

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

本田 淳より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 583 号

学位申請者 : ほん だ あつし
本 田 淳

学位審査論文 : Effects of a prostaglandin EP4-receptor agonist ONO-AE1-329 on the left ventricular pressure-volume relationship in the halothane-anesthetized dogs

(ハロセン麻酔犬における左室圧容量曲線に対するプロスタグランジン EP4 受容体アゴニストである ONO-AE1-329 の作用)

著 者 : Atsushi Honda, Yuji Nakamura, Hiroshi Ohara, Xin Cao, Hiroaki Nomura, Jun Katagi, Takeshi Wada, Hiroko Izumi-Nakaseko, Kentaro Ando, Atsushi Sugiyama

公 表 誌 : European Journal of Pharmacology, 775 (15) : 130-137, 2016

論文内容の要旨 :

拡張不全型心不全は収縮不全型心不全と同様の致死率であるにも関わらず、予後を有意に改善する治療薬は存在しない。生理活性脂質であるプロスタグランジン E_2 には EP1、EP2、EP3 および EP4 の 4 種類の受容体サブタイプがある。EP4 受容体は $G_{\alpha s}$ との共役により細胞内 cAMP の増加作用および eNOS の活性化を介した血管拡張作用を有することが知られている。我々は以前、選択的 EP4 受容体アゴニスト ONO-AE1-329 は左室収縮能の指標である peak +dP/dt の増加作用に加えて、能動的弛緩能を増加させることを報告した。拡張能の改善は拡張不全型心不全の有効な治療手段になり得ると考えられるが、ONO-AE1-329 の受動的充満期を含めた全拡張能に対する詳細な作用は明らかではない。今回の実験では ONO-AE1-329 のハロセン麻酔犬左室圧容量関係に対する作用を評価した。

雌性ビーグル犬をチオペンタールで麻酔導入し、人工呼吸器を用いて 1%ハロセンで麻酔を維持した。心拍出量および血圧を記録し、コンダクタンスカテーテルを左室に留置して圧容量曲線を作成した。ONO-AE1-329 0.3 ng/kg/min を 10 分間で投与し、投与開始後 5、10、15、20、30 分時点で評価を行った。引き続き 1 および 3 ng/kg/min をそれぞれ 10 分間で投与し、同様に評価した (n=4)。対照として、dopamine 3 μ g/kg/min を 10 分間 (n=5) ; dobutamine 1 μ g/kg/min を 10 分間 (n=5) ; milrinone

負荷用量の5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を10分間投与し、続けて維持用量の0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を10分間投与した後に評価を行った (n=4)。対照薬の投与量は臨床用量とした。

ONO-AE1-329は血行動態の指標に対しては中用量から心拍出量を増加、末梢血管抵抗を減少、高用量で心拍数を増加、血圧を低下させた。左室容量の指標に対しては低用量から一回拍出量を増加、中用量から拡張末期容積および駆出率を増加、高用量で収縮末期容積を減少させた。左室圧の指標に対しては中用量から peak +dP/dt を増加、peak -dP/dt および収縮末期圧を減少させた。その他の指標として中用量から一回心仕事量、一回心仕事量/ポテンシャルエネルギー比および圧・容積面積を増加、ポテンシャルエネルギーを減少、高用量で収縮末期最大エラストランス (E_{max}) を増加させた。Dopamine は心拍数および心拍出量を増加、末梢血管抵抗を減少、peak +dP/dt を増加、peak -dP/dt を減少、圧・容積面積を増加させた。Dobutamine は心拍数、血圧および心拍出量を増加、peak +dP/dt を増加、peak -dP/dt を減少させた。Milrinone は心拍数および心拍出量を増加、血圧および末梢血管抵抗を減少、peak -dP/dt を減少、等容性弛緩定数 (Tau) を減少させた。

