高血圧治療薬の開発における テレメトリー法の活用

西尾 将史

要約：テレメトリーシステムは開発から約 20 年が経っており、その優れた機能と利便性から世界中の研究機関に広く普及している。特に安全性薬理の分野では心循環機能に対する毒性試験に用いられており、現代の創薬において必要不可欠な試験ツールとなっている。血圧測定という観点では従来法では測定が困難であったマウスのような小動物からイヌ、サルのような大動物まで幅広い動物に適用可能という利点がある。一方、高血圧治療薬の分野には既に作用機序の異なる優れた薬剤が複数上市されているが、治療抵抗性高血圧症、夜間高血圧症などでは既存薬で十分な降圧目標が達成できないこと（アンメットニーズ）が明らかになりつつある。遺伝子組換え技術の進歩により種々の遺伝子改変マウスが作成されている中、表現型として高血圧を呈するマウスがテレメトリー法により明らかにされている。これらの中には新たな高血圧モデル動物として期待される動物もあり、今後、アンメットニーズを対象とした創薬においてテレメトリー法と遺伝子改変動物の組み合わせが極めて重要なツールになると期待されている。

1. テレメトリー法と創薬

分子生物学の進歩やハイスループットスクリーニングに関わる技術の飛躍的な進歩などが創薬システムを大きく変えたことはここで改めて述べるまでもないが、それらと比較して地味ではあるが動物試験に関わる創薬技術の進歩も多岐にわたり飛躍的な進歩を遂げている。その代表格にテレメトリー技術が挙げられる。

また、医薬品の安全性に関わる基準は年々高まっており、種々の評価技術が今日の医薬品の研究開発を支えている。そのような中、テレメトリー法は循環動態における安全性評価において中心的役割を果たしてお

り、薬物の心循環機能に与える微細な影響の検出を可能にしている。このことは昨今承認された薬物の申請資料を見れば一目瞭然であり、前臨床の安全性試験のデータにはテレメトリー法を活用したデータが多く見受けられる。

さらにテレメトリー送信機の改良、発展により血圧、心拍数、生体電位 (ECG, EMG, EEG, EOG)、呼吸数、体温、活動量などが1つの送信機で取得可能になっている。これにより複数のパラメータが同一個体で同時に計測可能となり、各パラメータ間の因果関係が明確に解析可能になり評価の質、精度が飛躍的に向上した。現在では薬効薬理試験、毒性試験の両面で用いられ、現代の創薬において必要不可欠なツールとなっている。本稿は高血圧治療薬の新薬開発におけるテレメトリー法の活用とその可能性に焦点を当てて進めたい。

2. 循環領域におけるテレメトリー法の応用性

高血圧治療薬は 24 時間にわたる血圧管理の重要性から十分な作用持続が求められており、薬効評価においては長時間にわたる継続的な血圧モニタリングが必要である。血圧測定法には種々の方法があるが、大きく間接法と直接法に分けられ、試験目的に合わせて適した測定法が用いられている。それぞれの代表として最も繁用されている測定法のテールカフ法とテレメトリー法の特徴を表 1 にまとめた。

1) 間接法

Tail Cuff 法

動物を加温してホルダー（筒）に入れて測定するため、試験にあたっては動物の十分な馴化が必要である。しかし、測定時に加温や拘束のストレスが加わることやヒトが触れることに変わりはなく、動物に与えるス

キーワード：テレメトリー、降圧薬

田辺三菱製薬株式会社 薬理第二研究所 第二部（〒335-8505 埼玉県戸田市川岸 2-2-50）

E-mail: nishio.masashi@mv.mt-pharma.co.jp 原稿受領日：2010 年 5 月 17 日、依頼原稿

Title: Telemetric monitoring of cardiovascular function in drug discovery. Author: Masashi Nishio

