

5型アデニル酸シクラーゼ刺激薬は微小重力下での自律神経調節障

害の治療薬になりうるか？

横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学

奥村 敏、白 云哲、黒谷玲子、佐藤元彦、南沢 享、石川義弘

Type 5 adenylyl cyclase stimulator might be useful for the treatment of autonomic dysfunction after spaceflight ?

Satoshi Okumura, Yunzhe Bai, Reiko Kurotani, Motohiko Sato, Susumu Minamisawa,

Yoshihiro Ishikawa

Cardiovascular Research Institute, Yokohama City University Graduate School of Medicine

Abstract:

We have demonstrated that type 5 adenylyl cyclase (AC5), a major cardiac AC isoform, plays a major role in determining the magnitude of cardiac response to autonomic regulation under microgravity using transgenic mouse models with either disrupted or overexpressed AC5 in the heart (Space Utiliz Res 23, 267-268, 2007). To test the hypothesis that specific AC5 stimulator (NKH477) may be useful for the treatment of autonomic dysfunction after spaceflight, we implanted osmotic mini-pump (1mg/kg/day) in wild-type mice and analyzed heart rate variability during parabolic flight. The standard deviation of normal R-R intervals, a marker of total autonomic variability, was increased under microgravity in each group. However, the magnitude of the increase was much smaller in NKH477 group. We also examined the ratio between low frequency (LF) and high frequency (HF), a marker of sympathetic activity, and normalized HF, a marker of parasympathetic activity, and found that these parameters in NKH477 group were similar to those in cardiac-specific AC5 overexpression mice we have previously examined. These results indicate that NKH477 could be able to stabilize the changes in autonomic indexes in response to microgravity, suggesting that it may be a useful for the treatment of autonomic dysfunction after spaceflight.

微小重力下での自律神経調節障害と5型アデニル酸シクラーゼ

我々は微小重力下における自律神経の機能障害は神経中枢の異常ではなく、心臓における自律神経の反応変化との仮説をたて、その検証を行うため心臓における自律神経反応性が変化した動物モデル（心臓型（5型）アデニル酸シクラーゼ欠損ないし過大発現マウス）を用いてパラボリック飛行中の心電図をテレメトリーを用いて記録し、微小重力下における時間領域計測（SDNN; SD of all normal R-R intervals）ならびにパワースペクトラム改析（Low frequency (LF), High frequency

(HF)) を行った。その結果、微小重力下における自律神経機能に同酵素が重要な働きをなし、その活性調節によって自律神経機能異常が改善できる可能性を強く示唆していることが明らかになった（Space Utiliz Res 23, 267-268, 2007）。

5型アデニル酸シクラーゼ特異的的刺激薬

パラボリック飛行による微小重力下で自律神経活動の安定化に寄与することが明らかになった5型アデニル酸シクラーゼ（AC5）の選択的刺激作用を有するフォルスコリン誘導体〔NKH477; 商品名アデール〕は、我々が開発しすでに循環器領域（とりわけ心不全）に

において臨床応用が承認されており、ヒト使用における安全性が確認されている (J Mol Cell Cardiol 30, 97-108, 1998)。したがって本薬剤が微小重力下での自律神経調節障害の有用な治療薬としての可能性が証明されればヒトへの投与も可能であると考えられる。今回我々は「NKH477 が宇宙飛行後の自律神経調節障害に有用な治療薬になる」という仮説をたて以下の実験を行った。

実験方法

あらかじめテレメトリーを装着した正常型マウスに、パラボリック飛行 16 時間前から NKH477 を Osmotic mini-pump (Alzet 2001) を用いて投与 (1mg/kg/day) を開始した。対照群には注射用蒸留水を同様の方法で投与を開始した。パラボリック飛行中マウスは自由に行動可能なケージに入れて心電図記録を行った。パラボリック飛行終了後に心電図解析ソフト (Chart v5 ; AD instrument) を使用して時間領域計測 (SDNN) ならびにパワースペクトラム解析 (LF, HF) を行った。

結果

1) SDNN : 自律神経活動性の指標である SDNN は微小重力下 (0.03G) では、正常重力下 (1G)

に比べていずれのマウスも増加傾向を示したが、その程度は NKH477 非投与群のほうが投与群に比べて有意に亢進していた。

2) LF/HF : 交感神経活動性の指標である LF/HF は微小重力下では NKH477 投与群、非投与群のいずれも、正常重力状態に比べて同程度に有意に低下傾向を示した。

3) normalized HF : 副交感神経活動性の指標である normalized HF は微小重力下では NKH477 投与群、非投与群のいずれも、正常重力状態に比べて増加傾向を示したが、その程度は NKH477 投与群のほうが非投与群に比べて有意に亢進していた。

なお NKH 投与マウスのパワースペクトラム解析の結果は AC5 過剰発現マウスの結果と同様の傾向を示していた (Space Utilize Res 23, 267-268, 2007)。

考察

本研究から AC5 の特異的な刺激薬である NKH477 は微小重力下の交感神経制御を安定化させることが明らかになった。以上の実験結果から本薬剤は宇宙飛行後に高頻度に出現する自律神経調節障害の有用な治療薬になりうる可能性が強く示唆された。

図 : AC5 欠損 (AC5KO), 過剰発現 (AC5TG)、正常 (WT), NKH477 投与マウスの SDNN の比較 *P<0.05, n=5-9
Pre: 正常重力状態 (1G)、Micro: 微小重力状態 (0.03 G)

SDNN

