OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | Effect of cholinesterase inhibitor donepezil on cardiac remodeling and autonomic balance in rats with heart failure |
| Author(s) | 岡崎, 能久 |
| Citation | 大阪大学, 2010, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/54168 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

| | |
|---|---|
| 氏名 | 岡崎能久（おかざきよしひさ） |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士（医学） |
| 学位記番号 | 第　23684　号 |
| 学位授与年月日 | 平成22年3月23日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当<br>医学系研究科外科系臨床医学専攻 |
| 学位論文名 | Effect of cholinesterase inhibitor donepezil on cardiac remodeling and autonomic balance in rats with heart failure<br>（コリンエステラーゼ阻害薬ドネペジルの心不全ラットにおける心臓リモデリングと自律神経バランスに与える影響） |
| 論文審査委員 | （主査）<br>教授　杉町　勝<br>（副査）<br>教授　大平　充宣　　教授　岡村　康司 |

## 論文内容の要旨

〔　目　　的　〕

重症心不全の予後は今でも不良であり新しい治療法の開発が望まれている。私たちは、心不全における異常な自律神経活動に直接介入するため、迷走神経の直接電気刺激を行い心臓リモデリングを抑制し予後を改善することをすでに示した。しかし軽症心不全では長期に神経刺激を継続することは現実的でない。私たちは同様の効果のあるコリンエステラーゼ阻害薬を用い、心臓リモデリングと自律神経バランスにおよぼす影響を調べ、ドネペジルの心不全治療薬としての可能性を検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

本研究で必要な動物実験は国立循環器病センターの実験動物委員会の承認を得て行った。

［慢性心不全モデルの作成］

ハロセン麻酔下の雄性 Sprague-Dawley ラット（8週齢）を用い、開胸下に左冠動脈主幹部をナイロン糸で結紮することによって、回復期には心不全に移行する広範囲の心筋梗塞（45～55%、群間差なし）を作成した。1週間後に再手術でテレメトリ装置を植え込んで心電図を連続記録した。さらに1週後まで生存したラットを2群に分け、治療群に対しコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル）を飲水（50 mg/dl）により投与した（計算投与量 5 mg/kg/日）。対照群（n=13）と治療群（n=14）に対し、治療開始6週後にハロセン麻酔下で血行動態を測定し、その後、採血および組織検査を行った。別の対照群（n=5）と治療群（n=7）に対し、心筋梗塞 12～20 週後に連続記録した心電図より心拍変動を計算した。

<血行動態測定>

6 週間経過したラットにハロセン麻酔下に頸動脈より左心室にミラーカテーテル（モデル SPC-320）を挿

入して高精度左室圧を測定した。左室圧から左室最大微分速度（$dp/dt_{max}$）と拡張末期圧（EDP）を求めた。右房圧は生食を満たしたカテーテルを介して体外のトランスデューサで測定した。

<神経体液性因子測定>

3 ml 採血し、血中の神経体液性因子を測定した。交感神経活動の指標としてノルエピネフリン（NE）を測定した。心不全重症度は脳性利尿ペプチド（BNP）により評価した。

<組織検査>

両心室を切り出して重量を測定した。次に、両心室を心尖部から心基部に向かって３枚に輪切りにし、各断面の左室周長に対する梗塞部の長さの割合から心筋梗塞のサイズを評価した。

<心拍変動のスペクトル解析>

心電図のテレメトリ記録は、モデル TA11CTA-F40（Data Sciences International 社製）からの信号を、記録ソフト HEM（NOTOCORD Systems SAS 社製）を用いて記録し、連続記録(1 KHz)されたデータから解析ソフト HRT10a1（NOTOCORD Systems SAS 社製）を用いて RR 間隔を抽出した。頻発する期外収縮に対応するために、自ら開発した心拍変動解析ソフトウェアを用いて解析した。RR 間隔の急激な変化（20 点メディアン値との差が 15msec 以上）は期外収縮および期外収縮後心拍として除外した。さらに６分間内に 40 以上の期外収縮があるデータは解析から除去した。高周波成分（迷走神経成分）は 0.5 Hz から 1.5 Hz までのパワーと定義した。

[成績]

同程度の心筋梗塞サイズであるものの、ドネペジルを投与した群では心臓リモデリングが抑制され（両室重量：3.40±0.13→3.02±0.21 g/kg 体重、$p<0.05$）、$dp/dt_{max}$ 低下（3256±955→3822±389 mmHg/s、$p<0.05$）、EDP 上昇（30.1±5.6→23.2±5.7 mmHg、$p<0.05$）は軽減された。NE 濃度（1885±1423→316±248 pg/ml、$p<0.01$）、BNP 濃度（457±68→362±80 ng/ml、$p<0.05$）も低下した。心拍変動の高周波成分が夜間に増加した。

〔　総　　括　〕

ドネペジル投与群では心臓リモデリングが抑制され、心機能異常や神経体液性因子亢進も軽減した。迷走神経の電気刺激による改善作用が再現できた。心拍変動の高周波成分（迷走神経成分）が夜間に増加し、ドネペジルの中枢効果の可能性を示唆した。ドネペジルはすでにアルツハイマー病の治療薬として承認されており、今回の研究の結果より心不全の治療薬としての有用性を今後検討する価値のある薬と考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

全心疾患の終末像である心不全は高齢化などで全世界的に急増している。重症心不全は悪性腫瘍同様の生命予後の悪い疾患であり、新しい治療法の開発は医学的社会的にも重要である。メガトライアルの結果から、心不全治療の原則は、低下した心臓機能の回復と症状の寛解から、神経体液性因子の賦活を抑制する治療へと近年大きく変化した。

本研究はこのような背景のもと神経体液性因子賦活（交感神経過活動）の抑制に加え、消退迷走神経活動を改善する治療法の有効性を見たものである。すでに迷走神経を直接に刺激する治療の有効性をラットで示しているが、より現実的な治療法である薬物治療で同様の効果を示したのが本研究の大きな成果である。類似の研究では心不全による生命予後に直接に関係する心臓リモデリングや神経体液性因子に関する成績を示していないのに対し、本研究では心臓リモデリング、心機能や血行動態、神経体液性因子、心拍変動高周波成分への効果を総合的に示している。用量設定の問題は残されているが、ドネペジルはアルツハイマーに用いられており、心不全治療薬として検討すべき治療法と考えられた。

本研究では医学的にも社会的にも重要な重症心不全治療の開発に向けた研究であり、次の研究へ向けた進捗として一定以上の成果を挙げているものであり、博士（医学）の学位授与に値する。