

平成22年 5月 7日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2008～2009  
 課題番号：20790206  
 研究課題名（和文）抗不整脈薬評価用ヒト心房モデルの開発による新しい抗心房細動薬像の研究  
 研究課題名（英文）Development of mathematical model of a Human atrial myocyte to evaluate new antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation  
 研究代表者  
 村上 慎吾（MURAKAMI SHINGO）  
 大阪大学・医学系研究科・助教  
 研究者番号：40437314

研究成果の概要（和文）：本研究では抗不整脈薬評価用ヒト心房モデルの開発を行った。心房筋細胞の電気的特性は動物ごとに大きく異なるが、ヒト心房細胞モデルの使用によりヒトに特化した検証が可能になった。ヒト心房筋細胞は一般に入手困難であるが、今回開発する予定のモデルを使用することで、薬物開発という観点から、まだ存在していない仮想的な薬物プロファイルの効果を確認できるようになり、今後の薬物研究開発の効率改善が期待される。

研究成果の概要（英文） In this study, I have developed a mathematical model of a Human atrial myocyte. Since characteristics of atrial myocyte differ among animals, the developed model allows us to evaluate effects of antiarrhythmic drug specifically for human. Although human atrial myocytes are difficult to obtain for experiments, by using the developed model, we can examine effects of virtual drug profiles in human atrial myocytes. The developed model may improve efficiency of drug development.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬理学一般

キーワード：心臓、不整脈、抗不整脈、心房細動

## 1. 研究開始当初の背景

## ・心房細動の再発予防の重要性

心房細動とは、心房が不規則・高頻度に興奮する持続性の頻拍性不整脈である。心房細動が発生すると、心房内に血栓が生じ、重度の脳梗塞を引き起こす。心房細動は加齢と

ともに発生頻度が上昇し、高齢者の脳梗塞の原因の約 1/3 を占める。そのため、我が国のような高齢化社会において重点的な対策を要する疾患である。

## ・心房細動の薬物療法の副作用

既存の抗心房細動薬はその副作用のため、

使用に制限を受けている。ClassIII薬に分類されるアミオダロンは心房細動治療薬として有効であるが、この薬物は肺線維症などの重篤な副作用を高頻度で起こすことが知られている。近年心房細動の治療のためにFDA(Food and Drug Administration)から認可を受けた ClassIII薬であるドフェチリドは、致死性の心室不整脈である *torsades de pointas* を起こす。長い間使われてきた Naチャンネルブロッカーである ClassI薬は、CAST(Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)により、意図に反し長期投与が患者の生存率を下げるという結果が示されている。心房細動の治療手法の一つとして、重大な副作用を持たない抗心房細動薬が必要とされている。

#### ・心房細動とその薬物治療のメカニズム

心房細動は複数の機能的リエントリーが、無秩序に存在することによって維持される。抗不整脈薬による作用は、イオンチャンネルに対する薬物効果により、心筋興奮の不応期を延長し、リエントリを除去する戦略に沿って行われる。

心房細動が一度発症すると、電気的リモデリングと呼ばれる心房筋細胞の電気生理的特性の変化が生じ不応期が短縮し、さらに心房細動が起き易くなる。そのため、何も処置をされなければ、一年以内の再発の確率は3割に達し、脳梗塞の主要な原因となるので、心房細動再発予防は重要である。心房細動再発を防ぐため、抗不整脈薬の継続投与が行われる。しかし、心房細動により心房筋細胞の電気的リモデリング（電気的特性の変化）が生じ、心房細動が再発し易くなるに伴い、心房筋細胞への薬物効果も変化する。イオンチャンネルの特性の変化によって、同じ薬物が心房細動前とは違った効果を心房細動再発防止に対して持つ可能性を考慮する必要がある。

さらに、ヒト心房筋細胞の活動電位の特性は他の動物と大きく異なる。イオンチャンネルの特性の違いにより、ヒトの活動電位長は他の動物より短く、実験的、臨床的にも薬物に対する反応が異なることが知られている。しかし、その必要性に反して薬物効果の検証に必要なヒト心房筋細胞のサンプルは入手が困難である。

## 2. 研究の目的

上記のような状況と問題点を克服するために、本研究では抗不整脈薬評価用ヒト心房モデルの開発を提案した。動物ごとに異なる心房筋細胞の電気的特性に関しても、ヒト心房細胞モデルの使用により、ヒトに特化した検証が可能になる。非常に入手困難な（特に

心房細動後の電気的リモデリングが起きた）ヒト心房筋細胞も、モデルなら計算機上で無制限に使用することが可能である。さらに、まだ存在していない仮想的な薬物プロファイルの効果を確認できる。本研究で提案する抗不整脈薬評価用ヒト心房モデルにより、薬物研究開発の効率改善が予測される。

