

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 6 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590811

研究課題名（和文）心臓型アデニル酸シクラーゼを標的にする高齢化社会にむけた新しい心不全治療

研究課題名（英文）Heart failure rescued by an anti-viral drug which inhibits cardiac adenylyl cyclase for aging society

研究代表者

常松 尚志（TAKASHI TSUNEMATSU）

横浜市立大学・医学研究科・客員准教授

研究者番号：70347300

研究成果の概要（和文）：

本研究は心臓型アデニル酸シクラーゼ抑制薬を心不全ならびに不整脈治療薬として開発する。マウス心不全ならびに不整脈モデルを作成し、ビダラビンが心不全ならびに不整脈治療薬として有用である基礎薬理データを得た。また水溶性であり、ビダラビンと同等の作用を有する新規薬剤を開発した（H22-23）。

平成24年度には横浜市立大学附属病院心臓血管外科で術後心房細動症例を対象にして、ビダラビンの抗不整脈薬としての有用性を確認した（H24）。

研究成果の概要（英文）：

The aim of this study is to develop a cardiac adenylyl cyclase inhibitor as a drug for the treatment of heart failure and arrhythmia.

We have demonstrated that a pharmacological inhibitor of AC5, Vidarabine, and a newly developed and water-soluble vidarabine prodrug ameliorates the development of heart failure and arrhythmia (H22-23).

We also confirmed the effectiveness of vidarabine on atrial fibrillation after cardiac surgery in humans in Yokohama City University Hospital with the collaboration of cardiac surgery group (H24).

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：循環器内科学

キーワード：シグナル伝達、循環器・高血圧、サイクリック AMP、心不全

1. 研究開始当初の背景

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、細胞内サイクリックAMP(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（5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5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5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

られてきた抗ヘルペス薬（ビダラビン）に心臓型サブタイプの選択的抑制効果があり、心機能保護を有する結果がin vitroで得られた（J Biol Chem 2004）。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。しかしながらビダラビンは脂溶性である。したがって心不全治療薬として用いる場合は投与期間が抗ヘルペス薬に比較して長期投与になるための中枢移行性と投与時の容量負荷が懸念される。

2. 研究の目的

ビダラビンの心不全ならびに不整脈治療薬としての有用性について、マウス心不全ならびに不整脈モデルを用いて検討する（平成22-23年度）。また有機化学の専門家であるニュージャージー医科大学の岩坪耕策ならびに横浜国立大学工学部物質工学科（井上・星野研究室）と医工連携を行い、水溶性でかつビダラビンと同等の5型サブタイプの選択的抑制剤の合成を行う（平成22年度）。

新規化合物に関して、ビダラビンと同等の心臓型サブタイプ抑制効果を有するかについて、in vitro実験（膜ACアッセイ）ならびにin vivo実験（マウス心不全ならびに不整脈モデル）を行い検討する（平成23年度）。

以上の動物モデルをもちいた解析から、ビダラビンの心不全ならびに不整脈治療薬としての有用性が確認されたなら、横浜市立大学病院にて医師主導型臨床治験を開始する。また新規化合物について、動物実験の結果心不全ならびに不整脈治療薬としての有用性が確認されたなら、中枢移行性ならびに副作用（肝機能障害、腎機能障害）について検討する（平成24年度）。

3. 研究の方法

（1）マウス心不全モデル

心臓型サブタイプ抑制薬ならびにベータ遮断薬（メトプロロール）の心不全治療における有効性について心不全マウスモデルを用いて実証する。

①慢性カテコラミン刺激心不全モデル

②心筋梗塞心不全モデル

生理学実験（心エコー）、病理学実験（TUNEL染色、Masson-trichrome 実験）、分子生物学・生化学実験（アポトーシスシグナルの評価）をおこない検討する。

(2) マウス不整脈モデル

心臓型サブタイプ抑制薬ならびにメトプロロールの心不全治療における有効性について心不全マウスモデルを用いて実証する。

①心房頻回刺激心房細動モデル

②Calsequestrin2 ノックアウトマウス

心房細動持続時間ならびに心室性不整脈発症回数を検討する。

(3) 新規化合物の *in vitro* 実験

①アデニル酸シクラーゼアッセイ

心筋組織膜タンパク内のAC活性に対する抑制効果を、野生型マウス(WT)ならびにAC5欠損マウス(AC5K0)の心臓から抽出した膜分画を用いて検討した。

②cAMP accumulation assay

ラット胎児培養心筋細胞をフォルスコリン刺激して細胞内に蓄積したcAMPレベルに対する低下効果について検討した。

(4) 医師主導型臨床治験

平成 23 年度には横浜市立大学付属病院倫理委員会にて臨床治験が承認 (B110512007) され、平成 24 年度は横浜市大病院心臓血管外科で術後心房細動症例に対して、ビダラビンの抗不整脈効果について医師主導型臨床治験が開始された。

