

定された。

さらに心房細動モデルにおいてアデニル酸シクラーゼ阻害剤による不整脈防止効果を検討したところ顕著な予防効果が確認された。同様の予防効果は水溶性を高めた誘導体でも確認された。

E. 結論

心臓型サブタイプの阻害剤で心臓保護効果を示すと同時に抗不整脈効果が得られたことは、同薬剤が既存のベータ遮断剤と薬理効果は類似していると考えられた。そのような薬剤は既に抗ウイルス剤として市販されており、安全性も確認されているため、臨床応用が可能であるとも考えられる。ただし、ベータ遮断剤にみられるような心機能抑制や除脈化は見られないため、高齢者にも安心して使用できる薬剤であると考えられる。また同阻害剤をヒト臨床試験を始めるにあたっては、中型動物などを対象とした前臨床試験を行い、治療効果を実証しておく必要があると考えられた。今回の実験ではペーシングを用いた心不全で同様の心筋保護効果が確認された。また新規化合物においてアデニル酸シクラーゼ活性を抑制することの出来る化合物が複数同定され、心筋保護効果も確認された。このことは、心臓を標的にした新規化合物が我々の手で開発できることを意味する

アデニル酸シクラーゼは9つのサブタイプを持つため、それぞれのサブタイプが創薬の対象となり、既に世界各国で薬剤開発

が行われ、英国では睡眠障害を対象として脳型サブタイプの阻害剤開発が進んでいる。心臓型サブタイプ抑制剤の開発は、高齢者に向けた副作用の少ない薬としてだけでなく、我々の長年の研究成果に裏づけされたコンピュータによる予測技術を含めて、次世代の創薬手法の代表例となることが考えられ、わが国に普及を目指していきたい。

F. 健康危険情報

特記すべきこと無し。

G. 研究発表

1. 論文発表
1. Otsu K, Toya Y, Oshikawa J, Kurotani R, Yazawa T, Sato M, Yokoyama U, Umemura S, Minamisawa S, **Okumura S**, and Ishikawa Y: Caveolin gene transfer improves glucose metabolisms in diabetic mice. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2010, **298**(3): C450-456.
2. Yokoyama U, Minamisawa S, Katayama A, Tang T, Suzuki S, Iwatsubo K, Iwasaki S, Kurotani R, **Okumura S**, Sato M, Yokota S, Hammond HK, Ishikawa Y: Differential regulation of vascular tone and remodeling via stimulation of type 2 and type 6 adenylyl cyclases in the ductus arteriosus. *Circ Res*, 2010, **106**(12): 1882-1892.
3. Suzuki S, Yokoyama U, Abe T, Kiyonari H, Yamashita N, Kato Y, Kurotani R, Sato M, **Okumura S**, Ishikawa Y: Differential roles of Epac in regulating cell death in neuronal and myocardial cells. *J Biol Chem.*

2010, **285**(31): 24248-24259.

和文

石川義弘, 佐藤元彦, **奥村敏**, 横山詩子,
岩坪耕策: cAMP シグナルとニコチン受容体.
平成 21 年度喫煙科学研究財団研究年報,
2010, 109-114.

hikawa Y: Disruption of Epac1 gene
preserves cardiac function against pressure
overload and chronic catecholamine stress.
The 87th Annual Meeting of the
Physiological Society of Japan, Morioka,
2010, 5.

2. 学会発表

1. Sato M, Hiraoka M, Suzuki H, Bai Y,
Okumura S, Cismowski MJ, Lanier SM,
Ishikawa Y. Novel transcription regulation
in the hypertrophied myocardium via
nuclear Gα16 subunit and activator of
G-protein signaling (AGS). The 84th
American Heart Association, Chicago,
2010, 11.
2. Kato Y, Yokoyama U, **Okumura S**, Sata
M, Minamisawa S, Ishikawa Y: Epac1
plays a critical role in advancing vascular
remodeling after mechanoinjury in vivo.
The 74th Annual Scientific Meeting of the
Japanese Circulation Society, Kyoto,
2010,
3. **Okumura S**, Bai Y, Tsunematsu T, Jin
M, Jiao Q, Suzuki S, Kurotani R,
Yokoyama U, Sato M, Iwatsubo K,
Ishikawa Y : Pharmacological activation of
type 5 adenylyl cyclase stabilizes heart rate
under microgravity induced by parabolic
flight . The 74th Annual Scientific Meeting
of the Japanese Circulation Society, Kyoto,
2010, 3.
4. Jin M, **Okumura S**, Cai W, Hidaka Y,

