyougikai/24/h250318gijishidai/file/siry04.pdf>

- 10) 平成 24 事業年度 第 2 回運営
評議会資料：革新的医薬品・医療機器・
再生医療製品実用化促進事業（厚生労働
省）の概要

[http://www.pmda.go.jp/guide/hyougika
i/24/h241102gijishidai/file/siryos3-1.pdf](http://www.pmda.go.jp/guide/hyougika
i/24/h241102gijishidai/file/siryos3-1.pdf)

- 11) 井口豊崇（医薬品医療機器総合
機構）日本から世界へ～国際共同開発の
現状と課題～

第 10 回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム
(2011)

[http://atdd-frm.umin.jp/slide/10/iguchi
.pdf](http://atdd-frm.umin.jp/slide/10/iguchi
.pdf)

[Ⅲ]

研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石川義弘	急性心不全の新しい薬物療法 今後の展開	三田代利子	セフィーロ	東広社	東京	2012	No.15 32-35
石川義弘	心不全の分子機構における交感神経とRASのかかわり	Angiotensin Research 編集委員会	Angiotensin Research	先端医学社	東京	2012	9:24-27
横山詩子、石渡遼、大島登志男、南沢享、石川義弘	三次元血管モデルを用いた動脈硬化症疾患の機序解明	科学と工業編集委員会	科学と工業	社団法人大阪工研協会	東京	2012	86; 329-335
石川義弘	国民皆保険を守れ！命より収支優先の医療になっていいのか	伊藤富士男（発行者）	現代農業	社団法人農山漁村文化協会	東京	2012	No.4 338-342
石川義弘	TPP問題の核心 公平な医療を受けるため「国民皆保険」守れ	日本農業新聞取材班	まだ知らされていない壊国TPP－主権侵害の正体を暴く－	創森社	東京	2012	192-193
石川義弘、江口晴樹	切らずに治すがん治療薬の開発	三澤忠則	化学工業	化学工業社	東京	2013	64:1-5
石川義弘	悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療薬の開発		平成24年度第3次対がん総合戦略研究事業研究報告抄録集	公益財団法人がん研究振興財団	東京	2013	243-248

雑誌

英文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	31-39	2012
Umemura M, Honda D, Nozawa N, Baigun Yamamoto 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-e43	2012
Umemura M, Honda D, Nozawa N, Baigun Yamamoto E, Iwatsubo K, Saito T, Endo T, Ishikawa Y, Umemura S, Kimura K.	Acute myocardial infarction with isolated conusl. branch occlusion.	J Electrocardio	45	285-287	2012
Kobayashi Y, Hirata N, Tabara Y, Muraoka H, Fujita M, Miyazaki N, Fujiwara A, Ishikawa 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 A TP2B1 in Vascular Smooth Muscle Cells show Significant Blood Pressure Elevation.	Hypertension.	59	854-860	2012
Fukumura H, Sato M, Kezuka K, Saito 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	59	854-860	2012

Yokoyama U, Ishikawa 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.	PlosOne.	7(5)	e36724	2012
Iwatsubo K, Bravo C, Uechi M, Baljinnayam 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.	302	H2622-2628	2012
Ichikawa Y, Yokoyama U, Iwamoto M, Oshikawa J, Okumura S, Sato M, Yokota S, Masuda M, Asou T, and Ishikawa Y.	Inhibition of Phosphodiesterase Type 3 Dilates the Rat Ductus Arteriosus without Inducing Intimal Thickening.	Circ J.	76	2456-2464	2012
Bai Y, Tsunematsu T, Jiao Q, Jin M, Cai W, Kurotani R, Yokoyama U, Sato M, Iwatsubo K, Ishikawa Y, and Okumura S.	Increased activity of type 5 adenylyl cyclase stabilizes heart rate not only under microgravity but also under hypergravity induced by parabolic flight.	J Pharmacol Sci	119	381 – 389	2012
Lai L. , Yan L, Gao S, Hu CL, Hui G, Davidson A, Park M, Bravo C, Iwatsubo K, Ishikawa Y, Auwerx, J, Sinclair D, Vatner SF, and Vatner DE.	Type 5 Adenylyl Cyclase Increase Oxidative Stress by Transcriptional Regulation of Manganese Superoxide Sismutase via the SIRT1/FoxO3a Pathway.	Circulation.	127	1692-1701	2013
Eijkelkamp N, Linley JE, Torres JM, Bee L, Dickenson AH, Gringhuis M, Minett MS, Hong GS, Lee E, Oh U, Ishikawa Y, Zwartkuis FJ, Cox JJ, Wood, JN.	A role for Piezo2 in PAC1-dependent mechanical allodynia.	Nature Comm	4	1682	2013

