

令和 5 年 5 月 9 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07304

研究課題名（和文）交感神経による有害作用の選択的遮断等による，安全な心疾患治療の確立についての検討

研究課題名（英文）The usefulness of an AC5 inhibitor metabolite in the treatment of arrhythmias.

研究代表者

藤田 孝之（Fujita, Takayuki）

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：40468202

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：交感神経系は身体の重要な機能を制御している一方、心筋細胞死や不整脈を引き起こし、心不全や不整脈の原因となる。後者の有害な作用を選択的に抑制する治療の実現のために、その有害作用を仲介している5型アデニル酸シクラーゼ（AC5）の阻害薬などの効果を検討した。今回の検討でAC5の阻害薬などは、心筋細胞のイオンチャネルの機能を制御しており、不整脈治療に有用である可能性が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在交感神経系の有害作用を抑制する薬剤としては、 $\alpha$ -アドレナリン受容体遮断薬（ $\alpha$ -遮断薬）が主に用いられている。 $\alpha$ -遮断薬は心疾患の予後の改善などに大変有用である一方、交感神経の生理的な作用にも大きく影響するため、心不全や不整脈の発症を促進してしまう副作用が大きな問題である。

今回検討した薬剤は、有害作用を選択的に抑制すると考えられ、実際に心機能への影響が少ないことが観察された。より安全に使用できる有用な治療薬となる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）： The sympathetic nervous system plays pivotal role in the regulation of circulatory system. However, on the other hand, sympathetic activation induces cardiac diseases including arrhythmias. To develop the treatment that selectively inhibit the harmful effect, we examined the usefulness of type 5 adenylyl cyclase (AC5) inhibitor.

In this study, we observed that the compound did not affect physiological cardiac function. In addition, we found that it regulates ion channel function. The AC5 inhibitor may be useful and safe treatment of arrhythmias.

研究分野：生理学

キーワード：循環器疾患 不整脈

## 1. 研究開始当初の背景

心疾患は日本人の主な死因の一つであり、生命予後や QOL を左右する重要な疾患である。現在その治療薬として中心的な役割を担っている薬剤の一つとして、交感神経シグナルの遮断薬である、 $\beta$ -アドレナリン受容体遮断薬（ $\beta$ -遮断薬）がある。しかし、本薬剤は心疾患の予後を改善する大変有用なものである一方、不用意に使用すると逆に心不全や不整脈の発症を促進してしまう副作用が大きな問題であり、その懸念により本薬剤の使用を断念せざるを得なくなることがしばしばある。心臓のポンプ機能や電気的活動は自律神経系（交感神経・副交感神経系）により密に制御されており、人体の活動に対応した全身循環を維持している。ところがこの交感神経刺激は心筋細胞死や不整脈の原因ともなる。その為  $\beta$ -遮断薬を代表とする、交感神経遮断薬が有用な治療薬として用いられている。しかしもともと生理機能調節に重要な役割を果たしている交感神経シグナルの遮断はその制御の不調を引き起こし、心臓ポンプ機能の低下や、心拍数の低下などの重大な副作用をひきおこす。

交感神経系が引き起こす作用のうち、有害な作用を選択的に仲介しているシグナル伝達系が明らかになれば、その点を標的にして遮断することで、有益な作用を残しつつ有害な作用を選択的に抑制することができ、副作用がなく安全な治療法が確立できると考えられる。

交感神経刺激により  $\beta$  アドレナリン受容体が活性化されると、アデニル酸シクラーゼ(AC)が活性化されて cAMP を産生し、細胞内 cAMP 濃度が上昇する。交感神経系の情報伝達においては、この cAMP が主なセカンドメッセンジャーである。AC にはサブタイプが存在するが、5 型 AC (AC5) の欠損マウスなどの検討から、AC5 などが有害作用を主に仲介していることが示唆されてきた。

不整脈治療薬は心機能への副作用（心拍数減少、心収縮能の抑制、催不整脈作用など）がしばしば問題となる。 $\beta$ -遮断薬を含め、現在使用されている薬剤の多くはこれらの副作用を有しているため、使用により逆に循環の状態を悪化させる可能性があり、使用に際しては注意が必要である。よって、より安全に使用できる薬剤の開発が望まれている。

## 2. 研究の目的

交感神経系が引き起こす作用のうち、心疾患発症を促進する有害な作用を選択的に仲介していると考えられる AC5 の阻害薬などについて、その不整脈治療における有用性を明らかにする。

不整脈の原因となる、心臓のイオンチャネル機能への作用を評価し、作用メカニズムを明らかにする。更に AC5 阻害薬などについて、多くの不整脈治療薬の問題点である心機能への副作用についても評価し、安全性を評価する。

## 3. 研究の方法

### (1) AC5 阻害薬などのイオンチャネル機能への影響

各種イオンチャネル分子を HEK 細胞に発現させ、パッチクランプ法等によりそれぞれのチャネルの機能の評価する。

### (2) AC5 阻害薬などの心筋細胞の活動電位への影響

心筋細胞を培養し、パッチクランプ法を用いて活動電位を記録する。AC5 阻害薬などによる活動電位の変化を評価し、本薬剤の心筋細胞の電気生理学的活動に及ぼす影響について評価する。

### (3) AC5 阻害薬などの心機能への影響

AC5 阻害薬などを麻酔下でモルモットに投与し、心機能の評価する。

## 4. 研究成果

### (1) AC5 阻害薬などのイオンチャネル機能への影響

AC5 阻害薬などのイオンチャネルへの作用を検討した。AC5 阻害薬などによる、心臓に発現

するイオンチャネル制御が明らかになった。

(2) AC5 阻害薬などの心筋細胞の活動電位への影響

AC5 阻害薬などによるイオンチャネル機能の変化が観察されたこと踏まえ、心筋細胞の活動電位波形への影響を培養心筋細胞において検討した。AC5 の阻害薬などにより、心筋細胞の活動電位持続時間を制御できることが示唆された。

(3) AC5 阻害薬などの心機能への影響

AC5 阻害薬などを麻酔下の実験動物に投与し、その際の心拍数、心腔内圧変化などを測定し、心機能への影響を評価した。AC5 阻害薬などは、これらに対する抑制作用が極めて小さいことが明らかになった。

AC5 阻害薬などは、心臓のイオンチャネル機能を制御することが明らかとなった。本作用を介して心筋細胞の活動電位の持続時間を制御できる可能性が示唆された。

活動電位持続時間の異常は QT 延長症候群をはじめ、临床上重要な様々な不整脈の原因となる。遺伝子異常を背景とした先天的な QT 延長症候群は、若年者の突然死の原因として重要である。また二次性の QT 延長症候群は、薬剤誘発性、電解質異常によるものなどがあり、临床上しばしば問題となる。本研究により AC5 阻害薬などは、不整脈の治療・予防に有用であることが示唆された。また心機能への影響が少ないことから、より安全な治療方法となりうると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------