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

「アデニル酸シクラーゼの活性調節剤」
特願2010-240301

2. 実用新案登録

なし

3. その他

心臓型アデニル酸シクラーゼと心機能

研究者らが行った遺伝子操作動物の解析結果や薬理実験結果から、心臓型サブタイプを欠損させた動物(AC5KO)では、定常状態の心機能低下はないが、心不全など様々な病態生理下ではむしろ心筋保護作用を示すことがわかった。これは心臓型サブタイプがcAMPの基礎産生には関与しないが、交感神経の亢進時に反応するためと考えられる。すなわち5型サブタイプの選択的抑制は、心機能を低下させずに心不全時に心筋保護に働くことを意味する。

5型サブタイプを選択的に抑制する薬剤を検索した結果、サブタイプ選択的に制御する化合物が見つかり(*J Biol Chem* 276,47716-47793,2001; Iwatsubo K et al. *J Biol Chem* 279,40938-40945,2004)、培養心筋細胞では同抑制剤にカテコラミン心毒性に対して心筋保護作用を有することが確認された(Iwatsubo K. et al. *J Biol Chem* 279,40938-40945, 2004)。さらにコンピュータによる解析方法を

開発し (*Letts in Design & Discov* 4,434-441,2007)、85万種の化合物を検索して複数の選択的抑制剤を同定、この中には市販の抗ヘルペス薬が含まれていた。本研究ではマウス心不全マウスモデルを作成し、この抗ヘルペス薬に心筋保護作用があり、生存率を顕著に上昇させることがわかった。

【結果】

1) 慢性カテコラミン刺激心不全マウスモデルをもちいた検討

【目的】 イソプロテレノール(ISO)を用いた慢性カテコラミン刺激による心不全発症を抗ヘルペス薬は抑制するかどうかを検討する。

【方法】 ISO (60mg/kg/day)と抗ヘルペス剤を(20mg/kg/day)をDMSOに希釈してオスモティックミニポンプを用いて投与した(ISO+AC5 inhibitor)。7日目にオスモティックミニポンプをはずし翌日生理学的解析を行った。生理学的解析後に心臓を摘出して半分を病理学的解析、残り半分を生化学的解析に用いる。なおコントロール群(ISO+Vehicle)はISOのみをDMSOに希釈して投与した。

【結果】

1) 抗ヘルペス剤は慢性カテコラミン刺激心不全マウスの生存率を有意に改善した。

ISOのみを投与したマウス(ISO+Vehicle n=31)に比較してISOと抗ヘルペス剤を投与したマウス(ISO+AC5 inhibitor n=18)ではISO投与期間中の生存率がLog-rank testならびにchi-square testのいずれの方法を用いた場合よりも有意に高かった (P<0.05)

2) 抗ヘルペス剤は慢性カテコラミン刺激心

不全マウスの心機能低下を有意に抑制した。

抗ヘルペス剤はベースラインの心機能に影響を与えない。しかしながら慢性カテコラミン刺激による心機能低下を抗ヘルペス剤は有意に抑制した (n=5-12)。

3) 抗ヘルペス剤は慢性カテコラミン刺激心不全マウスの運動耐用能低下を有意に抑制した。

トレッドミル運動負荷試験でマウスが走れる最大速度(Treadmill maximum speed)について調べたところ、ISOの慢性投与により抗ヘルペス剤投与群も未投与群も投与前に比較して有意にTreadmill maximum speedは低下したがその程度は抗ヘルペス群では有意に抑制されていた(n=4-6)。

4) 抗ヘルペス剤は慢性カテコラミン刺激心不全マウスのアポトーシス発症を有意に抑制した。

生理学実験終了後にマウス心臓を摘出した。ホルマリン固定後にTUNEL染色を行い心筋組織のアポトーシスの程度について検討した。その結果抗ヘルペス剤は慢性カテコラミン刺激による心筋細胞のアポトーシスを有意に抑制した (n=4)

5) 抗ヘルペス剤は慢性カテコラミン刺激心不全マウスの線維化を有意に抑制した。

つぎにMasson trichrome染色を行い心筋組織の繊維化の程度について検討した。その結果抗ヘルペス剤は慢性カテコラミン刺激による心筋組織の線維化を有意に抑制した (n=4)

慢性カテコラミン刺激中の生存率を改善する。抗ヘルペス剤をISOに併用した場合 (n=18) は併用しなかった場合 (n=31) に比べて生存率が有意に改善した。b 抗ヘルペス剤はベースラインの心機能に影響を与えない。しかし慢性ISO刺激による心機能低下を有意に抑制する (n=5-12)。c 抗ヘルペス剤は慢性ISO刺激による運動耐用能低下を有意に抑制する (n=4-6) d TUNEL染色 抗ヘルペス剤は慢性ISO刺激による心筋細胞のアポトーシス誘導を有意に抑制する (n=4) e Masson trichrome 染色 抗ヘルペス剤は慢性ISO刺激による心筋組織の繊維化を有意に抑制する (n=4)

[研究の独創性]