表1 血圧測定におけるテールカフ法とテレメトリー法の比較

	利点	欠点
テールカフ法	<ul style="list-style-type: none"> ・多数の個体の血圧測定が可能（スクリーニングに適している） ・設備投資・ランニングコストが安価 ・長期間にわたり繰り返し血圧の測定が可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・加温、拘束によるストレスの影響に注意が必要 ・拡張期血圧、脈圧の測定が不可能 ・大動物や血圧の日内変動が激しいマウスの血圧測定が困難 ・日内リズムや微細な血圧変化の検出、解析が困難
テレメトリー法	<ul style="list-style-type: none"> ・ストレスによる影響がない（無加温、無拘束で測定可能） ・長期間の連続測定が可能（日内リズムを加味した血圧変動の解析が可能） ・拡張期血圧、脈圧の測定が可能 ・食事や薬物による影響、遺伝子変異による血圧・心拍数の微細な変化の検出が可能 ・マウスからサルまで種々の動物に応用が可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・設備投資・ランニングコストが高価 ・オペによる影響を除くため術後1カ月ほど測定ができない ・幼若ラットやマウスでは送信機の埋め込みに関する技術習得が必要 ・多数の動物を対象とするスクリーニングなどには不向き

ストレスの影響を完全に取り除くことは不可能である。そのため加温やストレスの影響を受けやすい動物では、薬物誘発の血圧・心拍数変動を詳細に解析することはできない。また、測定方法は測定ごとにボタンを押すというクラシカルな方法であり、データ取得における人為的要因を完全に取り除くことが難しく、信頼性保証が求められる試験には不向きである。近年、加温によるストレスの軽減を目的に無加温型のテールカフ装置が開発された。非常に優れた機器であるが、筆者の使用経験上ある種の遺伝子改変マウスの血圧測定が困難であり、加温型テールカフ装置であるソフトロンを使用することで初めて安定した血圧の測定が可能となった。よって使用目的や動物との相性により測定機器を使い分ける必要があると考えられる。また、イヌやサルのような大型動物を用いて安定したデータを取得することは困難であるため、測定可能な動物種はげっ歯類が中心となる。

しかし、設備投資、ランニングコストといった費用面や多数の動物を対象とした血圧測定には優れた方法であり、スクリーニングには必要不可欠な測定手法である。

2) 直接法

①麻酔法

循環領域における薬物開発の歴史は古く、麻酔下でラットやイヌを用いて心循環に関する生理学的な知見が集積され薬物開発の礎が築かれてきた。しかし、本法は血管平滑筋弛緩薬などで誘発される血圧変化の検出には適しているものの、麻酔状態であるためベースの血圧そのものが低くなっており、薬物による降圧作用を正確に評価することは困難である。また、貴重なモデル動物を再利用することが出来ないという欠点もある。

②シーベル法

動物がシーベルで繋がれているため自由行動下のデ

ータとは言い難い。また挿入されているカニューレの先端が血液凝固により詰まらないように日に1度フラッシングする操作が必要である。また、常にカテーテルが外部に出ている状態のため、感染に注意を払う必要がある。テレメトリーシステムが普及した現在では長期間の血圧測定を主目的に使われる機会はほぼなくなった。

③テレメトリー法

<利点>

テレメトリー法は覚醒かつ無拘束の状態でも長期間にわたって血圧の測定が可能であり、データはコンピュータによる自動的取得のためデータ取得における人為的要素が皆無である(1)。従ってデータの質や信頼性が非常に高く、信頼性保証が求められる試験において必要不可欠な試験ツールとなっている。開発当時はコンピュータの性能がまだ低く解析作業に膨大な時間を要したが、近年はコンピュータの性能が飛躍的に進歩したことから解析作業にほとんど時間を要さない。

また動物の適用範囲は極めて広く、マウスのような小型動物からイヌ、サルなどの大型動物まで応用が可能である。モデル動物は送信機のバッテリーが有効な限り繰り返し使用可能なため、同一個体で複数の薬効評価が可能となる。送信機を動物に埋め込んでしまえば、実験者の作業は薬物の投与とデータ解析のみであるため作業量も少なく、他の試験法と比較して極めて効率的である。

