

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08598

研究課題名(和文) 慢性的な容量負荷刺激により惹起される持続性心房細動に關与する治療標的分子の解析

研究課題名(英文) ANALYSIS OF THERAPEUTIC TARGET MOLECULES FOR SUSTAINED ATRIAL FIBRILLATION CAUSED BY CHRONIC VOLUME OVERLOAD

研究代表者

高原 章 (TAKAHARA, Akira)

東邦大学・薬学部・教授

研究者番号：80377481

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：動静脈瘻モデル動物を用いた本研究において、心房細動持続時間はアルドステロンの慢性投与により用量依存的に延長し、transient receptor potential canonical 3 (TRPC3)チャネルに対する阻害薬により有意に抑制されることが実験的に示された。この結果は、慢性容量負荷とアルドステロン負荷により生じる心房リモデリングに、TRPC3チャネルの活性化が關与する可能性を示しており、このチャネルを阻害する薬物は持続性心房細動に対する治療薬として期待される。

研究成果の概要(英文)：The duration of atrial fibrillation in rats with abdominal aortocaval fistula was prolonged by chronic administration of aldosterone in a dose-dependent manner, which was effectively suppressed by an inhibitor of transient receptor potential canonical 3 (TRPC3) channels. The results may reveal that atrial remodelings caused by aldosterone administration in addition to chronic volume overload are closely associated with activation of TRPC3 channels, and it is expected that inhibitors of this channel will be applied for the therapy of atrial fibrillation.

研究分野：医歯薬学

キーワード：心房細動 心房拡大 慢性容量負荷 アルドステロン TRPC3チャネル

1. 研究開始当初の背景

(1) 心房細動は加齢に伴い発生頻度が増加する不整脈の1つであり、60歳代で2~4%、70歳代で5~6%、80歳代では8~10%と10歳刻みでほぼ倍増していく。心房細動が再発を繰り返す間に治療抵抗性の永続性心房細動に変化していく原因として、心房で生じる様々なリモデリングの関与が推定されている。

(2) これまでの研究で、持続性心房細動は従来知られてきた心疾患モデル動物においても容易には惹起出来ないことが判っている。この点は、慢性心房細動に対する治療法に関する開発研究を進める上で新たな課題となっている。

2. 研究の目的

(1) 研究代表者が近年独自に構築した心臓拡大モデル動物に発生する心房細動の特徴およびその維持機構の解明を進めることで、慢性心房細動に対する薬物治療戦略の基盤構築を行うことを本研究の目的とする。

(2) 本研究で得られる成果は、治療に難渋する心房細動患者に対する新しい治療薬開発への展開が期待できるため、超高齢化社会を迎えた現在および将来へ向けて意義ある研究である。

3. 研究の方法

(1) 外科的処置により動静脈瘻を作成し、心房に対し容量負荷刺激を慢性的に与えるモデル動物を構築し、実験に供した。研究代表者らが心房細動の発生や維持に寄与する生体内物質の検索を進めた過去の研究で促進物質として見出されたアルドステロンをモデル動物に1ヶ月間慢性投与し、心房に与える組織学的ならびに電気生理学的変化の特徴について精査した。

(2) アルドステロンの慢性投与で誘発が促進される心房細動に対し、抗不整脈効果を発揮する薬物の検索を実施した。撃発活動の発生には細胞内 Ca^{2+} 濃度の変動が関与することから、transient receptor potential canonical 3 (TRPC3) チャンネルに着目し、検討を進めた。

4. 研究成果

(1) 心房細動持続性とアルドステロンとの関係を明らかにするため、動静脈瘻モデル動物の血中アルドステロン濃度を1.5~4.5倍に上昇させる用量のアルドステロンを慢性投与し、心房に生じる電気生理学的な変化を観察した。図1に示すように、アルドステロンは投与量に応じて心房細動の持続時間を延長させることが確認された。このとき、アルドステロンは不整脈維持機構であるリエントリーに対し無影響であった。一方、アルドステロン投与群では心房性期外収縮の自然発生の