細胞内酵素サブタイプの選択的抑制薬は、ホスホジエステラーゼの5型サブタイプ選択的抑制剤であるパイアグラに代表されるように次世代創薬の標的である。アデニル酸シクラーゼは9つのサブタイプを持つため、それぞれのサブタイプが創薬の対象となり、既に世界各国で薬剤開発が行われ、英国では睡眠障害を対象として脳型サブタイプの阻害剤開発が進んでいる。

AC5選択的抑制剤の開発は、高齢者に向けた副作用の少ない薬としてだけでなく、我々の長年の研究成果に裏づけされたコンピュータによる予測技術を含めて、次世代の創薬手法の代表例となることが考えられる。

[臨床への貢献度]

心疾患は3大国民死亡原因の第2位でありすべての心疾患の終末像である。高齢化社会を

図 1. a AC5特異的抑制作用をもつ抗ヘルペス剤は

迎え高齢者にも安全に投与可能な治療薬の開発はきわめて重要な課題である。心不全治療の標準指針は、慢性的に亢進しすぎた交感神経の遮断であるが、その代表薬であるβ遮断薬には、導入初期の心機能低下による心不全の急性増悪と呼吸機能抑制という重篤な副作用

があるため、高齢者では大きな問題となる。今後高齢心不全患者はますます増加することが予測される(図2)。したがって心機能低下を起こさず、呼吸機能抑制も起こさない心不全治療薬の開発は重要である。

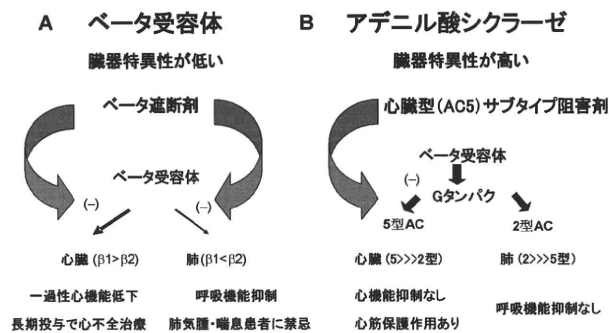


図2(A) ベータ遮断薬は心臓以外に肺のベータアドレナリン受容体シグナルも遮断する。
 (B) 5型アデニルシクラーゼ遮断薬は心臓のベータアドレナリン受容体シグナルだけを選択的に遮断可能である。

上地正実(研究分担者)

研究目的

過剰な交感神経活性は心不全の悪化を助長する。交感神経が活性化されると交感神経の神経終末よりノルアドレナリンが放出され、心筋細胞および洞房結節細胞の β 受容体を刺激する。刺激された β 受容体はGs蛋白質およびアデニル酸シクラーゼ(AC)を活性化し、心臓の陽性変時作用および陽性変力作用を引き起こす [1]。

β 受容体シグナルの下流に存在するACには9つのサブタイプが存在する事が知られており、なかでもアデニル酸シクラーゼタイプ5(AC5)は心臓の主要なACの一つである [2]。AC5を特異的にノックアウトしたマウス(AC5KO)の報告において、心不全に伴う収縮力の減少の抑制や心筋アポトーシスの減少といった心筋保護効果が認められている [3]。また、AC5KOは加齢に伴う心筋の肥大や線維化、アポトーシスといった心臓に対するダメージが減少しており、さらには生存期間の延長に關与する事が報告され

ている [4]。以上の事から、心不全の病態や心筋障害にAC5が重要な役割を担っている事が示唆されている。

さらに、AC5を特異的に抑制するPMC-6は β 作動薬であるイソプレナリンによって誘導される心筋アポトーシスを抑制する事が報告された [5]。一方、ヘルペスウイルスなどのDNAウイルスに対する抗ウイルス薬として知られているビダラビン [6] は、コンピュータプログラムを用いた解析によりAC5を特異的に抑制する作用を有する事が明らかとなった。そのため、ビダラビンはPMC-6同様、過剰な交感神経活性による心筋障害を抑制し、さらには心不全時の交感神経活性を抑制する薬として β 遮断薬と同様な効果が期待される。しかしながら、心不全の病態に対するビダラビンを用いた報告はない。そこで我々は、高頻度ペースングにて誘発した心不全モデル犬にビダラビンを投薬する事により、ビダラビンの心機能への影響および副作用等を検討した。

材料および方法

1. 供試動物

日本大学生物資源科学部獣医内科学研究室にて飼育していたビーグル成犬8頭(雌、4歳5ヵ月～5歳9ヵ月齢)を用いた。供試犬はペースングワイヤー埋め込み前に、身体検査、血液検査、心電図検査、血圧検査、X線検査、心臓超音波検査にて健常であることを確認した。なお、これらの犬は日本大学生物資源科学部動物実験指針および手引きに従って飼育管理した。