## 3. 研究の方法

本研究は、文献調査、モデル構築、プログラミング、計算機上での検証、などで構成され、当初、イオンチャンネルのモデリング、ヒト心房細胞モデルの構築を目指した。

本研究では、本研究グループが予備研究で用いた Courtemanche らのモデルを改良した。Courtemanche らのモデルは現在デファクトスタンダードモデルである。このモデルに含まれているイオンチャンネルは Courtemanche の論文が出された当時の情報に基づいているが、この論文が発表されて以来ヒト心房筋より各種イオンチャンネルの特性計測が行われたが、モデルの改良は行われていない。そのため、Courtemanche らのモデルは多数の問題点がある。そして、構築をしたイオンチャンネルのモデルを用い、単一のヒト心房筋細胞モデルの構築を行った。実験結果の再現の正確さを維持するため、実験では未知のパラメーターを中心にチューニングを行った後、実験で分かっている特性（波形長等）と比較することで動作確認を行い、心房細動に有効な薬物の予測を行った。

## 4. 研究成果

ヒト心房細胞に存在する各イオンチャンネルのモデル製作、単一ヒト心房細胞モデルの構築を行うために、新規の各イオンチャンネルのモデル製作や単一ヒト心房細胞モデルの改良を行った。

本研究では特に、構成要素であるイオンチャンネルの、特に今までモデル化されていなかった TRPチャンネルに着目して行った。近年の心臓での役割に注目されながらモデル化が行われていない TRP6チャンネルのモデルも発現系での実験結果を元にモデル化を行った(図1)。さらに、別の TRPチャンネルである TRPM4チャンネルはヒト心室では電流量が少ないが心房ではカルシウム依存的に電流を流すことが知られている。そのため、検討を行ったところ、TRPM4チャンネル阻害剤は心室での副作用が少ないと期待されることが分かった。

前項で述べた TRPM4チャンネルをヒト心房筋細胞モデルに取り込むことで考察を行った(図2、緑)。その結果、イオンチャンネルを流れる電流に関しては正確にシミュレーション

ンできていたが、カルシウム依存性電流であるために、ヒト心房筋細胞モデルのカルシウム動態がより正確である必要性がわかった。

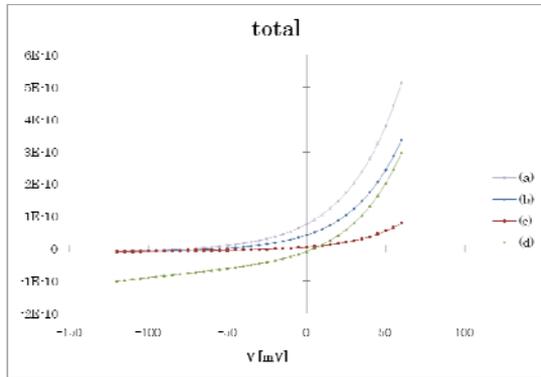


図 1

そこで、カフェインを用いた TRPM4 のカルシウム依存性の実験の再現をモデルが定量的に行うことができるのを確認し、モデルの正確さを確認した。さらに生理的条件下で TRPM4 が DAD (遅延後脱分極) のような不整脈のトリガーとなる現象を引き起こすことをモデルにより確認をした。これらの研究により、TRPM4 チャンネルの選択的阻害剤が心房細動に特化した抗不整脈薬として、非常に高い可能性を持っていることが示唆された。

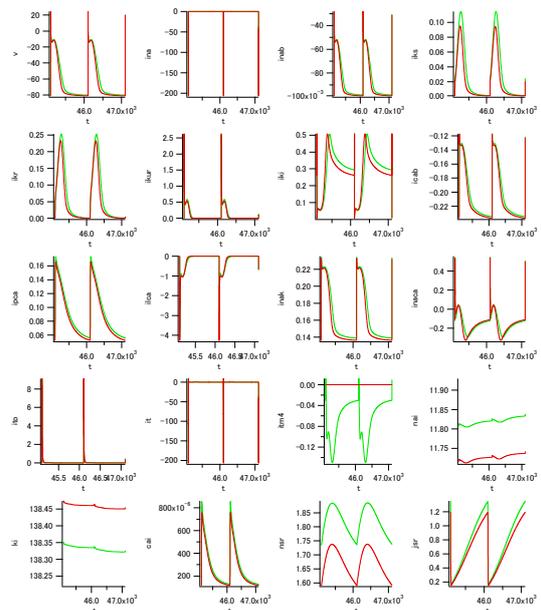


図 2

## 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 7 件)

- ① Hiroshi Hibino, Atsushi Inanobe, Kazuharu Furutani, Shingo Murakami, Ian Findlay, Yoshihisa Kurachi. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function

and physiological roles *Physiological review*, 査読有, 90, 291-366, 2010.