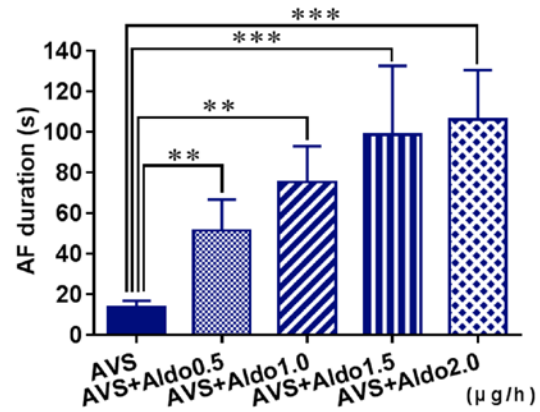


図1 アルドステロンによる心房細動持続時間の延長作用

動静脈瘻モデル動物にアルドステロンを慢性投与すると、心房細動持続時間は用量依存的に延長した。

頻度増加が観察され、アルドステロンが不整脈トリガーとして撃発活動を多く発生させる効果を有することが確認された。

(2) TRPC3は膜電位依存性の乏しい Ca^{2+} 透過性イオンチャネルの1つであり、心血管系に關与した細胞内シグナル伝達に關与することが知られている。本イオンチャネル阻害作用を有する pyrazole-3 (Pyr3) を用い、動静脈瘻モデル動物で発生する心房細動に対する TRPC3 チャンネルの關与について検討した。その結果、図2に示すように、アルドステロン慢性負荷により心房細動持続時間が約3倍に延長し、その持続時間は Pyr3 慢性投与で約40%短縮した。このとき心臓の重量は Pyr3 慢性投与で低値を示す傾向があったが、有意差を認めなかった。興味深いことに、アルドステロン慢性負荷により生じた心房細動の自然発生は Pyr3 慢性投与により抑制された。以上の結果より、TRPC3 チャンネルの活性化がアルドステロンの慢性負荷により

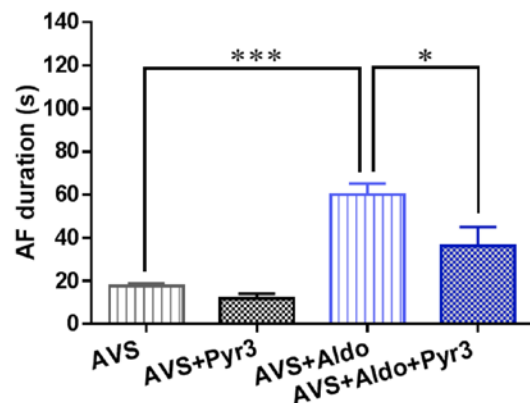


図2 Pyr-3による抗心房細動作用

TRPC3 チャンネル阻害薬 Pyr-3 はアルドステロン負荷動静脈瘻モデル動物に発生した心房細動の持続時間を短縮させた。

生じる動静脈瘻モデル動物の心房リモデリングに参与することが示唆された。TRPC3 チャネルを阻害する薬物は持続性心房細動に対する治療薬として期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

- ① Cao X, Aimoto M, Fukumoto M, Nagasawa Y, Tanaka H, Takahara A. Influence of chronic volume overload-induced atrial remodeling on electrophysiological responses to cholinergic receptor stimulation in the isolated rat atria. *J Pharmacol Sci.* 2018; 136(2): 73-78. 査読有
doi: 10.1016/j.jphs.2017.12.009.
- ② Hagiwara M, Shibuta S, Takada K, Kambayashi R, Nakajo M, Aimoto M, Nagasawa Y, Takahara A. The anaesthetized rabbit with acute atrioventricular block provides a new model for detecting drug-induced Torsade de Pointes. *Br J Pharmacol.* 2017; 174(15): 2591-2605. 査読有
doi: 10.1111/bph.13870.
- ③ 小林 加寿子, 永澤 悦伸, 相本 恵美, 高原 章. ICH-S7B ガイドラインに準じた非臨床試験データに関する公開情報に基づいた抗ヒスタミン薬による薬物性 QT 延長症候群のリスク分析. *薬理と治療* 2017; 45(4): 571-585. 査読有
<http://www.pieronline.jp/content/article/0386-3603/45040/571>
- ④ Hagiwara M, Kambayashi R, Aimoto M, Nagasawa Y, Takahara A. In vivo analysis of torsadogenic potential of an antipsychotic drug paliperidone using the acute atrioventricular block rabbit as a proarrhythmia model. *J Pharmacol Sci.* 2016; 132(1): 48-54. 査読有
doi: 10.1016/j.jphs.2016.05.001.
- ⑤ Nakamura Y, Sasaki R, Cao X, Wada T, Hamaguchi S, Izumi-Nakaseko H, Ando K, Tanaka H, Takahara A, Sugiyama A. Intravenous anti-influenza drug oseltamivir will not induce torsade de pointes: Evidence from proarrhythmia model and action-potential assay. *J Pharmacol Sci.* 2016; 131(1): 72-75. 査読有
doi: 10.1016/j.jphs.2016.04.018.
- ⑥ Wada T, Ohara H, Nakamura Y, Yokoyama H, Cao X, Izumi-Nakaseko H, Ando K, Murakoshi N, Sato A, Aonuma K, Takahara A, Nakazato Y, Sugiyama A. Impacts of surgically performed renal denervation on the cardiovascular and electrophysiological variables in the chronic atrioventricular block dogs – comparison with those of

amiodarone treatment –. *Circ J.* 2016; 80(7): 1556-1563. 査読有
doi: 10.1253/circj.CJ-16-0198.