2. ペースングワイヤーの埋め込み

硫酸アトロピン(アトロピン硫酸塩注射液、扶桑薬品工業株式会社、大阪、日本) 0.025 mg/kg、メロキシカム(メタカム®0.5%注射液、ベーリンガーインゲルハイムベトメティカジャパン株式会社、東京、日本) 0.2 mg/kg、ミダゾラム(ドルミカム®注射液 10 mg、アステラス製薬株式会社、東京、日本) 0.2 mg/kg、酒石酸ブトルファノール(ベトルファール®、明治製菓株式会社、

東京、日本) 0.2 mg/kgを前投与した後、プロポフォール(最大量: 4 mg/kg)にて導入した。麻酔導入後、気管挿管を行い、イソフルラン(イソフル®、大日本住友製薬株式会社、大阪、日本)にて維持した。麻酔後は左側横臥位にて保定し、右側胸部を剃毛、消毒した。右側第四肋間より開胸後、心膜を切除し、心臓を露出させた。その後、右室心外膜側よりペースングワイヤー(ペースングワイヤー BM604A、株式会社トライテック、東京、日本)を心筋内に刺入し、電極部位を心筋内に埋入した。ペースングワイヤー遠位端は右側胸部上方より胸腔から引き出し、皮膚に固定した。ペースングワイヤー設置後は胸腔ドレーンを設置し、常法に従い閉胸を行った後、麻酔より覚醒させた。胸腔ドレーンは排液を認めなくなった時点で抜去した。また、手術終了より3日間は抗生剤であるセファゾリンナトリウム(セファメジン® α 注射用、アステラス製薬株式会社、東京、日本)を20 mg/kgにて一日三回、静脈内投与した。なお、手術後、一

週間以上の回復期間を経た後、ペーシングを開始した。

3. 心不全モデル犬の作成

胸腔より引き出されたペーシングワイヤを体外式心臓ペースメーカー(SEP-101、スターメディカル株式会社、東京、日本)に接続した後、250 beats/minにて右室ペーシングを行った(図1)。ペーシングを3週間継続した後、心臓超音波検査を行い、左室拡張末期内径(LVIDd)の増加(> 34 mm)および、左室内径短縮率(FS)の低下(≒ 11%)を認めた事によって、心不全状態と判断し

た(図2)。

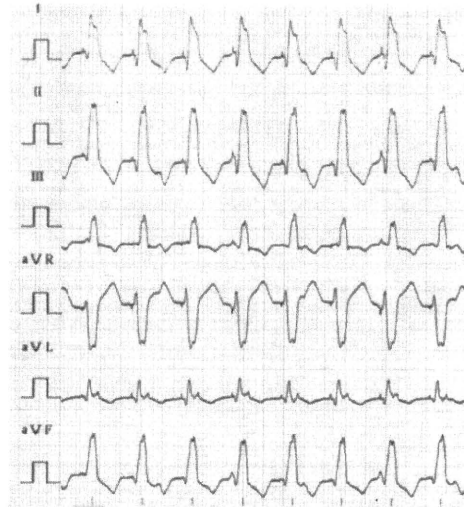


図1 ペーシング中の心電図。50 mm/sec.

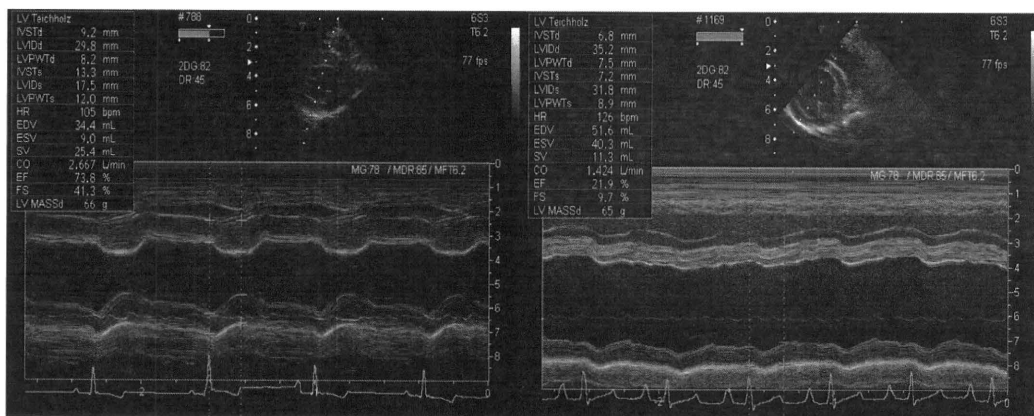


図2 心臓超音波検査におけるペーシング前(左)およびペーシング3週間後(右)の右傍胸骨短軸面乳頭筋レベルにおけるMモード像。ペーシング3週間において顕著なLVIDdの増加およびFSの低下が認められる。