<欠点>

送信機のバッテリーには寿命があるため、バッテリーが切れた時がその動物モデルの使用期限となる。この欠点を解決すべく、バッテリーが充電可能な送信機や交換可能な送信機が開発されているが、動物にジャケットの着用が必要であったり、送信機のサイズが大きく適用可能な動物種が限られるといった課題が残っている。また特にマウスでは送信機の埋め込み手術に

繊細な技術を要するため、技術習得が導入時における大きな課題であり、安定したモデル作成ができるようになるには時間を要する。また術後の動物ケアも必要不可欠であり、これを怠ると安定したデータが得られるのに時間を要したり、データが不安定になり試験の質の低下に繋がる。

もうひとつの大きな欠点はコストである。導入時の設備投資も高額であるが、送信機の費用も高価で大きな負担となる。これは現行のテレメトリーシステムの大半がDSI社のほぼ独占状態にあることが一因と考えられる。シェアは小さいながら他社製のものも存在するが、ここに日本企業がないことはなんとも寂しい気がする。テレメトリーシステムに限らず筆者が携わってきた研究分野の機器・技術類全般に言えることだが、それらの開発起源はほとんどが海外企業である。欧米では製薬企業と連携して必要な技術や機器の開発が積極的に行われている。これは実務を限りなく効率化しようという経営・労働思想や、産業構造を取り巻く環境の違いを如実に反映しているとも考えられる。日本は技術立国を標榜し、将来の中心産業の1つにバイオ産業が挙げられているが、このような欧米との技術格差の存在は、将来の日本のバイオ産業を考える上で重大な課題ではないだろうか。

話が横道にそれたが、送信機にかかるコストを軽減するための方法としては、カニューレの先端に充填されている抗血液凝固ゲルを再充填することで送信機を再利用することができ、これは非常に有用な方法である。

3. 各種動物モデルとテレメトリー法の使用例

近年、優れた検出感度や利便性からテレメトリー法はマウスの血圧測定や詳細な解析に必要な不可欠なツールとなりつつある。また降圧薬の評価においても従来法では測定が不可能であった動物種を用いた検討がテレメトリー法により可能になりつつある。

①マウス

遺伝子組換え技術の飛躍的な進歩により種々の遺伝子改変マウスが多数作成され、生理学的、生化学的解析から新薬開発における薬効評価への活用が期待されるマウスが多数報告されてきた。循環器領域においても約15年前からマウスの血圧に関する論文数が飛躍的に増加している(2)。これは遺伝子組換え技術の進歩に加え、テレメトリー技術の確立によりマウスの詳細な血圧測定・解析が可能になったことが背景にある。マウスの血圧は日内変動が多く安定しづらいことが知られており、定点測定のアールカフ法では微細な血圧

変化の検出や薬物の作用持続の詳細な検討が困難である。そのため新たな高血圧モデル動物として期待されている遺伝子改変マウスの血圧測定にはテレメトリー法は必要不可欠なツールとなっている。

②マーモセット

マーモセットは霊長類でありながら、体重が350g前後と小さく、サルと比較して扱いが容易であること、検討に要する化合物が少量ですむことなどからモデル動物として最近注目を集めている。最初にマーモセットを本格的に降圧薬の研究に用いたのはチバガイギー(現ノバルティス)の研究者らであり(3)、ARBの開発や最近日本でも承認されたレニン阻害薬(アリスキレン)の開発に用いられている(4,5)。レニンには動物種間で著しい種差があるためラットやイヌを薬効評価に用いることができずレニン阻害薬の開発を困難にしてきた。このような背景から種差が小さいマーモセットがモデル動物として用いられている。しかしマーモセットは音や外部環境に非常に敏感であるため、テレメトリー法でなければ明確な用量依存性のある降圧作用と作用持続を検出することは困難であったと考えられ、レニン阻害薬の開発にテレメトリー法が大きく貢献したものと考えられる(図1)