- ⑦ Chiba T, Kondo N, Takahara A. Influences of rapid pacing-induced electrical remodeling on pharmacological manipulation of the atrial refractoriness in rabbits. *J Pharmacol Sci.* 2016; 130(3): 170-176. 査読有
doi: 10.1016/j.jphs.2016.02.007.
- ⑧ Hamaguchi S, Tsuneoka Y, Tanaka A, Irie M, Tsuruta M, Nakayama T, Namekata I, Nada M, Aimoto M, Takahara A, Tanaka H. Manifestation of automaticity in the pulmonary-vein myocardium of rats with abdominal aorto-venocaval shunt. *J Pharmacol Sci.* 2015; 128(4): 212-215. 査読有
doi: 10.1016/j.jphs.2015.07.041.

[学会発表] (計 11 件)

- ① 相本 恵美, 永澤 悦伸, 高原 章. Sphingosine-1-phosphate receptor modulator fingolimod suppresses atrial fibrillation in rats with atrial enlargement caused by chronic volume overload. 第 82 回日本循環器学会学術集会, 2018 年
- ② 相本 恵美, 永澤 悦伸, 高原 章. Influence of chronic volume overload-induced atrial remodeling on electrophysiological responses to cholinergic receptor stimulation in the isolated rat atria. 第 82 回日本循環器学会学術集会, 2018 年
- ③ 菊池 梨奈, 相本 恵美, 曹 新, 永澤 悦伸, 高原 章. Aldosterone 負荷・動静脈瘻ラットにおける持続性心房細動の機序解析 – 鉍質コルチコイド受容体の関与 –. 第 61 回日本薬学会関東支部大会, 2017 年
- ④ 栗林 あや, 相本 恵美, 曹 新, 永澤 悦伸, 高原 章. キサンチンオキシダーゼ阻害薬 febuxostat による抗心房細動作用 – aldosterone 負荷・動静脈瘻ラットを用いた検討 –. 第 61 回日本薬学会関東支部大会, 2017 年
- ⑤ 小田原 一功, 相本 恵美, 永澤 悦伸, 高原 章. Aldosterone 慢性負荷で生じる心房細動の持続化における NFAT の関与 – 動静脈モデルラットを用いた検討 –. 第 136 回日本薬理学会関東部会, 2017 年
- ⑥ 相本 恵美, 永澤 悦伸, 高原 章. 新規心房細動モデルラットの心房細動の持続化における aldosterone の役割. 日本薬学会第 137 年会, 2017 年
- ⑦ 相本 恵美, 永澤 悦伸, 高原 章. Chronically administered aldosterone can promote stability of atrial fibrillation in the rat model of chronic volume overload. 第 81 回日本循環器学会学術集会, 2017 年

- ⑧ 相本 恵美, 永澤 悦伸, 高原 章. The influence of aldosterone on the inducibility of atrial fibrillation in rat abdominal aorto-venocaval shunt model. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会, 2016 年
- ⑨ 相本 恵美, 灘 みづき, 高原 章. Aldosterone is a strong biological mediator for induction of AF in rats with pathological condition of chronic volume overload. 第 80 回日本循環器学会学術集会, 2016 年
- ⑩ 相本 恵美, 八木 啓太, 江沢 亜耶, 高原 章. 慢性容量負荷による心房拡大ラットにおける心房細動誘発性の分析. 第 89 回日本薬理学会年会, 2016 年
- ⑪ 相本 恵美, 福本 真利江, 田中 光, 高原 章. 動静脈瘻による慢性容量負荷が carbachol で誘発される心房細動に与える影響. 第 133 回日本薬理学会関東部会, 2015 年

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://gyoseki.toho-u.ac.jp/thuhp/KgApp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高原 章 (TAKAHARA Akira)

東邦大学・薬学部・教授

研究者番号：80377481

(2) 研究分担者

相本 恵美 (AIMOTO Megumi)

東邦大学・薬学部・助教

研究者番号：20756358

(3) 連携研究者

該当なし

(4) 研究協力者

該当なし