4. 薬剤の投与

心不全状態となった供試犬をビダラビン投与群(n = 4)およびコントロール群(n = 4)に無作為に群分けを行った。ビダラビン投与群はビダラビン一水和物(東京化成工業株式会社、東京、日本)を生理食塩水に1 mg/mlとなるように溶解し、1 mg/kg/hour(1 ml/kg/hour)にて静脈内投与した。一方、コントロール群は生理食塩水を1 ml/kg/hourにて静脈内投与した。投薬はペーシング3週間目より開始し、10日間継続した。なお、ペーシングは3週間目より240 beats/minに変更した。ペーシングは4週間にて終了し、後の3日間は非ペーシング下で投薬を行った。

5. 心機能検査

ペーシング前、ペーシング4日、7日、11日、14日、18日、投薬前(ペーシング21日目)、投薬7日目(ペーシング28日目)、投薬10日目(ペーシング終了後3日目)にてcomplete blood counts(CBC)、血液生化学検査、

心電図検査(α 6000 AX-D、フクダ エム・イー工業株式会社、東京)、血圧測定(オシロメトリック法)、胸部X線検査、心臓超音波検査を行った。CBCにおいては白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、血小板数を測定した。血液生化学検査はアラニントランスアミナーゼ(ALT)、アスパラギン酸トランスフェラーゼ(AST)、アルカリフォスファターゼ(ALKP)、アルブミン(ALB)、グロブリン(GLOB)、総蛋白質(TP)、総コレステロール(T-CHOL)、グルコース(GLU)、血中尿素窒素(BUN)、クレアチニン(CRE)、カルシウム(Ca)、リン(P)、C反応性蛋白質(CRP)の13項目を測定した。心電図検査(α 6000 AX-D、フクダ エム・イー工業株式会社、東京)では不整脈の有無およびP波、Q波、R波、S波、T波の電位高、PR間隔、QRS間隔、QT間隔を測定した。さらに、QT間隔はRR間隔に左右されるため、 $QTc = QT / \sqrt{RR}$ の公式にて補正した。血圧測定は間接測定法のひとつであるオシ

ロメトリック法(BP-100D、フクダ エム・イー工業株式会社、東京)にて測定し、カフは全頭において尾の基部に巻き付けた。胸部X線検査においては心拡大の評価を行った。評価方法はBuchanan JW et al. [7]の方法に従い、胸部X線右側面像における心臓陰影の長軸および短軸径と椎骨の径を比較する椎骨心臓サイズ(VHS)を用いた(図3)。また、胸部X線背腹像において心胸郭比を測定した。心臓超音波検査(APLIO SSA-770A、東芝メディカルシステムズ株式会社、栃木)においてはLVIDd、左室収縮末期内径(LVIDs)、拡張期心室中隔壁厚(IVSTd)、収縮期心室中隔壁厚(IVSTs)、拡張期左室自由壁厚(LVPWTd)、収縮期左室自由壁厚(LVPWTs)、1回拍出量(SV)、心拍出量(CO)、肺動脈流速、大動脈流速、左房大動脈径比(LA/Ao)を測定した。また、LVIDdおよびLVIDsより、FSを算出($FS=(LVIDd-LVIDs)/LVIDd$)した。

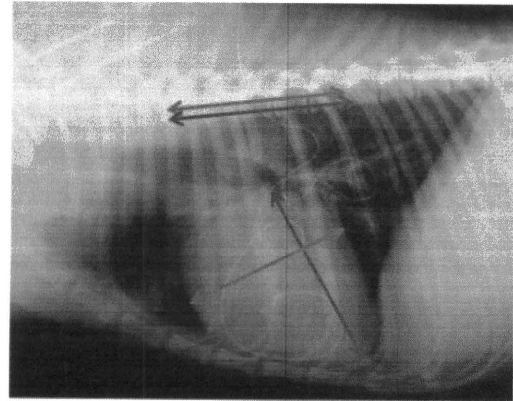


図3 VHS測定例。心臓の長軸径(赤線)および短軸径(青線)のそれぞれの長さが、第四胸椎から何椎体分に相当するかを計測する(赤線:5.3椎体、青線:5椎体)。その後、長軸および短軸に相当する椎体数を足し合わせた物が、この個体のVHSとなる(5.3+5=10.3)。

さらに、ペーシング前、ペーシング7日目、14日目、投薬前(ペーシング21日目)、投薬7日目、10日目において血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)濃度測定、血漿ノルアドレナリン濃度測定を行った。ANPおよびノルアドレナリン測定用の血液は、ペーシング停止後に供試犬を30分以上安静下におき、

頸静脈より採取した後、ANP測定用血液はアプロチニン添加EDTA-2Na採血管に、ノルアドレナリン測定用血液はEDTA-2Na採血管に分注した。分注した血液は3000rpm、10分間、4℃にて遠心した後、血漿を分離し、測定までの期間は-80℃にて保管した。ANP濃度測定にはCLEIA法を、ノルアドレナリン濃度測定にはHPLC法を用いた。