4. 高血圧治療におけるアンメットニーズの存在

高血圧症はサイレントキラーと呼ばれ、生活習慣病の病態形成に大きく関与しており、昨年発表された日本高血圧学会・高血圧治療ガイドライン2009(JSH2009)において厳格な降圧管理の重要性が強調されている。高血圧治療の最終目標は高血圧に起因する臓器障害の予防、進展阻止、心血管イベントの抑制であり、これまでに高血圧治療薬として利尿薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARBなど作用機序が異なる優れた薬剤が複数上市されてきた。特に過去と比較して脳卒中の発症および死亡が減少したことは高血圧治療の重要性と成果を裏付ける好例である。しかし、完成度の高い既存薬が多いにもかかわらず、単剤では降圧目標に達しない患者が約50%存在することが知られており、降圧目標達成のために複数の降圧薬が服用されているのが実状である。また、既存薬で十分な降圧効果が得られない治療抵抗性高血圧症、仮面高血圧、収縮期高血圧症などのアンメットニーズの存在が明らかになりつつある。治療抵抗性高血圧症とは3剤以上の降圧薬を服用していても血圧が目標値に達しない、または血圧は管理されているがその維持に4剤以上を要すると定義されている(6)。高血圧診療上の盲点とされる仮面高血圧は診察室血圧が常に正常で診察室外の血圧が

図1 アリスキレンの構造 (a) と Na 欠乏マーモセットにおけるアリスキレンの降圧作用 (b) (文献5より改変)

高値を示す状態と定義され、代表的な例として夜間高血圧症が知られている。健常者では血圧の日内変動として覚醒時(昼間)と比較して夜間の血圧は10～20%低下するが、夜間高血圧症では昼間の血圧に対し夜間の血圧が10%以上下がらない(夜間血圧の基準閾値は120/70 mmHg以上)。一説では夜間高血圧症は高血圧患者の25～35%に存在するとされ、心血管イベントとの高い相関性が報告されている(7)。発症メカニズムは多様であり患者ごとに病態背景は異なると考えられるが、慢性腎不全患者や心不全患者など体液貯留を呈した患者や、食塩感受性高血圧患者では夜間高血圧を呈することが多いとされている。

血圧は心拍出量と末梢血管抵抗の積で大部分が決定されるが、Laraghらはさらに心拍出量は循環血漿量(容量=Na貯留)の変化に、血管収縮の程度はRASの変化にそれぞれ基づくと単純化して、高血圧を容量(Na貯留)と血管収縮(RAS)の2つの要素に分けて分類した(図2)(8)。既存薬の多くは直接的または間接的に血管拡張作用を介して降圧作用を発現することから、既存薬で十分な効果が得られない患者層の病態背景にはNa貯留が大きく関与しているものと考えられる。実際、多くの本態性高血圧患者においてRASは亢進しておらず、むしろ現代の食生活による食塩の過剰摂取が原因でRASは低下している。つまり既存の降圧薬の多くは病態に完全に適しているとは言い難く、Na貯留を改善するような新たなメカニズムの薬剤は高血圧治療において十分に効果を発揮するものと期待される。ただし、容量と血管収縮のバランスは生体において巧妙に制御されていることから、それぞれに効果を示す薬剤を併用することが望ましく、既存薬との

図2 レニン活性と体液量(Na貯留)による高血圧分類 (文献8より改変)

併用で相乗効果を発揮する薬剤が理想的である。

以上のことから今後望まれる高血圧治療薬としては、降圧作用が24時間にわたり十分に持続するもの、Na(体液)貯留を改善するものといった姿が浮き上がってくる。血圧の生理的制御から考えると、血管収縮や心拍出量の変化を介する血圧変化と比較して、体液量の変化を介する血圧変化は緩徐でありその作用発現には時間を要する。従って体液(Na)貯留の改善のような新しい機序による降圧薬の開発を考えた場合、検出感度に優れ長期間にわたりデータ取得が可能なテレメトリー法が必要不可欠なツールであると考えられる。

