

氏名 (本 (国) 籍)	Telma Mary Nakata (ブラジル連邦共和国)		
主指導教員氏名	東京農工大学 准教授 田 中 綾		
学位の種類	博士 (獣医学)		
学位記番号	獣医博甲第486号		
学位授与年月日	平成29年3月13日		
学位授与の要件	学位規則第3条第2項該当		
研究科及び専攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻		
研究指導を受けた大学	東京農工大学		
学位論文題目	Echocardiographic Assessment of Effects of Cyclic Nucleotides Signaling Regulators in Animal Models of Heart Failure (環状ヌクレオチドシグナル調節効果が心不全モデル動物にもたらす影響に関する心エコー評価)		
審査委員	主査	岩手大学 教授	宇塚雄次
	副査	帯広畜産大学 教授	宮原和郎
	副査	岩手大学 教授	山崎真大
	副査	東京農工大学 准教授	田中綾
	副査	岐阜大学 教授	森 崇

### 学位論文の内容の要旨

本研究では心不全モデル動物に環状アデノシンーリン酸 (cAMP) , 環状グアノシンーリン酸 (cGMP) を調節する薬剤を投与した際の心機能に対する効果を評価するため, 病態作成前, 病態作成後, 薬物投与後の心機能の変化を心エコーを用いて評価した。

実験1では, 健常および頻拍誘発性心不全犬において心エコー検査を実施し, 病態進行に伴う変化や, 心不全が進行した症例に対するドブタミンの効果的な使用量 (2~12 $\mu$ g/kg/min) の評価を行った。その結果, global radial strain は病態発現後2週間後から減少し, global circumferential strain は5週間後に減少した。研究終了時には torsional deformation は減少したが, この減少はベースラインにおける測定との有意差は認められなかった。

実験2では右心室負荷を惹起した心不全ラットに対して, 28日間のシルデナフィル (1mg/kg, BID), ピモベンダン (0.15mg/kg, BID) , ニコランジル (1mg/kg, BID) の単独および組み合わせ投与を行い, 進行した心不全に対して右心および左心の収縮能および拡張能改善効果を評価した。その結果, 週ごとに得られた心エコーでは, 病態惹起1週間後から右心における機能不全と形態変化に関連する数値の変化が認められた。心不全が確立した後の cAMP 伝達レギュレーターや cGMP 伝達レギュレーターを用いた治療では, 心エコーパラメーターの改善を伴う病態の減弱化が認められた。一般的に右心室の後負荷を減少させるために使用されるシルデナフィルはピモベンダン投与による効果と同等の効果が得られたが, ピモベンダンとニコランジルの組み合わせ投与時には全体的な拡張能においてのみで有意な改善が認められた。しかしながら, 疾患に由来する病態変化は治療を行っても可

逆的な改善は示さなかった。

実験 3 では、健常ラットとイソプロテレノール惹起性左心不全ラットにおいて、シルデナフィル (10mg/kg/day) あるいはピモベンダン (0.5mg/kg/day) 投与中に 15 日ごとに 3 回にわたってドプラ心エコーおよびストレイン検査を行い、治療による病気の減弱効果や心筋のリモデリングについて評価した。その結果 circumferential および longitudinal ストレインでは心基部および心室中央部の中隔区域における異常な deformation を示し、それぞれの薬による 45 日間の治療によって有意な改善が得られた。しかし、肥大や心室内の同期障害は、主にシルデナフィル投与による不整脈イベント (心室早期収縮、心室頻拍、心室細動) と関連して認められた。ピモベンダン投与は心室中隔の運動異常や左心室拡張を減弱させ、収縮能を改善させたが、拡張能は変化しなかった。また、抗不整脈作用は少ないまたは認められなかった。

以上の実験の結果により、cAMP レギュレーターや cGMP レギュレーターへの投与効果を心エコーパラメータを用いて評価することは、これまでの研究で長期治療に対する心筋の反応や予後の改善が示唆するだけではなく、診断や治療効果の評価の改善にもつながる可能性があることが明らかとなった。2 次元心臓ストレインは頻拍誘発性心不全モデルにおける心筋バンドの apical ループに沿った壁運動異常の早期検出に有用である可能性がある。ドブタミン刺激試験は、心不全のある犬で強心および心筋弛緩作用によって心臓の収縮能と拡張能を改善させるためには、正常の心機能を有する犬に対して使用するよりも多くの用量が必要であることを示した。この研究では環状ヌクレオチド加水分解酵素阻害薬 (シルデナフィルやピモベンダン) の使用は心臓病モデル動物において心機能を改善させるものの、報告された有害作用を理由に様々な病院の心不全患者における使用は限定的なものとなる可能性がある。加えて、先の研究結果は、cAMP 依存性強心薬の使用は心不全の長期治療には効果的ではないことを示しており、入院や死亡率を増加させる。したがって、これらの有害事象を避けるためには違う作用機序を有する新しい化合物の開発が現在の治療プロトコルを改善させるためには必要であると考えられた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は心不全モデル動物に環状アデノシンーリン酸 (cAMP) , 環状グアノシンーリン酸 (cGMP) を投与した際の心機能に対する効果を評価するため、病態作成前、病態作成後、薬物投与後の心機能の変化を心エコーを用いて評価したものである。