ペーシング前、投薬前、投薬7日目および10日目の検査では、上記の検査終了後、酒石酸ブトルファノール0.1 mg/kgによる鎮静下にて、 β 受容体作動薬であるイソプロテレノール(プロタノールL注、興和創薬株式会社、東京、日本)に対する反応性を評価した。イソプロテレノールは静脈内より投与し、0.02 μ g/kg/min、0.04 μ g/kg/min、0.08 μ g/kg/minへと漸増した。イソプロテレノールの各投与量において心拍数、血圧等の値が安定した後、心拍数、FSおよび血圧を測定した。また、上記の測定終了後、ペースメーカーによるペーシング条件下(2 10 beats/min)にて、FSおよび血圧を測定し

た。なお、血圧測定は足背動脈に24 G留置針を挿入し、血圧トランスデューサー(DX-360、日本光電工業株式会社、東京、日本)に接続することによって、測定を行った。

6. 心臓カテーテル検査

投薬10日目における心機能検査終了後、上記の麻酔方法を用いて、心臓カテーテル検査を行った。右側横臥位にて保定後、左側頸部を剃毛、消毒した。頸部を切皮し、頸動脈を確保した。頸動脈に20 Gの留置針を挿入し、ガイドワイヤーを血管内に挿入した。ガイドワイヤー挿入後、留置針を抜去し、ガイドワイヤーに沿わせ、5 Frのシースおよびダイレーターを頸動脈内に挿入した。その後、ガイドワイヤーおよびダイレーターを抜去し、シース内に4 Frの圧測定用カテーテルを挿入した。カテーテルはX線透視装置による透視下にてカテーテルの先端を左心室内に誘導後、左室圧を測定した。左室圧測定後は圧カテーテルおよびシースを頸動脈より抜去し、頸動脈を血管縫

合後、血液の漏出が無い事を確認した後、皮膚縫合を行った。

7. 剖検

心臓カテーテル検査終了後、麻酔下にて塩化カリウムの静脈内投与により安楽死を行い、心臓、肺、肝臓、腎臓および左右の橈側皮静脈、伏在静脈を摘出した。摘出した心臓は総重量を測定後、左室自由壁、心室中隔壁、右室自由壁、左房壁、右房壁、心房中隔壁に分け、それぞれの重量を測定した。重量測定後、10%中性緩衝ホルマリンまたは液体窒素にて組織を保存した。

8. 病理組織学的腱索

摘出した組織は10%中性緩衝ホルマリンにて24時間固定した後、70%エタノールにてさらに一晚固定した。その後、自動固定包埋装置(サクラ自動固定包埋装置、サクラファインテックジャパン株式会社、東京、日本)にて組織内にパラフィンを浸透させ、パラフィン包埋ブロック作成装置(ティシュ

ー・テック TECプラスシステム、サクラファインテックジャパン株式会社、東京、日本)にてパラフィンブロックを作成した。パラフィンブロックは3 μ mにて薄切した後、HE染色およびMasson trichrome染色に供した。HE染色は薄切した切片をキシレンおよびアルコールにて脱パラフィンした後、マイヤーのヘマトキシリン(サクラファインテックジャパン株式会社、東京、日本)およびエオジン(サクラファインテックジャパン株式会社、東京、日本)にて染色し、常法に従い脱水、透徹、封入した。また、Masson trichrome染色は薄切した切片を、HE染色同様脱パラフィンした後、ブアン溶液に一晩室温にて浸水させた。その後、ビーブリッヒスカーレットー酸フクシン溶液にて5分染色し、10%リンタングステン酸および10%リンモリブデン酸の混合溶液に10分間浸水させた。その後、アニリン青溶液にて十分な染色を得た事を確認した後、1%酢酸に2分間浸水させ、常法に従い脱水、透徹、封入を行った。

1. 心不全モデル犬作製までのCBCおよび血液生化学検査の変動

両群共に白血球数は経時的に上昇する傾向が認められた(図4)。赤血球数(図5)、ヘモグロビン濃度(図6)、ヘマトクリット値(図7)は両群共にペースング4日目に上昇する傾向が認められたが、その後低下し、ペースング21日目においてはペースング前と変化は認められなかった。平均赤血球容積(図8)、平均赤血球色素量(図9)、平均赤血球色素濃度(図10)、血小板数(図11)においては両群共にペースング21日目までに変化を認めなかった。

