

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 仁科 拓

心電図は心臓の電気現象を体表面から判断する上で非常に有用な測定方法であり、その指標の一つである QT 間隔は心室の興奮開始から終了までの時間を反映することから重視されている。QT 延長症候群は QT 間隔に延長が認められ、Torsade de pointes (TdP) と呼ばれる QRS 軸の捻れを伴う特殊な心室頻拍、あるいは心室細動などの重症心室性不整脈を生じて、突然死を招来しうる症候群である。

本論文では薬物誘発性 QT 延長に伴う心室性不整脈の発症機序を解明することを目指して、心室筋イオンチャネルである IKr および IKs の阻害が心室再分極過程に及ぼす影響を自律神経系機能との関連性から詳細に検討するとともに、得られた知見に基づいて新たな薬物安全性評価モデルを確立することを試みたものである。研究成果の概要は以下のとおりである。

1. イヌにおける心室再分極過程のばらつきに関する研究

心室筋細胞の興奮の空間的、時間的ばらつきの増大が心室頻拍などの重症不整脈の原因として関与することが注目されている。そこで、生体に近いモデルであるランゲンドルフ還流心と麻酔下におけるイヌの intact 心臓を用いて IKr 阻害に対する心室再分極過程のばらつきに関する実験を行い、左心室壁冠動脈還流標本 (wedge 標本) における結果と比較検討した。その結果、ランゲンドルフ灌流心における IKr 阻害による貫壁性のばらつきの増大は、過去に報告されている wedge 標本でのばらつきよりも小さく、麻酔下の intact 心臓における結果よりも大きかった。したがって、実際の生体レベルにおいては、細胞間の電気的な相互作用や自律神経系作用などによって興奮性のばらつきが緩和されることが示唆された。

2. 薬物誘発性の心室再分極過程のばらつきに関する動物種差

イヌ、ウサギ、ブタを用いて、これらの動物の IKr 阻害、IKs 阻害が心室筋活動電位持続時間 (APD) のばらつきに及ぼす影響を貫壁性と心尖-心底軸の両面から観察した。その結果、貫壁性 APD のばらつきはウサギの低心拍時においてのみ観察されたほか、心尖-心底間のばらつきが明瞭であった。これらの結果から、生体レベルにおいては特に低心拍時の再分極時間の延長とばらつきの増大、さらに心臓の長軸方向の興奮性のばらつき増大が、薬物誘発性 TdP の発現に重要であることが示唆された。

3. 心室再分極過程のばらつきに対する自律神経系機能の役割

心室再分極過程に及ぼす自律神経系機能の直接作用を明らかにする目的で、(1) 洞房結節破壊モデル、(2) 右側頸部迷走神経を電氣的刺激モデル、(3) メデトミジンによる低交感神経系機能+高副交感神経系機能モデルを作出し、再分極イオンチャネル阻害の効果を観察した。その結果、メデトミジンモデルは他のモデルに比べて IKr の阻害による心室再分極過程が顕著に遅延し、心尖-心底のばらつきも大きく増大することが明らかとなった。このことは、TdP 発症リスクの増大には心拍数を介した間接的な自律神経系機能のみならず心室イオン電流に対する直接的な作用が影響しており、しかも副交感神経系機能の増大だけでなく交感神経系機能の減弱を伴った心尖-心底におけるばらつきの増大も重要であることが示唆された。

4. メデトミジンモデルにおける TdP の誘発とその誘発機序

上述の実験によって、副交感神経系機能の増大と交感神経系機能の減弱が TdP 発症リスクの増大に関与していることが明らかになった。そこで、TdP を積極的に誘発し、その誘発機序を明らかにすることを試みた。メデトミジンモデルにおいて IKr 遮断薬を投与すると、約半数の例に TdP 様の心室頻拍の発現が認められた。さらにこの心室頻拍の電気現象を詳細に解析したところ、心室頻拍が単型性から多型性に移行する際には心尖部と心底部の心筋興奮様式の時間的ずれが生じることや、トリガーとなる異常興奮の発生には早期後脱分極 (EAD) のメカニズムが関与していることが示唆された。

5. メデトミジンを用いた薬物安全性評価モデルの確立

これまでの実験結果を踏まえて、メデトミジンモデルの有用性を既存のモデルであるカールソンモデル ($\alpha 1$ 遮断薬使用) との間で詳細に比較検討した。その結果、本研究のメデトミジンモデルはカールソンモデルにくらべて、TdP の発現率や他の不整脈重症度に遜色がなく、また誘発方法がメデトミジンモデルの方が容易であり、誘発条件もより生理的であることが明らかになった。

以上を要するに、本研究は薬物誘発性 QT 延長症候群における重症不整脈の発症メカニズムの一端を明らかにするとともに、実験動物を用いた有効な評価方法を新たに提案するものであり、本研究の成果は医薬品の安全性試験研究ならびに不整脈の診断・治療の分野の発展において学術上、応用上寄与する面が少なくない。よって審査委員一同は、本論文が学位 (獣医学) を授与するにふさわしいものと認めた。