Honda K, Konishi M, Kawai M, Yamada Y, Takahashi Y, Hoshino Y, and Inoue S.	Stereoselective Synthesis of Bicyclo[3.1.1]heptane Derivatives via Intramolecular Photocycloaddition Reaction.	Natural Product Commun.	7	459-462	2012
Hoshino Y, Suzuki K, and Honda K	Vanadium-Catalyzed Oxidation of <i>tert</i> -Butyl <i>N</i> -Hydroxycarbamate to Nitrosoformate and Its Diels-Alder Reaction with Simple and Functionalized Dienes.	Synlett.	23	2375-2380	2012
Hoshino Y, Oyaizu M, Koyanagai Y, and Honda K.	Enantiomerically Enriched Bicyclic Hydroxamic Acids in One Step from α -Aminohydroxamic Acids and Keto Acids via Cyclocondensation.	Synthetic Communication.		in press.	2012
Tanimoto E, Karasawa S, Ueki S, Nitta N, Aoki I, and Koga N.	Unexpectedly large water-proton relaxivity of TEMPO incorporated in to micelle-Oligonucleotide.	RSC Adv.	3	3531-3534.	2013
Kershaw J, Leuze C, Aoki I, Obata T, Kanno I, Ito H, Yamaguchi Y, Handa H.	Systematic changes to the apparent diffusion tensor of in vivo rat brain measured with an oscillating-gradient spin-echo sequence.	Neuroimage.	70	10-20	2012
Zhelev Z, Aoki I, Gadjeva V, Nikolova B, Bakalova R, Saga T.	Tissue redox activity as a sensing platform for imaging of cancer based on nitroxide redox cycle.	Clinical Cancer Research.	19	2503-2517	2013
Nishimura Y, Natsume A, Ito M, Hara M, Motomura K, Fukuyama R, Sumiyoshi N, Aoki I, Saga T, Lee HJ, Wakabayashi T, Kim SU.	Interferon- β delivery via human neural stem cell abates glial scar formation in spinal cord injury.	Cell Transplantation	DOI: 10.3727/096368912X657882	Accepted	2012

Mi P, Cabral H, Kokuryo D, Rafi M, Terada Y, Aoki I, Saga T, Takehiko I, Nishiyama N, Kataoka K.	Gd-DTPA-loaded polymer-metal complex micelles with high relaxivity for MR cancer imaging.	Biomaterials.	34	492-500	2013
Hadjidekov G, Hadjidekova S, Tonchev Z, Bakalova R, and Aoki I.	Assessing renal function in children with hydronephrosis - additional feature of MR urography.	Radiol Oncol.	45	248-258	2011
Jo JI, Lin X, Nakahara T, Aoki I, Saga T, and Tabata Y.	Preparation of Polymer-Based Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent to Visualize Therapeutic Angiogenesis.	Tissue Eng Part A.	19	30-39	2012
Zhelev Z, Gadjeva V, Aoki I, Bakalova R, and Saga T.	Cell-penetrating nitroxides as molecular sensors for imaging of cancer in vivo, based on tissue redox activity.	Mol Biosyst.	8	2733-2740.	2012
Toyota T, Ohguri N, Maruyama K, Fujinami M, Saga T, and Aoki I*.	Giant Vesicles Containing Superparamagnetic Iron Oxide as Cell-Tracking MRI Probes.	Anal Chem.	84	3952-3957	2012