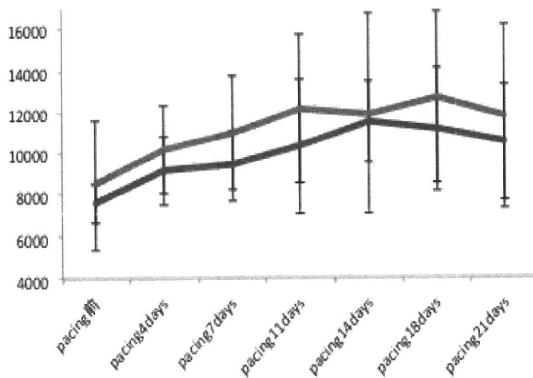


図4 ペースング21日目までの白血球数の

変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

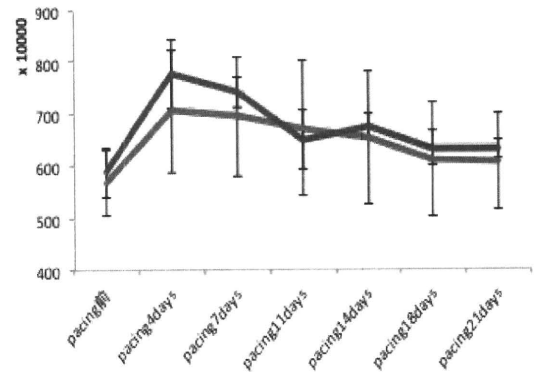


図5 ペースング21日目までの赤血球数の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

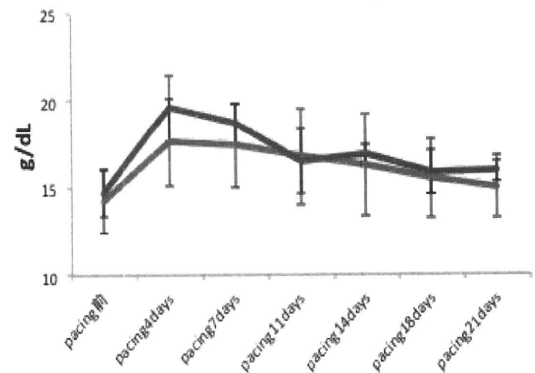


図6 ペースング21日目までのヘモグロビン濃度の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

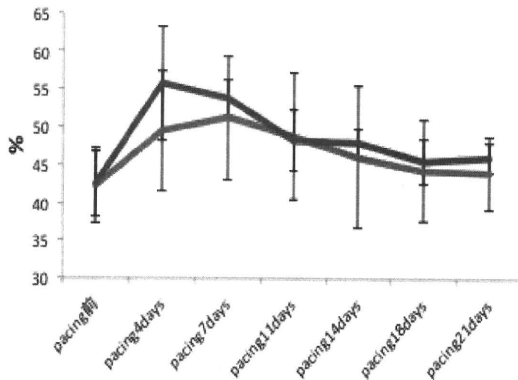


図7 ペーシング21日目までのヘマトクリット値の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

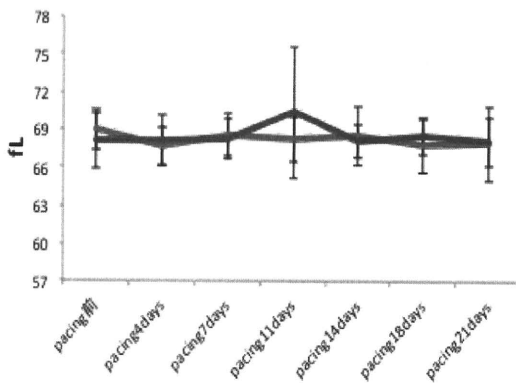


図8 ペーシング21日目までの平均赤血球容積の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

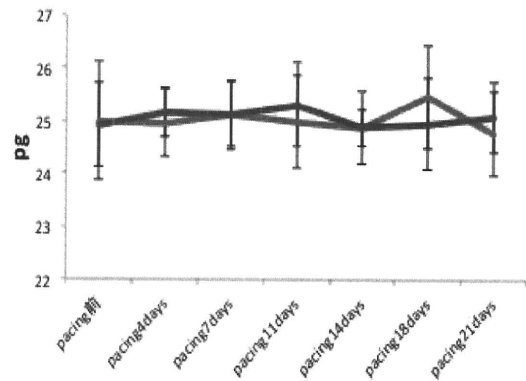


図9 ペーシング21日目までの平均赤血球色素量の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

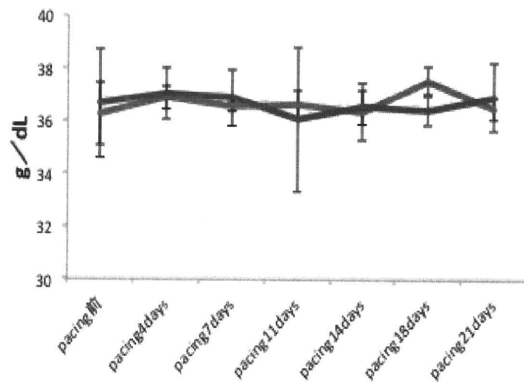


図10 ペーシング21日目までの平均赤血球色素濃度の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

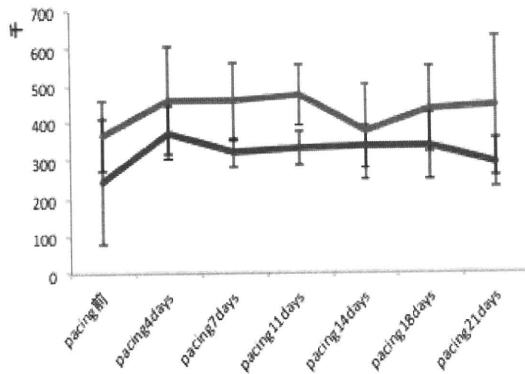


