

氏 名 (本籍)	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	<b>Influence of acidosis on cardiotonic effects of colforsin: a dose-response study</b> (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。