雑誌

和文

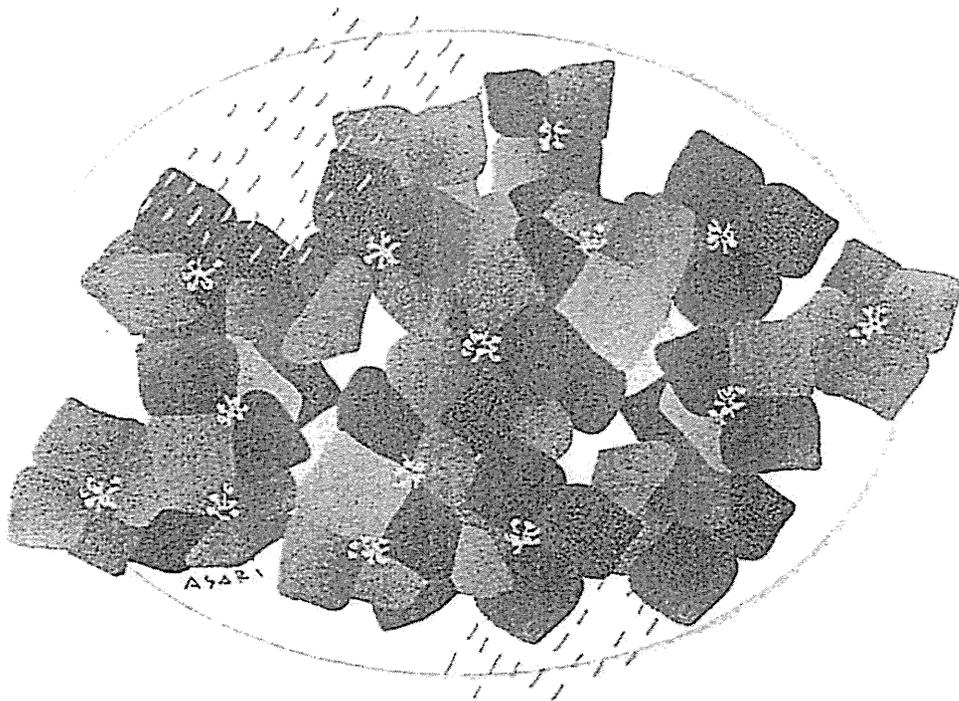
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
石川義弘	TTPが医療にもたらすもの—自由主義型医療とはなにか	全国厚生連病院長会ニュース	No.89	1-10	2012
石川義弘 丸中良典	アメリカ生理学会は学会危機をどう乗り切ったか	日本生理学会雑誌	74	110-112	2012
石川義弘	有機化合物の磁性立体構造解析で証明	日本工業新聞			11月8日号
石川義弘	潜在能力を引き出せ	日本工業新聞			11月14日号

[IV]

研究成果の刊行物・別刷

Cefiuro

特集 ◆ 変わりつつある
急性心不全の診療



急性心不全の新しい薬物療法 —今後の展開



石川 義弘 (いしかわ よしひろ)

横浜市立大学大学院医学研究科循環制御医学 教授
ニュージャージー州立大学医学部附属病院 指導医

Q はじめに

急性心不全は先進国において臨床上の問題となるだけでなく、疫学的かつ医療経済的にも重要な疾患であり、その重要性は過去数十年間変化していない。例えば、米国においてはメディケア(老人医療保険)における入院原因の最多疾患であり、入院中の死亡者数の多さはもちろん、頻回の入院を繰り返す原因としても悪名をはせている。500万人ともいわれる心不全入院患者にかかる治療費は、アメリカの国家医療費の押し上げの最大の原因である。よく知られたように、米国では医療費のGDPに占める比率は世界最高であり、その原因となっているのが心不全といっても過言でない。

一方で米国における診療報酬支払いはDRG・PPS制度(疾患別包括支払方式)に基づいており、わが国のDPC制度(診断群分類別包括制度)と異なり、入院治療に対しては厳密な定額制が敷かれている。このため、入院日数が短いほど病院側に収益をもたらす。したがって、病院にすれば効率的に急性心不全を治療し、患者をどれだけ早期に退院させるかが病院経営上も重要な戦略となる。つまり、医療費を引き下げたい国家的な要請と、収益を向上させたい病院側

の要望が合致しており、この点でも急性心不全の治療法には大きな関心が寄せられている。しかし、残念ながら、急性心不全の治療自体には過去20年間で画期的な進歩が見られたわけではない。

これまでの疫学的な調査結果からも急性心不全の大半は慢性心不全の急性増悪であり、心機能低下から体液貯留をきたし、全身の浮腫とともに心原性肺水腫による呼吸困難を生ずる。近年では左室収縮能が保たれた症例も増加しており、左室拡張障害に基づく心不全が新しい疾患群として認識されている。古典的な収縮能低下による血圧低下や、末梢循環不全を伴う症例はむしろ減ってきた印象すら受けるが、どちらにしても症状としては容量負荷の増悪によるうっ血症状が前面に現れる。心不全の急性増悪期における死亡率は慢性期における死亡率よりもはるかに高いため、急性心不全の治療はもちろん、慢性心不全をいかに急性増悪させないかのコントロールが重要な課題となっている。

