

氏名 西尾亮介  
 学位(専攻分野) 博士 (医学)  
 学位記番号 医博第2139号  
 学位授与の日付 平成11年5月24日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
 研究科・専攻 医学研究科内科系専攻  
 学位論文題目 Denopamine, a  $\beta$ 1-adrenergic agonist, prolongs survival in a murine model of congestive heart failure induced by viral myocarditis: suppression of tumor necrosis factor- $\alpha$  production in the heart.  
 (選択的 $\beta$ 1作働薬, denopamine のウイルス性心筋炎によるうっ血性心不全モデルマウスにおける有効性に関する研究)

論文調査委員 (主査) 教授北徹 教授米田正始 教授篠山重威

### 論文内容の要旨

【背景】心筋炎による重症心不全の治療には強心薬が用いられる。しかし、心筋炎の動物モデルにおいて交感神経作動薬の有用性を示唆する報告はない。

【目的】ウイルス性心筋炎によるうっ血性心不全モデルマウスを用い、選択的 $\beta$ 1作働薬である denopamine の効果を検討した。

【方法】In vitro: 4週齢の DBA/2 マウスより採取した脾細胞を  $1\mu\text{g/mL}$  の lipopolysaccharide (LPS) で刺激し、denopamine (D) および metoprolol (M) を加え培養した。5時間後に上清を採取し、腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) を ELISA 法にて測定した。In vivo: 4週齢の DBA/2 マウスに 10 pfu の encephalomyocarditis ウイルス (EMCV) を腹腔内に接種した。D  $14\mu\text{mol/kg}$  (D 群), D  $14\mu\text{mol/kg}$ +M  $42\mu\text{mol/kg}$  (D+low M 群), D  $14\mu\text{mol/kg}$ +M  $84\mu\text{mol/kg}$  (D+high M 群) およびコントロール (C 群) として溶解液をウイルス接種の当日より連日経口投与した。第14日までの生存率を比較し、第14日に生存中のマウスより採取した心臓の病理組織像を4段階法にて比較検討した。他方、第6日の心臓組織中の TNF- $\alpha$  を ELISA 法にて各群比較検討した。

【結果】In vitro: LPS 刺激による TNF- $\alpha$  産生を D は容量依存性に抑制した。LPS 刺激したコントロール群 ( $510.2 \pm 87.2$  pg/mL) に比べ、0.1, 1, 10, および  $100\mu\text{mol/L}$  の D 投与により TNF- $\alpha$  はそれぞれ  $96.9 \pm 6.7$ ,  $62.7 \pm 6.5$ ,  $53.2 \pm 8.8$ , および  $40.3 \pm 1.5\%$  (mean  $\pm$  SE, 各群  $n=9$ ) に抑制され、1, 10, および  $100\mu\text{mol/L}$  群で有意な差が認められた ( $p < 0.05$ )。これらの D による TNF- $\alpha$  産生抑制作用を M は容量依存性に阻害した。LPS 刺激したコントロール群 ( $242.1 \pm 43.1$  pg/mL) に比べ  $1\mu\text{mol/L}$  の D 投与により TNF- $\alpha$  は  $50.6 \pm 5.9\%$  に抑制されたが、1, 5, および  $10\mu\text{mol/L}$  の M 投与によりそれぞれ  $64.2 \pm 3.1$ ,  $76.0 \pm 8.0$ , および  $96.6 \pm 9.1\%$  となり、 $10\mu\text{mol/LM}$  群では D 単独群より有意に高値であった (各群  $n=4$ ,  $p < 0.05$ )。In vivo: 第14日の生存率は D 群 56% (14/25), D+low M 群 40% (4/10), D+high M 群 25% (5/20), および C 群 20% (5/25) で、D 群は D+high M 群および C 群に比べ有意に高率であった ( $p < 0.05$ )。第14日の心体重比は C 群 ( $6.6 \pm 0.4 \times 10^{-3}$ ,  $n=6$ ) に比べ D 群で有意に低値であった ( $5.5 \pm 0.2 \times 10^{-3}$ ,  $n=7$ ,  $p < 0.05$ )。心臓組織病変は C 群に比べ D 群で有意な軽減を認めた ( $p < 0.05$ )。炎症細胞浸潤及び心筋壊死の病理学的スコアはそれぞれ D 群で  $1.4 \pm 0.2$  および  $1.1 \pm 0.3$ , C 群で  $2.3 \pm 0.2$  および  $2.0 \pm 0.3$  であった。第6日の心臓組織中の TNF- $\alpha$  は C 群の  $113.5 \pm 15.1$  pg/mg of dheart に対し、D 群  $58.5 \pm 6.6$ , D+low M 群  $73.3 \pm 15.3$ , D+high M 群  $91.9 \pm 12.1\%$  で、D 群では D+high M 群および C 群に比べ有意に低値であった (各群  $n=5$ ,  $p < 0.05$ )。第6日から第14日までの死亡率は D 群 33.3% (7/21), D+low M 群 50% (4/8), D+high M 群 68.8% (11/16), および C 群 73.7% (14/19) で、D 群は D+high

M群およびC群に比べ有意に低率であった ( $p < 0.05$ )。また、第6日の心臓組織中の TNF- $\alpha$  と第6日から第14日までの死亡率との間には強い相関を認めた ( $R = 0.98$ ,  $n = 4$ ,  $p < 0.05$ )。

【総括】 denopamine はウイルス性心筋炎によるうっ血性心不全モデルの生存率及び心筋病変を改善し、作用機序として  $\beta_1$  受容体を介した TNF- $\alpha$  産生抑制作用が考えられる。

【結語】 denopamine はウイルス性心筋炎によるうっ血性心不全に有効であることが示唆される。

### 論文審査の結果の要旨

本論文ではウイルス性心筋炎によるうっ血性心不全モデルマウスにおける選択的  $\beta_1$  作動薬 denopamine の効果を検討した。

4週齢の DBA/2 マウスに encephalomyocarditis ウイルスを腹腔内に接種し、同日より denopamine 14/ $\mu\text{mol/kg}$  および対照群として溶解液を連日経口投与し、各群比較検討した。denopamine 投与により、第14日の生存率は有意に改善し、心臓組織病変は有意に軽減した。また、心臓組織中の TNF- $\alpha$  は denopamine 投与群で有意に抑制された。denopamine のこれらの結果は選択的  $\beta_1$  遮断薬 metoprolol により有意に遮断された。心臓組織中の TNF- $\alpha$  と死亡率との間には強い相関を認めた。

denopamine はウイルス性心筋炎によるうっ血性心不全モデルの生存率及び心筋病変を改善したが、以上の結果から、その作用機序として  $\beta_1$  受容体を介した TNF- $\alpha$  産生抑制作用が考えられる。denopamine はウイルス性心筋炎によるうっ血性心不全に有効であることが示唆される。

以上の研究は心筋炎・心不全の病態の解明に貢献し、今後の心筋炎・心不全治療に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成11年2月26日実施の論文内容とそれに関連した試問をうけ、合格と認められたものである。