実験 1 では、健常および頻拍誘発性心不全犬において心エコー検査を実施し、病態進行に伴う変化や、心不全が進行した症例に対するドブタミンの効果的な使用量の評価を行った。その結果、global radial strain は病態発現後 2 週間後から減少し、global circumferential strain は 5 週間後に減少した。

実験 2 では右心室負荷を惹起した心不全ラットに対して、28 日間のシルデナフィル、ピモベンダン、ニコランジルの単独および組み合わせ投与を行い、進行した心不全に対して右心および左心の収縮能/拡張能改善効果を評価した。心不全が確立した後の cAMP や cGMP 伝達レギュレーターを用いた治療では、心エコーパラメータの改善を伴う病態の減弱化が認められた。一般的に右心室の後負荷を減少させるために使用されるシルデナフィルはピモベンダン投与による効果と同等の効果が得られたが、ピモベンダンとニコランジルの組み合わせ投与時には全体的な拡張能においてのみで有意な改善が認められた。

実験 3 では、健常ラットとイソプロテレノール惹起性左心不全ラットにおいて、シルデナフィルあるいはピモベンダンの効果をドプラ心エコーおよびストレイン検査で評価した。病態モデルにおけるストレインにおいて認められた心基部および心室中央部の中隔区域に

おける異常な deformation は薬による治療によって有意な改善が得られた。しかし、肥大や心室内の同期障害は、主にシルデナフィル投与による不整脈イベント（心室早期収縮、心室頻拍、心室細動）として認められた。ピモベンダン投与は収縮能を改善させたが、拡張能は変化しなかった。

以上の実験の結果、cAMP や cGMP レギュレーターの投与効果を心エコーパラメータを用いて評価することは、診断や治療効果の評価の改善にもつながる可能性があることが明らかとなった。しかし、臨床応用においては環状ヌクレオチド加水分解酵素阻害薬（シルデナフィルやピモベンダン）の使用は心臓病モデル動物における心機能の改善のみだけでなく、有害作用についても着目する必要がある。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

#### 基礎となる学術論文

- 1) 題 目 : Effects of single drug and combined short-term administration of sildenafil, pimobendan, and nicorandil on right ventricular function in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension  
著 者 名 : Nakata, T.M., Tanaka, R., Yoshiyuki, R., Fukayama, T., Goya, S. and Fukushima R.  
学術雑誌名 : Journal of Cardiovascular Pharmacology  
巻・号・頁・発行年 : 65 (6):640-648, 2015
  
- 2) 題 目 : Sequential radial and circumferential strain and oxidative stress assessment in dogs with tachycardia-induced cardiac dysfunction  
著 者 名 : Nakata, T.M., Matsuura, N., Kaji, H., Shimizu, M., Fukushima, R., Machida, N. and Tanaka, R.  
学術雑誌名 : The International Journal of Cardiovascular Imaging  
巻・号・頁・発行年 : 32 (4):583-591, 2015

#### 既発表学術論文

- 1) 題 目 : Pimobendan improves right ventricular myocardial contraction and attenuates pulmonary arterial hypertension in rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension  
著 者 名 : Yoshiyuki, R., Nakata, T.M., Fukayama, T., Hamabe, L., Huai-Che, H., Suzuki, S., Machida, N., Fukushima, R. and Tanaka, R.  
学術雑誌名 : Journal of Medical Ultrasonics  
巻・号・頁・発行年 : 41(2):173-180, 2013
  
- 2) 題 目 : Transarterial coil embolization of an abdominal aortocaval fistula in a dog  
著 者 名 : Nakata, T.M., Tanaka, R., Hamabe, L., Yoshiyuki, R., Kim, S., Suzuki, S., Aytemiz, D., Huai-Che, H., Shimizu, M. and Fukushima, R.  
学術雑誌名 : Journal of Veterinary Internal Medicine  
巻・号・頁・発行年 : 28 (2):656-660, 2014

3) 題 目: Hybrid technique coil embolisation for intrahepatic  
arterioportal fistula in a cat: case report

著 者 名 : Uemura, A., Haruyama, T., Nakata, M., Fukayama, T., Goya, S.,  
Fukushima, R. and Tanaka, R.

学術雑誌名 : Journal of Feline Medicine and Surgery

卷・号・頁・発行年 : 2 (1):1-5, 2016