Q 心不全の病態生理

過去50年間における心不全研究の進歩はその病態生理の理解の変遷でもあった(表1)。半世紀前の「腎性心不全」の時代には、心不全の原因は「腎における

表1 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	1940～1960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	1960～1980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	1980～1990年代	神経内分泌の亢進	ACE阻害薬またはβ受容体遮断薬

心不全の病態生理の理解は、治療法の変化とともに数十年間で大きく変化した。現在の主流は神経内分泌因子の亢進であり、さらに遺伝的背景やサイトカインの関与などの研究が進んでいる。

低灌流」であった。そのため、利尿剤とジギタリスによる治療が主流であった。1960年代から始まった「血行力学的な心不全」の時代には、「心室壁応力」がストレスとして注目されるようになり、このため血管拡張剤と陽性変力作用を持つ薬剤が主流となった。さらに1980年代からは、多数の大規模臨床試験の結果を踏まえて、「神経内分泌性心不全」の時代となり、神経内分泌活動の異常亢進が心不全の原因をなしていることがさまざまな基礎研究からも明らかとなった。さらにβ遮断薬やRAS阻害薬を中心とした大規模臨床試験により、心不全の予後が著明に改善したことから、現在の心不全治療の主流となっている。今後はサイトカインや遺伝子情報などの検討が進むと考えられる。現在の理解では、神経内分泌因子の異常亢進は心機能を低下させるだけでなく、心筋組織自体のリモデリングを加速し、心筋代謝効率の増悪をきたし、急性増悪をきたしやすくしている。いかに効率的に交感神経活動やレニン-アンジオテンシン系の活動を抑制するかが慢性期の治療のポイントとなっている。

しかしながら、いったん急性増悪を起こしてしまうと、先に述べたような体液貯留症状が前面に出てしまい、これに用いられる利尿剤や強心薬、あるいは血管拡張剤に関してはあまり大きな進歩が見られていないのが現状である。古典的なループ利尿剤に加えてネシリチド (BNP製剤) の使用頻度が上がっている (わが国ではhANP) が、基本的に過剰な体液貯留に対して利尿作用を増強するという基本戦略は変わっていない¹⁾。

心不全治療のパラドックス

慢性心不全の急性増悪としての急性心不全を考えると、パラドックスとして存在するのが交感神経である。交感神経活動の慢性的な異常亢進が心不全の増悪をきたすため、β遮断薬が用いられる。しかるにβ遮断薬を使用すれば、心筋における交感神経刺激が減弱し、心機能が低下してしまう。したがって、急性増悪時には強心剤としてカテコラミン製剤を使用しなければならない場合がある。つまり、本来抑制しなければならない交感神経活動を逆に強化してしまうことになる。つまり、交感神経活動の抑制が心機能低下に結びついているために、心機能を亢進させなければならない場合には、交感神経刺激を活性化せねばならないというジレンマがある。そこで、交感神経刺激によらない強心剤が開発されている。

新しい心不全治療薬 (図1)

ミルリノンに代表されるPDE阻害薬やカテコラミンなどのβ受容体刺激薬による心機能変化は陽性変力および変時作用に代表される。しかし、近年開発されているミオシン活性化剤はこれとまったく異なるメカニズムで心機能を強化する²⁾。心筋の収縮能はミクロ的にはアクチンやミオシンなどのサルコメアの収縮に依存する。低カルシウム状態ではミオシンとアクチンは結合しないが、高カルシウム状態では結合してサルコメア収縮を引き起こす。このことから、心筋収縮はカルシウムに依存する。しかしながら、カルシウムに依存せずに、ミオシンを活性化できる化合物があれば、カテコラミンとは異なるメカニズムで心機能を亢進させることができるはずである。Omecavtiv mecarbilは心臓ミオシンATP分解酵素をツールとしてスクリーニングされた化合物であり、ミオシンを強力に活性化することが報告されている。ミオシンとアクチンの結合を安定化させるメカニズムが提唱されているが、動物実験ではdp/dtを亢進させることなく駆出時間を増加させることにより心機能が亢進した。

