

氏名(本籍)	はぎ や けい いち 萩 谷 圭 一 (茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第6598号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	Influence of acidosis on cardiotoxic effects of colforsin: a dose-response study (colforsinの強心作用に対するアシドーシスの影響：用量反応試験)
主査	筑波大学教授 博士(医学) 水谷 太郎
副査	筑波大学教授 医学博士 筒井 達夫
副査	筑波大学講師 医学博士 柳 健一
副査	筑波大学講師 博士(医学) 村越 伸行

論文の内容の要旨

(目的)

アシドーシスはカテコラミンやホスホジエステラーゼⅢ阻害薬の強心作用を減弱させる。本研究の目的はベータ受容体を介さずにアデニル酸シクラーゼを直接活性化する薬剤である colforsin の強心作用が、ラットの孤立心で pH を変化させた際にどのような影響を受けるか評価すること。

(対象と方法)

実験1. Sprague-Dawley rat にペントバルビタール腹腔内投与で麻酔をした後、心臓を摘出し Langendorff 回路に接続、pH 7.4 に調整した HEPES-Tyrode 溶液で灌流した。pH を 7.4、7.0、6.6 のいずれかに変更した後、colforsin 添加 HEPES-Tyrode 溶液 (10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M を順次)、adrenaline 添加 HEPES-Tyrode 溶液 (10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M を順次)、または HEPES-Tyrode 溶液のみのいずれかを持続投与した。血行動態の指標として、左室収縮期圧、冠動脈灌流圧、冠動脈灌流量を測定し、左室収縮能の指標として LV dP/dtmax を算出した。

実験2. Sprague-Dawley rat の心臓を摘出し Langendorff 回路に接続、pH 7.4 に調整した HEPES-Tyrode 溶液で灌流した。pH を 7.4、6.6 のいずれかに変更した後、colforsin 添加 HEPES-Tyrode 溶液 (10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M を順次)、adrenaline 添加 HEPES-Tyrode 溶液 (10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M を順次)、または HEPES-Tyrode 溶液のみのいずれかを持続投与した。各濃度で10分間灌流した後、液体窒素で心臓を凍結保存し、cyclic AMP (cAMP) の測定を行った。

(結果)

実験1. colforsin 10^{-6} M はいずれの pH でも LV dP/dtmax を増加させたが、pH 7.4 に対し pH 7.0、6.6 では LV dP/dtmax は有意に低かった。これに対し、colforsin 10^{-5} M はいずれの pH でも LV dP/dtmax を増加させ、各 pH 間に差はなかった。 10^{-7} M、 10^{-6} M adrenaline は pH 7.4、7.0 で LV dP/dtmax を増加させた。pH 6.6 では 10^{-6} M adrenaline のみ LV dP/dtmax を増加させたが、pH 7.4、7.0 に対し有意に低かった。

実験2. pH 7.4 に対し pH 6.6 では cAMP が有意に減少した。colforsin 10^{-5} M は pH 7.4、6.6 とも cAMP を増加させ、pH 間での差は無かった。adrenaline 10^{-6} M は pH 7.4、6.6 とも cAMP を増加させたが、pH 6.6 では

pH7.4 に対し cAMP が有意に少なかった。

(考察)

ラットの孤立心において、 10^{-5} M colforsin は重度のアシドーシスにより低下した心収縮力を、生理的な pH と同じレベルまで改善させた。過去のカテコラミンや PDE III 阻害薬に関する報告では、アシドーシスによる心機能低下を回復させた報告は無く、今回の実験でも adrenaline は重度のアシドーシス環境下で、生理的な pH と比べ心収縮力が低下した。従って、重度のアシドーシスを改善しにくく強心薬の効果が上がらない患者では、colforsin が効果的である可能性がある。

pH6.6 では 10^{-7} M、 10^{-6} M colforsin は pH7.4 ほどの強心作用を発揮しなかった。アシドーシスは心機能や、カテコラミンの強心作用を減弱することが知られている。そのメカニズムとして、ベータ受容体数の減少、アゴニストに対する反応低下、アデニル酸シクラーゼの活性低下、cAMP 産生量の減少、カルシウムイオン交換の阻害、筋線維のカルシウムに対する反応性低下など、様々な要因が考えられている。colforsin はアデニル酸シクラーゼを直接活性化して強心作用を発揮するため、ベータ受容体数の減少は colforsin の強心作用に影響しないと考えられる。本研究では、pH6.6 では pH7.4 に対し cAMP が減少したが、 10^{-5} M colforsin は pH6.6 でも pH7.4 と同程度まで cAMP を増加させており、心筋中の cAMP 増加が重度のアシドーシス環境下において colforsin が強心作用を発揮した要因である可能性がある。

以上から、重度のアシドーシスにより血行動態の管理が困難な場合の治療薬として colforsin を考慮すべきことが示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

colforsin はカテコラミン受容体を介さずに心筋収縮力を高めるというユニークな特性を有する。本研究により、本剤が重症アシドーシスの際に心機能を改善する可能性があること、そのメカニズムとして cAMP の増加が関与することが明確に示された。今後、中等度アシドーシスにおける効果、in vivo モデルにおける検討、心肺蘇生における効果など、多くの発展性が想定される。今後の研究の進展に期待したい。

2013 年 1 月 7 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。