- ② 村上慎吾, 辻前賢司, 鈴木慎悟, 倉智嘉久 ヒト心房活動電位モデルを用いた各種  $I_{Kr}$  遮断薬と  $I_{Kur}$  遮断薬による活動電位延長作用の検討 *心電図*, 査読有, 29, 126-132, 2009.
- ③ 原口亮, 芦原貴司, 藤堂貴弘, 難波経豊, 村上慎吾, 倉智嘉久, 中沢一雄 3次元心室壁モデルにおけるスパイラルリエントリーの in silico フィラメント動態解析～致命的不整脈防御機構としての心室較差の電気生理学的意義～ *生体医工学*, 査読有, 46(6), 660-666, 2008.
- ④ Atsushi Inanobe, Narutoshi Kamiya, Shingo Murakami, Yoshifumi Fukunishi, Haruki Nakamura and Yoshihisa Kurachi. In Silico Prediction of the Chemical Block of Human Ether-a-Go-Go-Related Gene (hERG)  $K^+$  Current. *J Physiol Sci*, 査読有, 58, 459-470, 2008.
- ⑤ Toshihiro Kawazu, Shingo Murakami, Satomi Adachi-Akahane, Ian Findlay, Rachid Ait-Haddou, Yoshihisa Kurachi, Taishin Nomura. Microstructure-based monte carlo simulation of  $Ca^{2+}$  dynamis evoking cardiac culcium channel inactivation. *J Physiol Sci*, 査読有, 58, 471-480, 2008.
- ⑥ Ian Findlay, Shingo Suzuki, Shingo Murakami, Yoshihisa Kurachi. Physiological modulation of voltage-dependent inactivation in the cardiac muscle L-type calcium channel: a modelling study. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 査読有, 96, 482-498, 2008.
- ⑦ Kenji Tsujimae, Shingo Murakami, Yoshihisa Kurachi. In silico study on the effects of  $I_{Kur}$  block kinetics on prolongation of human action potential after atrial fibrillation-induced electrical-remodeling. *AJP - Heart and Circulatory Physiology*, 査読有, 294 (2), H793-800, 2008.

[学会発表] (計 8 件)

- ① Shingo Murakami, Shingo Suzuki, Kunichika Tsumoto, Yoshihisa Kurachi Arrhythmopredictor: A web-based simulation database system for prediction of drug induced arrhythmia. 第 26 回国際心臓研究学会 (ISHR) 日本部会 2009/12/4
- ② 村上 慎吾, 鈴木 慎悟, 津元 国親, 上島 豊, 野村 泰伸, 倉智 嘉久. 2

変数表示法による薬物誘発不整脈発生危険度の予測システムの開発. 生体医工学シンポジウム 2009. 2009/9/18

- ③ Murakami S., Suzuki S. Findlay I. Kurachi Y. Cardiac excitation and neural control The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences 2009/7/28
- ④ 村上 慎吾, 鈴木 慎悟, 津元 国親, 上島 豊, 野村 泰伸, 倉智 嘉久. 薬物誘発不整脈発生危険度の予測システム Arrhythmopredictor. 第 26 回日本心電学会学術集会. 2009/7/2
- ⑤ 村上慎吾, 鈴木慎悟, 津元国親, 上島 豊, 野村泰伸, 倉智嘉久. 薬物誘発不整脈発生危険度の予測システム Arrhythmopredictor の開発 第 48 回日本生体医工学会大会 2009/4/25
- ⑥ 村上慎吾, 辻前賢司, 倉智嘉久 ヒト心房細胞モデルによる IKur 阻害剤の活動電位延長作用の検討. The effects of IKur block kinetics on prolongation of human action potential duration. 第 82 回日本薬理学会年会 2009/3/16
- ⑦ 村上慎吾 ヒト心房活動電位モデルを用いた各種 IKr 阻害剤と IKur 阻害剤による活動電位延長作用の検討 第 25 回日本心電学会学術集会 2008/11/2
- ⑧ 辻前賢司, 鈴木慎悟, 村上慎吾, 倉智嘉久 ヒト心房活動電位数学モデルを用いた, 各種 IKr 阻害剤による活動電位延長作用の刺激頻度依存性の検討 第 113 回日本薬理学会近畿部会 2008/6/20

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

村上 慎吾 (MURAKAMI SHINGO)  
大阪大学・医学系研究科・助教  
研究者番号：40437314

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：