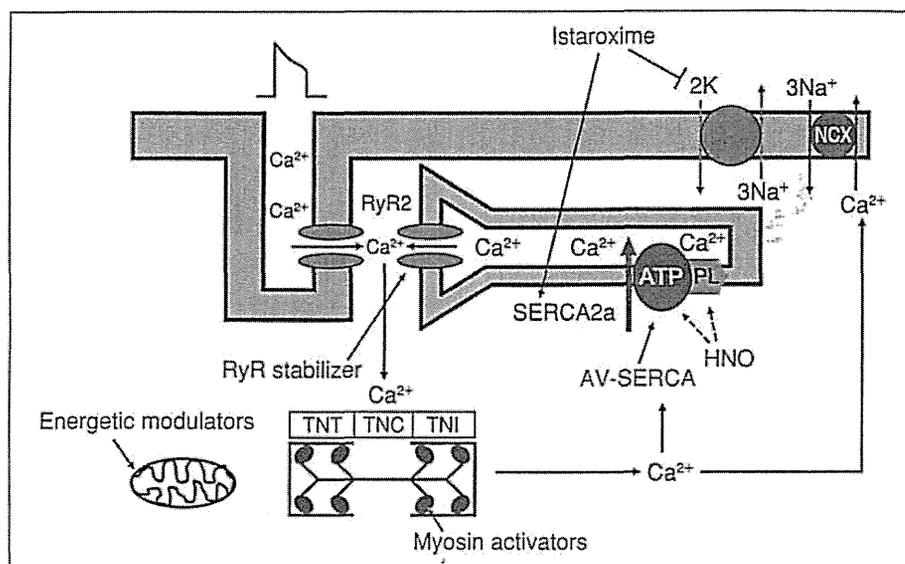


図1 心不全の新しい治療標的(文献3より抜粋して引用)

ミオシン活性化剤はアクチン・ミオシンの安定性を向上させ、サルコメアの機能を亢進させる。また、IstaroximeはSERCA2aやNa/K/ATPaseの調節により、細胞内カルシウム動態を加速して心機能を改善する。

すでに臨床試験が開始されており、第I相試験において成人男子に投与した検討から、1回拍出量の上昇、駆出時間の延長、さらに心房収縮能の亢進が観測された。また第II相試験では、NYHAクラスIないしII度の心不全患者(平均EF値32%)において検討された。第I相試験と同様の変化が見られたが、特に心拍数は軽度低下したことが特徴的である。注目すべきは、ほぼ全員の患者がβ遮断薬を内服していた状態でこのような変化が観測されたことである。一部の患者において心電図上虚血性変化が見られたが、これは拡張時間の相対的短縮による冠血流の低下が原因と思われる。今後の臨床試験の動向が注目されている。

細胞内のカルシウム動態を制御することによって心機能を亢進させる新薬も開発されている³⁾。上記の薬剤がカルシウムシグナルの標的であるアクチン・ミオシンを制御するのに対して、カルシウム動態そのものを制御する薬剤である。一般に収縮に必要なカルシウムはL型カルシウムチャネルを介して細胞外から流入し、リアノジン受容体からカルシウムの流出を引き起こす。いわゆる「カルシウムによるカルシウムの放出(CICR)」を引き起こすが、この細胞内カルシウム濃度の上昇がアクチン・ミオシンを通じ

て心筋収縮を引き起こす。放出されたカルシウムはNa/Ca ExchangerとSERCA2aを通じて細胞外とSRへの再取り込みが行われる。このカルシウム動態の変調が不全心ではよく知られており、例えば細胞質内へのカルシウムの漏れは、心不全時の不整脈の原因としてもよく知られている。そこで、Na/K/ATPaseとSERCA2aを同時に制御することにより、カルシウムの放出と取り込みを促進し、心筋細胞内のカルシウム動態を向上させることが考えられる。

IstaroximeはSERCA2aとNa/K/ATPaseを同時に制御することにより心機能を高める。収縮期におけるNa/K/ATPaseの阻害により、細胞内カルシウム濃度を上昇させて変力効果を高め、SERCA2aの刺激によってカルシウムのSRへの再取り込みを促進して、変弛緩性効果(弛緩を早める)を起こす。この組み合わせによって、心筋の収縮能と拡張能がともに改善すると考えられている。カルシウムの再取り込みを促進することによって、似たような薬であるジギタリスに見られるような催不整脈作用が、本薬剤では少ないことも報告されている。動物実験による確認を経て、臨床試験が進んでいる。NYHA I~III度の患者を対象とした臨床試験では(HORIZON-HF)、同薬剤は心係数を上昇させ、左室拡張末期容積を低下