ONO-AE1-329 は末梢血管抵抗の減少および陽性変時作用を示したので、選択的 EP4 受容体アゴニストはカテコラミンよりも PDE3 阻害薬に類似することが明らかになった。等容性収縮期において、ONO-AE1-329 は peak +dP/dt を増加し、これは EP4 受容体刺激による細胞内 cAMP の増加に起因する作用と考えられた。駆出期において、ONO-AE1-329 は一回拍出量および駆出率を増加、さらに E_{max} を増加させたので、駆出期における左室収縮力の増強作用を有すると考えられた。能動的弛緩期において、ONO-AE1-329 は peak -dP/dt を減少し、これは EP4 受容体刺激による細胞内 cAMP の増加に起因する作用と考えられた。受動的充満期において、ONO-AE1-329 は拡張末期容積の増加作用を示し、これは EP4 受容体刺激による eNOS 活性化を介した作用と考えられた。EP4 受容体刺激を介した eNOS の活性化は、受動的充満期の障害に対する新しい治療手段になる可能性が示された。一回心仕事量/ポテンシャルエネルギー比の変化は ONO-AE1-329 >> milrinone \geq dopamine = dobutamine の順であったので、ONO-AE1-329 は対照薬より、仕事効率を改善すると考えられた。一方、ONO-AE1-329 では圧・容積面積の増加が認められたが、圧・容積面積は心筋酸素消費量と相関するため、ONO-AE1-329 は虚血性心疾患患者に使用する際には注意を払う必要があると考えられた。以上より、ONO-AE1-329 は拡張不全型心不全の新規治療薬となる可能性が示唆された。左室拡張障害に対する有効性をより詳細に確認するためには病態モデル動物での検証が必要である。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 583 号	氏 名	本 田 淳
学位審査担当者	主 査	池 田 隆 徳
	副 査	赤 羽 悟 美
	副 査	並 木 温
	副 査	諸 井 雅 男
	副 査	渡 邊 善 則

学位審査論文の審査結果の要旨 :

プロスタグランジン E₂ 受容体の 1 つである EP4 受容体は、細胞内 cAMP の増加作用および eNOS の活性化を介した血管拡張作用を有する。以前に申請者らは、選択的 EP4 受容体アゴニスト ONO-AE1-329 が左室収縮能の指標である peak +dP/dt の増加作用に加えて、能動的弛緩能を増加させることを報告した。この作用を利用すれば、ONO-AE1-329 は拡張障害によって生じる心不全の有効な治療薬となり得る可能性がある。そこで申請者らは、動物実験において、ONO-AE1-329 の左室圧容量関係に対する作用を評価し、本薬剤の受動的充満期を含めた全拡張能に対する作用について検討した。

実験にはハロセン麻酔犬モデルが用いられた。心拍出量および血圧を記録し、コンダクタンスカテーテルを左室に留置して圧容量曲線が作成された。ONO-AE1-329 を 3 つの用量 (0.3/1/3 ng/kg/min ; n=4) で投与された。対照薬として、dopamine 3 μg/kg/min (n=5)、dobutamine 1 μg/kg/min (n=5)、milrinone 5→0.5 μg/kg/min (n=4) が臨床使用量で投与され、比較検討された。結果として、ONO-AE1-329 は用量依存的に圧容量ループを左右に引き延ばした。詳細なデータとしては、循環動態の指標としての心拍数を増加、血圧を低下、心拍出量を増加、末梢血管抵抗を減少させ、拡張末期容積を増加、収縮末期容積を減少、駆出率と一回拍出量を増加させた。左室圧の指標についての peak +dP/dt を増加、peak -dP/dt を減少させた。その他の指標としての収縮末期最大エラストランス (E_{max}) を増加、一回心仕事量、ポテンシャルエネルギーを減少、一回心仕事量/ポテンシャルエネルギー比を増加、圧容積面積を増加させた。他の 3 つの薬剤との比較から、ONO-AE1-329 はどちらかといえば、カテコラミン製剤 (dopamine・dobutamine) よりも PDE3 阻害薬 (milrinone) に類似しており、これら対照薬よりも仕事効率を改善する薬剤であることが示された。これらの結果から、ONO-AE1-329 は受動的充満期障害に起因する拡張不全型心不全の新規治療薬として使用できると申請者らは結論づけた。

平成 29 年 7 月 25 日に開催された学位審査会において、研究要旨をプレゼンテーションした後、内容について活発な質疑応答がなされた。質問として、心筋だけでなく血管に対する薬理作用の扱い、拡張不全を評価するうえでの実験モデルの妥当性、使用された 4 つの薬剤の用量設定の根拠、ONO-AE1-329 の使用量と各パラメータの変化量についての考察、EP4 をターゲットにした既存の研究の有無、拡張不全だけでなく収縮不全治療薬としての可能性、前負荷に対する影響の処理などの質問が、主査および副査から申請者に投げかけられた。それらすべての質問事項に対して、申請者は適切かつ論理的に返答した。

以上より、プロスタグランジン EP4 受容体アゴニスト ONO-AE1-329 の左室圧容量関係に対する作用を評価し、拡張不全型心不全の治療薬となる可能性を示した本研究の意義は高く、本論文は学位に値するとの結論に達し、学位審査会を終了した。