4. 研究成果

(1) Vidarabine の心不全ならびに不整脈治

療薬としての有用性を検討したところ Vidarabine はベータ遮断薬であるメトプロロールと同程度に心不全ならびに不整脈治療薬としての有用性が確認された。

(2) 新規化合物の AC5 選択的抑制効果ならびに心不全進展ならびに不整脈発症抑制効果はビダラビンと同程度であった。なおこれらの治療効果が確認される投与量では肝機能ならびに腎機能障害は確認されなかった。またストレキニーネ投与実験(投与開始-痙攣-死亡までの時間)はビダラビンに比較して有意に短縮されており、中枢移行性はビダラビンに比較して有意に低いことが示唆された。

(3) 平成 24 年度に横浜市大病院心臓血管外科で術後心房細動症例に対して、ビダラビンの抗不整脈効果は 12 症例中 8 例で有効性が確認された。

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 2 件)

1. Bai Y, Tsunematsu T, Jiao Q, Ohnuki Y, Mototani Y, Shiozawa K, Jin M, Cai W, Jin HL, Fujita T, Ichikawa Y, Suita K, Kurotani R, Yokoyama U, Sato M, Iwatsubo K, Ishikawa Y, Okumura S (2012) Pharmacological stimulation of type 5 adenylyl cyclase stabilizes heart rate under both microgravity and hypergravity induced by parabolic flight.

J Pharmacol Sci 119:381-189. (査読有)

2. Iwatsubo K, Bravo C, Uechi M, Baljinnyam E, Nakamura T, Uemura S, Lai L, Gao S, Yan L, Zhao X, Park M, Qiu H, Okumura S, Iwatsubo M, Vatner SF, Vatner DE (2012) 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-H2628. (査読有)

[学会発表] (計 3 件)

1. Satoshi Okumura, Meihua Jing, Yoshiki Ohnuki, Iyuki Namekata, Reiko Kurotani, Takayuki Fujita, Hui-Ling Jin, Wengian Cai, Yunzhe Bai, Kenji Suita, Takashi Tsunematsu et al.

Disruption of Epac1 decreases phosphorylation of phospholamban and protects the heart against stress
American Heart Association Scientific Scission 2012 Los Angeles, California, USA
November 6 2012

2. Satoshi Okumura, Meihua Jin, Fumika Kawamata, Hui-Ling Jin, Wenqian Cai, Yunzhe Bai, Kenji Suita, Yuko Hidaka, Takashi Tsunematsu, Yoshihiro Ishikawa

Epac activation protects heart from interleukin-6-induced cardiac dysfunction by inhibiting STAT/iNOS signaling
American Heart Association Scientific Sessions 2011
Orlando in USA
November 14 2011

3. 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
横浜パシフィコ (神奈川県)

2011 年 8 月 3 日

[産業財産権]
○出願状況 (計 4 件)

1. 名称: ビダラビンによる心房細動治療
発明者: 石川義弘、奥村敏、吹田憲治
権利者: 横浜市立大学
種類: PCT 国際出願
番号: PCT/JP2012/069540
出願年月日: 2012 年 8 月 1 日
国内外の別: 国外
2. 名称: アデニル酸シクラーゼの活性調節剤
発明者: 石川義弘、奥村敏、星野雄二郎、井上誠一
権利者: 横浜市立大学、横浜国立大学
種類: 国内特許
番号: PCT/JP2011/074098
出願年月日: 2011 年 10 月 20 日
国内外の別: 国外
3. 名称: ビダラビンによる心房細動治療
発明者: 石川義弘、奥村敏、吹田憲治
権利者: 横浜市立大学
種類: 国内特許
番号: 特願 2011-222421
出願年月日: 2011 年 10 月 7 日
国内外の別: 国外
4. 名称: アデニル酸シクラーゼの活性調節剤
発明者: 石川義弘、奥村敏、星野雄二郎、井上誠一
権利者: 横浜市立大学、横浜国立大学
種類: 国内特許
番号: 特願 2010-240301
出願年月日: 2010 年 10 月 27 日
国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]
横浜市立大学 循環制御医学
<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~seiril/>

6. 研究組織
(1) 研究代表者
常松 尚志 (TSUNEMATSU TAKASHI)
横浜市立大学・医学研究科・客員准教授
研究者番号: 70347300

(2)研究分担者

奥村 敏 (OKUMURA SATOSHI)

鶴見大学・歯学部・教授

研究者番号：60233475

黒谷 玲子 (KUROTANI REIKO)

山形大学・大学院理工学研究科・助教

研究者番号：00453043

(3)連携研究者

岩坪 耕策 (IWATSUBO KOSAKU)

横浜市立大学・医学研究科・客員准教授

研究者番号：90363796