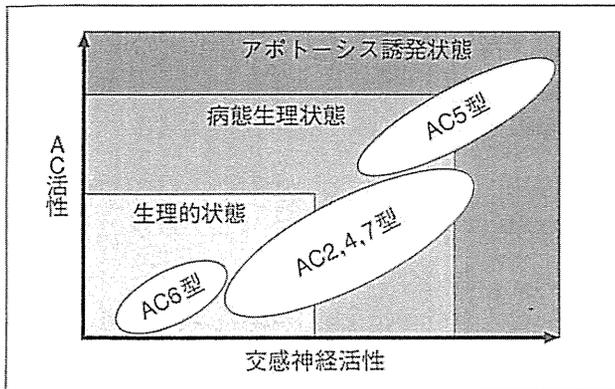


図2 心臓型(5型) アデニル酸シクラーゼの役割

心臓型サブタイプは定常状態の心機能維持には関与しないが、病的状態時に発現および活性の亢進が起こり、心筋細胞死を引き起こす。同酵素サブタイプの選択的阻害(ビダラビン)は心機能を落とさずに心筋保護作用を示す。

させた。さらに拡張能の亢進も見られた。さらに特徴的な所見は、神経内分泌因子の亢進が見られなかったことである。

それではさらに視点を変えた薬剤はないだろうか。冒頭に述べた心不全治療のパラドックスでは、交感神経を抑制した状態で急性心不全が起こると、交感神経を刺激しなくてはならなくなる。これはβ遮断薬が交感神経の抑制を介して、心機能を低下させるからである。それでは心機能を低下させないβ遮断薬があればよい。

β遮断薬はβ受容体の下流にあるアデニル酸シクラーゼ活性を低下させる⁴⁾。アデニル酸シクラーゼはcAMPを産生する酵素であり、このため心筋細胞内cAMP濃度が減ることによって心機能が低下する。しかるにアデニル酸シクラーゼには多数のサブタイプがあることがわかっており、とりわけ心臓には心臓型(5型)アデニル酸シクラーゼが高度に発現することがわかっている。同サブタイプを欠損させたマウスでは心機能の低下が予測されたにもかかわらず、機能低下は見られなかった。心肥大などの病的な所見も見られないが、慢性カテコラミン負荷あるいは圧負荷による心肥大は起こるが、心筋細胞死が顕著に低下し、心不全の発症が予防された。つまり、心筋ストレスに対して心筋保護効果を示した(図2)。

心臓型アデニル酸シクラーゼの立体構造をツール

に阻害化合物をスクリーニングしたところ、帯状疱疹の治療薬として数十年間使用されているビダラビン(アラセナ[®])が同定された。薬理実験によっても、心臓型サブタイプに対する強い抑制効果を示すことがわかった。さらに動物実験においても、心機能低下を起こさずに心不全の進行を強く阻止する作用があることがわかった。また、交感神経刺激がきっかけとなって起こる不整脈の発症が予防されたことから、現在、ビダラビンの抗不整脈効果を中心に臨床試験が開始されている。かつてわが国で開発された抗ウイルス薬が、数十年をへて心疾患治療薬としてカムバックするかもしれない。これはかつてアスピリンが鎮痛解熱薬として開発され、その後数十年をへて抗血小板薬として復活したことによく似ている。

おわりに

心不全は数十年間におよぶ多数の研究者や臨床医の努力にもかかわらず、いまだに人類を脅やかす最大疾患である。とりわけわが国のような高齢化社会では、心不全のコントロールは単に疾患制御だけではなく、患者のQOLを維持する治療法が開発されなければならない。ここに述べた新しい薬物療法は、いずれも心不全ないし心筋収縮のメカニズム研究から開発されたものであり、基礎研究がどれだけ重要な役割を果たすのかを物語っている。しかるに実際の治療において主役となるのは現場の医師であり、この点においても医療現場と研究現場との情報交換が重要となるだろう。

