

Stage-dependent benefits and risks of pimobendan in genetic dilated cardiomyopathy mice with progressive heart failure

野中, 美希

<https://hdl.handle.net/2324/1500587>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

(別紙様式2)

氏名	野中 美希			
論文名	Stage-dependent benefits and risks of pimobendan in genetic dilated cardiomyopathy mice with progressive heart failure			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	砂川 賢二
	副査	九州大学	教授	富永 隆治
	副査	九州大学	教授	外 須美夫

論文審査の結果の要旨

背景と目的：Ca²⁺感受性増強薬ピモベンダンは、従来の強心薬のように酸素消費を大きく増加させることなく心筋収縮力を改善することができることから、心筋リモデリングと不整脈に対する有害作用をあまり持たないと期待されたユニークな強心薬である。しかし、臨床試験では、心不全患者において期待に反する結果も報告されている。我々は、進行性心不全を呈する新規モデルマウスを用いて、作用機序に基づいたピモベンダンの有効性に関する実験的証拠を得ることを試みた。

実験手法：成長のある時点において代償期から末期心不全へと明確な移行を示すヒト遺伝性拡張型心筋症モデルマウスを用いてピモベンダンの有効性を評価し、背後にある分子および細胞メカニズムを探った。

結果：ピモベンダンは代償期心不全の心筋リモデリングを抑制し、代償期と末期心不全における生存期間を有意に延長したが、末期心不全における突然死を用量依存的に増加した。末期心不全マウスから単離した心筋細胞において、ピモベンダンは早期または遅延後脱分極によるものと想定される誘発活動を惹起した。L型Ca²⁺チャンネルブロッカーであるベラパミルにより誘発活動が減少することから、末期心不全においては筋小胞体Ca²⁺取り込み能低下とCa²⁺リーク増加のためにPDE3阻害作用によるCa²⁺流入増加によって細胞質Ca²⁺が著しく上昇しやすいことがこれに関与していることが示唆された。

結論：ピモベンダンは心不全のステージによらず有益であるが、Ca²⁺ハンドリングの広範なリモデリングを生じている末期心不全においては心臓突然死を増加させる。PDE3阻害作用による過度の細胞質Ca²⁺上昇を抑制することによって、心臓突然死のリスクを低減できるかもしれない。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず論文の研究方法、目的、研究結果などについて説明を求め、各調査委員より専門的な立場から論文内容及び関連した事項について種々質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。