5. テレメトリー法により明らかになる種々の表現型

高血圧領域におけるアンメットニーズに対する研究や薬物開発は始まったばかりである。大胆な言い方をすれば、既存の高血圧モデルに感受性を示す薬物が既

存薬として上市されており、アンメットニーズを対象とした薬物開発には新たなモデル動物が必要不可欠と考えられる。このような中、従来の血圧測定法ではおそらく検出できず見落とされていたと考えられるモデル動物の血圧に関する表現型が、テレメトリー法により明らかにされてきている。

レプチン受容体の変異マウスで肥満と2型糖尿病モデル動物として代謝性疾患の分野で汎用されているdb/dbマウスは、通常は血圧が低下する非活動期において血圧低下が認められず夜間高血圧症様の症状を呈することが報告された(9)。このような日内リズムを加味した血圧の解析はテレメトリー法でなくては検出が不可能である。肥満や糖尿病を合併した高血圧患者は難治性であることが知られており、これらの患者に対する治療薬開発を考える上で大変興味深いデータである。

もうひとつの興味深い報告例として、時計遺伝子であるCry1/2のノックアウトマウスの血圧の日内リズムが消失していること、高食塩食の付与により血圧が約10～20 mmHg上昇すること、さらにミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（エプレレノン）による降圧効果（数日かかって血圧がベースに戻る）が報告されている(10)。先の例と同様に、日内リズムを考慮した解析や数日間かけて約15 mmHg降圧する緩徐で微細な血圧変化はテレメトリー法があってはじめて検出されるものであり、テレメトリー法の利点が遺憾無く発揮された好例である。

このような新しい動物モデルを薬効評価系に組み入れることにより、既存薬で降圧目標が達成できない患者層に著効を示す治療薬が見出されるものと期待される。それには微細な血圧変化や日内リズムの評価に優れた検出感度を有するテレメトリー法が必要不可欠なツールになるであろう。また、マウスなどの小動物だけで薬効（降圧作用）を評価するのには限界があるため、臨床との間をつなぐトランスレーショナルリサーチの活用や優れたPDマーカーの探索がこれまで以上に強く求められている。

おわりに

高血圧治療薬は既に成熟した分野であるが、一方で治療抵抗性高血圧、夜間高血圧など新たなアンメットニーズの存在が明らかになっている。また、高血圧症は他の生活習慣病との関連が深く糖尿病、肥満、慢性腎臓病（CKD）の患者は高率に高血圧を合併しており、治療が必要な患者は年々増加している。特に近年注目されているCKDの治療においては積極的な降圧療法の重要性が強調されており、血圧管理に対するニーズはより一層高まっている。完成度の高い治療薬が複数存在するにもかかわらず降圧目標が十分に達成できていない現状は、高血圧治療、特に降圧薬開発のパラダイムシフトを促すものである。難治性の高血圧患者は高率に他の生活習慣病を合併して病態が複雑化しており、今後はバイオマーカー等を用いた詳細な病態解析と病態分類に基づいた効果的な薬物治療へと治療戦略や創薬戦略がシフトすると考えられる。ブロックバスター戦略の花形分野であった高血圧治療は、病態分類に基づく個別化医療という新たなビジネスモデルを切り開く、古い創薬領域ながら新しい創薬分野へと転換していくと考えられる。年々増加している生活習慣病との合併率が高い高血圧症の治療は今後も主要な治療分野であることに変わりはなく、病態に適した新たな治療薬の開発が期待されている。

文 献

- 1) Kurtz TW, et al. Hypertension. 2005;45:299-310.
- 2) Van Vliet BN, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2006;33:1007-1015.
- 3) Schnell CR, et al. Am J Physiol. 1993;264:1509-1516.
- 4) Criscione L, et al. Br J Pharmacol. 1993;110:761-771.
- 5) Wood JM, et al. J Hypertens. 2005;23:417-426.
- 6) Calhoun DA, et al. Hypertension. 2008;51:1403-1419.
- 7) Dolan E, et al. Hypertension. 2005;46:156-161.
- 8) Laragh J. Am J Hypertens. 2001;14:397-404.
- 9) Goncalves AC, et al. Hypertension. 2009;53:387-392.
- 10) Doi M, et al. Nat Med. 2010;16:67-74.