文献

- 1) Albert NM, et al : HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guide line. J Cardiac Failure 16 : 475-539, 2010
- 2) Malik FI, et al : Cardiac myosin activation ; A potential therapeutic approach for systolic heart failure. Science 331 : 1439-1443, 2011
- 3) Hasenfuss G G, Teerlink JR : Cardiac inotropes ; Current agents and future directions. Eur Heart J 32 : 1838-1845, 2011.
- 4) Okumura S, Suzuki S, Ishikawa Y : Effect of targeted disruption of type 5 adenylyl cyclase gene. J Pharmacol Sci 109 : 354-359, 2009

Angiotensin Research

Journal of Angiotensin Research

特集 交感神経とRASは
どのようにかわるか

Vo.9
No.3

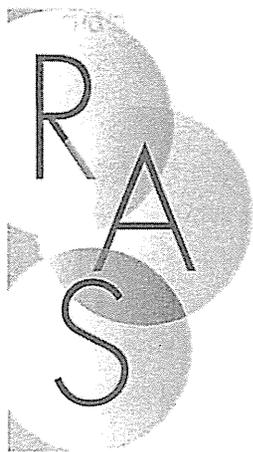
Jul 2012



連載
RASのトピックス



先端医学社



Renin-Angiotensin System

特集◇交感神経とRASは
どのようにかわるか

心不全の分子機構における 交感神経とRASのかかわり

石川義弘

横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学

交感神経によるレニン・アンジオテンシン系 (RAS) の制御は、亜急性的にさまざまな心血管機能を調節する。交感神経刺激はレニン分泌を高めるが、この調節過程には、いわゆる「レニン分泌のCaパラドックス」が存在する。一般にCaは分泌を亢進させるが、レニン分泌に関しては低下させるからである。近年の遺伝子操作動物を用いた知見から、Caによって抑制される細胞内酵素 (アデニル酸シクラーゼ) の重要性が注目されている。アデニル酸シクラーゼの特定のサブタイプが腎臓に発現することから、そのサブタイプを標的にしたレニン分泌制御が考えられる。さらに本酵素を標的にした心不全治療薬が開発段階に入っており、新しい心不全治療薬として注目されている。

Key words

cAMP, Ca, レニン分泌, アデニル酸シクラーゼサブタイプ

交感神経によるRASの調節

交感神経によるレニン・アンジオテンシン系 (RAS) の制御は、いふなれば交感神経による心血管制御の亜急性効果といえるかもしれない。交感神経を刺激すると、腎臓における傍糸球体装置の顆粒細胞からレニン分泌が促される。この過程では、顆粒細胞表面の $\beta 1$ アドレナリン受容体が刺激され、G蛋白質・アデニル酸シクラーゼ系の活性化を受けて分泌が起こる。血中に分泌されたレニンからRASの活性化がはじまり、副腎皮質からのアルドステロン分泌を促してNaの再吸収を起こし、アンジオテンシンII (AII) による血管の収縮などを経て、最終的に循環血漿量の増大と血圧の上昇が起こる。そもそも傍糸球体装置からのレニン分泌刺激の主体は、腎の圧受容器が腎糸球体濾過量の低下を感知することである。しかし交感神経活動の亢進は、このプロセスを増強することができる。心臓においても交感神経刺激がない

と拍動が起こらないわけではないが、交感神経刺激があれば心拍数の亢進がみられる。腎臓におけるレニン分泌も、これに似たような仕組みであるといっていだろう。いずれにせよ、交感神経刺激でレニン分泌は亢進する¹⁾。

交感神経とRASのかかわり

交感神経活動がRASを強く制御することが、臨床成績だけでなく、動物モデルを用いた実験から明らかにされている。交感神経支配を薬理的に抑制、あるいは神経除去すると、レニン分泌制御が欠落することが知られている。レニン分泌の分子メカニズムを調べると、傍糸球体装置細胞内の2つの細胞内セカンドメッセンジャーが関与していることがわかってきた。レニン分泌の主たる刺激作用を示すのはcAMPであり、逆に抑制作用を示すのが、細胞内Caである。cAMPに関していえば、カテコラミンはもちろん、プロスタグランジンE₂などのホルモンが、G蛋白質共役型受容体を活性化して、その下

流のアデニル酸シクラーゼを活性化することで産生される。このcAMP産生がレニン分泌を促進するのであり、このシグナル伝達系のどの部分を欠損させてもレニン分泌刺激はうまくいかない。

