

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 塩谷 元宏

【背景】近年、人の医療では循環器作用を目的としない各種の薬物によって致死性の不整脈が頻発する事態が生じており、医療上の大きな問題になっている。そのような患者の多くは心臓における興奮の再分極過程の異常を抱えており、心電図検査では心電図波形の QT 間隔に延長が認められることが多い。そのため、薬物の開発を行う初期の段階で、心電図 QT 間隔の変化を評価することが重要であることが世界的に認識されるようになり、日、米、欧の 3 極で構成される国際会議（ICH ガイドライン）においても、薬物の安全性試験は動物実験を基礎にした QT 間隔の評価を重要視すべきであることが明確に謳われるようになった。

心電図 QT 間隔の評価は無麻酔下の動物で行うことが推奨されている。無麻酔下での心電図記録はテレメトリー送信機を体内に埋め込んだ動物を用いて行われることが一般的になってきている。現在、テレメトリー送信機による心電図記録はラットやマウスを用いて行われることが通例であるが、ラットやマウスの心臓は再分極に関与する心筋細胞カリウムチャンネルの構成がヒトとは大きく異なっており、そのため QT 間隔に対する薬物の作用を正當に評価できないといった問題がある。イヌやサルはヒトに近い心筋イオンチャンネルを有しているが、管理面、経済面、倫理面での制約が大きい。一方、モルモットは心筋のカリウムチャンネルのうち、I_{kr} チャンネルと I_{ks} チャンネルを同時に有しており、心筋活動電位の形状や心電図波形もヒトに近似している。

【目的】本研究では、近年繁用されるようになったテレメトリー法を用いて、覚醒下のモルモットから慢性的に心電図記録を行い、不整脈との関連性が高い心電図 QT 間隔を正確に評価するための方法論を確立するとともに、新しい知見を得ることを目的として行われた。

【結果】本研究では、覚醒下モルモットにおいて、1) QT 評価に耐え得る明瞭な心電図波

形を記録する方法の開発、2) テレメトリー・モルモットでの QT 間隔補正式の検討、3) QT 間隔に影響を及ぼす要因のうち、とくに加齢の影響、4) QT 間隔延長化合物を用いた QT 評価モデルの検証に関する実験を行った。上記1)～4)の研究で得られた結果は以下のようにまとめられる。

1) テレメトリー送信機を皮下に埋設し、電極位置はマイナス極を背部の肩甲骨間に、プラス極を左第10肋間付近に設置すると、覚醒下でも明瞭なT波が得られることが分かった。本誘導法においては、モルモットの心拍数が増加してもT波は正しく認識、自動解析され、実際のQT評価に耐え得ることが分かった。また、送信機埋設手術後における、QT間隔、RR間隔の明暗リズム、体重・摂餌量・摂水量の経過から、手術後の回復期間は約1週間であると考えられた。術式および術後管理の工夫によって、成功率を従来の50～60%から100%までに高めることが可能になった。2) QT間隔は心拍間隔(心電図RR間隔)の変化によって影響を受けることが知られているため、QT間隔の延長を正當に評価するためには、QT間隔をRR間隔で補正する(QTcを求める)必要がある。テレメトリー・モルモットから得られた心電図をもとに、5種類のQT間隔補正モデル式(QT間隔値をRR値、 $RR^{1/2}$ 値、 $RR^{1/3}$ 値、 $RR^{1/4}$ 値、 $\log RR$ 値で除したもの)について、最適な補正式を求める検討を行った結果、QT間隔補正には、変形Bazzett式($QTc = 0.50 \times QT / RR^{1/2}$)が最も適していることが明らかとなった。また、2種類の既知のQT間隔延長薬を用いてQTcの変化を調べたところ、いずれの投与によっても有意なQTcの増大を示したことから、本補正式の有用性が明らかになった。3) QT間隔は年齢とともに増加することが判明し、また、IKr遮断薬に対するQTc延長は加齢により増強され得ることが明らかとなった。4) テレメトリー・モルモットモデルの信頼性をより高めるため、ヒトでQT間隔延長が知られている計8種類の薬物(Bepridil, Terfenadine, Cisapride, Haloperidol, Pimozide, Quinidine, E-4031, Thioridazine)を投与した結果、いずれの薬物においても明らかなQTc延長が確認された。一方、2種類のQT間隔非延長薬物(Propranolol, Nifedipine)ではQTc延長は認められなかった。従って新薬候補化合物の*in vivo* QT評価系として、テレメトリー・モルモットモデルの高い実用性が確認された。また、変形Bazzett式($QTc = 0.50 \times QT / RR^{1/2}$)の妥当性も実証された。

以上を要するに、本研究は新薬の開発初期段階で安全性試験を有効に成し遂げるための価値の高い方法論を提供するものであり、医療の向上に資するものである。その成果は学術上、応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士(獣医学)の学位論文として価値あるものと認めた。