たとえば、 $\beta 1$ および2 アドレナリン受容体欠損マウスにおいては、血漿レニン濃度や組織レニン発現が低下している。また交感神経刺激に対してもレニン分泌反応が低下することが知られている²⁾。レニン分泌が消失してしまうわけではないが、野生種に比較すると各種刺激に対する反応が顕著に減少した。また傍糸球体装置細胞においてCreシステムを用いて、コンディショナルに刺激性のG蛋白質である G_{α} を欠損させた報告がある³⁾。この欠損では、血漿レニン濃度の低下だけでなく、通常のレニン分泌刺激に対して反応が著明に低下していた。さらにARBやACE阻害薬、あるいは利尿薬といった、通常なら血漿レニン濃度を強く変化させる刺激に対しても、G蛋白質欠損マウスでは反応が落ちていた。このことは、生体内におけるレニンの基礎分泌や、種々の刺激に対して、受容体からG蛋白質に至る系が必須であることを示している。

レニン分泌のCaパラドックス

一方で傍糸球体装置細胞では、細胞内Caがレニン分泌を低下させることが知られている。一般には、分泌細胞においては細胞内Caの上昇が、分泌を亢進させることが常識である。どうして傍糸球体装置細胞では、反対のことが起こるのかについてはさまざまな研究報告がなされてきた(いわゆる“レニン分泌のCaパラドックス”)。近年では、じつはCaが独立してレニン分泌を制御するのではなく、CaがcAMPシグナルを制御することが本体ではないかと考えられている⁴⁾。

一見すると細胞内Caとアデニル酸シクラーゼは、関連がないように思われるが、じつは両者のあいだには相互制御メカニズムが存在する。このメカニズムは、これまでに心筋細胞において検討されている。よく知られたように、心臓では心筋収縮はCaで決まる。カテコラミンはcAMPを増やすだけでなく、L型Caチャネルの活性化を通じて心筋細胞内Ca濃度を上昇させる。上昇したCaはアクチン・ミオシン系の刺激を通じて心筋収縮

を刺激する。一方で心筋は弛緩しなくてはならない。弛緩に際しては、cAMPによるホスホランパンの活性化を通じて、小胞体内へのCaの再取り込みが加速される。つまり収縮と弛緩とが連続して起こるためには、収縮因子が増減をくり返さなければならない。そのようなメカニズムを可能にするのが、収縮因子が最大限に達すると、弛緩因子が活性化される仕組みである。これがCaとcAMPの関係となる。心筋細胞内では心拍数と同頻度に、Ca濃度の周期的な変動が起こっている。そしてCa濃度を制御しているcAMPと、Ca自体のあいだにネガティブフィードバックが存在するはずである。CaとcAMPは直接共役しないが、cAMP産生酵素であるアデニル酸シクラーゼの制御がCaによっておこる。

アデニル酸シクラーゼには9種類のサブタイプがあるが、なかでも5型および6型は心臓型とよばれ、末梢臓器のなかでは心臓に最も多く発現することが知られている⁵⁾。この2つのサブタイプは、細胞内のCa濃度の上昇によって活性が抑制されることも知られている。したがって細胞内cAMP濃度が上昇して、心筋収縮が最大に達すると、細胞内Ca濃度も最大限に達し、この濃度のCaがアデニル酸シクラーゼを抑制する。抑制されたアデニル酸シクラーゼはL型Caチャネルの活性化を低下させ、細胞内Caの低下を引き起こす。細胞内のCaが低下すれば、アデニル酸シクラーゼ活性が再度上昇し、細胞内Ca濃度の上昇を起こしていく。このようにCaとcAMPが相互に刺激・抑制を受けることによって、細胞内のcAMPとCa濃度はサインカーブのように変動し(オシレーション)、しかも両者のあいだには時相差が生まれてくる(図①)。

5・6型アデニル酸シクラーゼと腎臓

5型および6型の発現は、心臓において最大であるが、腎臓の尿管管や集合管、あるいは傍糸球体装置細胞にも発現がみられる。近年になってわれわれのグループも含めて5型および6型アデニル酸シクラーゼ欠損マウスが開発されたが、6型欠損動物において腎における水分再吸収の欠損が報告されており⁶⁾、これまで心臓主体と考えられてきた5型および6型に、腎機能を制御する役割がつつぎと報告されている。