図11 ペーシング21日目までの血小板数の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

また、ALB(図12)、GLOB(図13)、TP(図14)の低下傾向が認められた。ALT、AST、ALKP、T-CHOL(図15)、GLU(図16)、BUN(図17)、CRE(図18)、Ca(図19)、P(図20)、CRP(図21)、Na(図22)、K(図23)、Cl(図24)は両群共にペーシング21日までに変化を認めなかった。

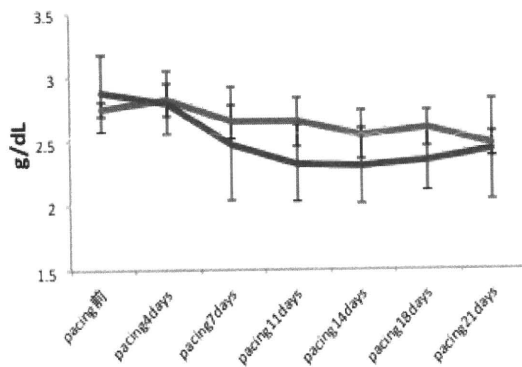


図12 ペーシング21日目までのアルブミン (ALB)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

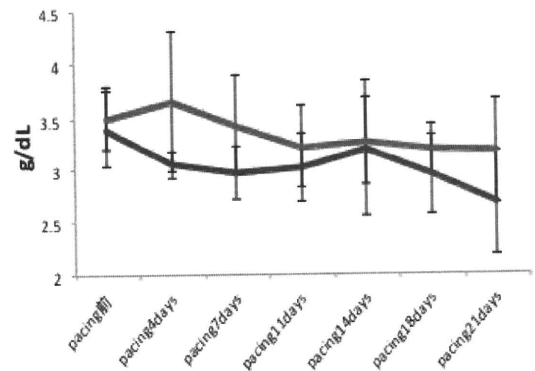


図13 ペーシング21日目までのグロブリン (GLOB)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

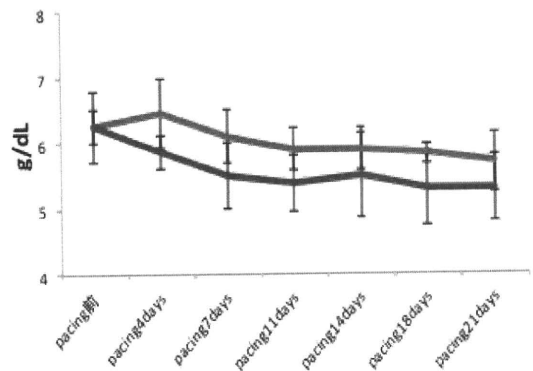


図14 ペーシング21日目までの総蛋白質 (TP)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

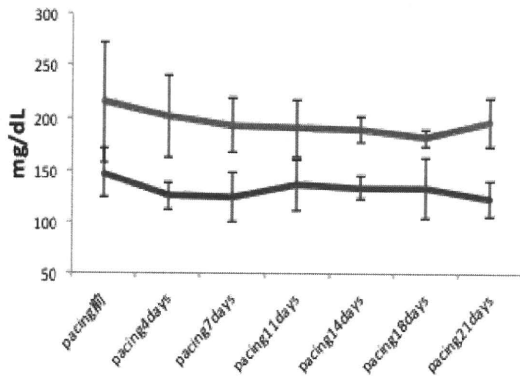


図15 ペーシング21日目までの総コレステロール(CHOL)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

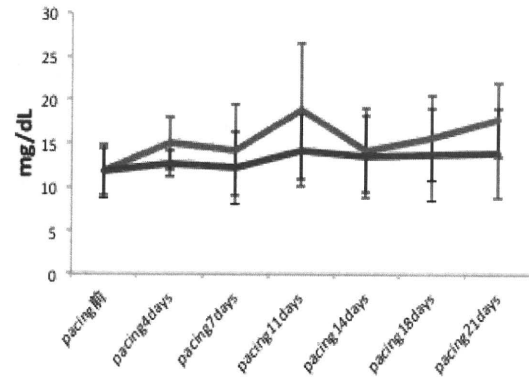


図17 ペーシング21日目までの血中尿素窒素(BUN)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

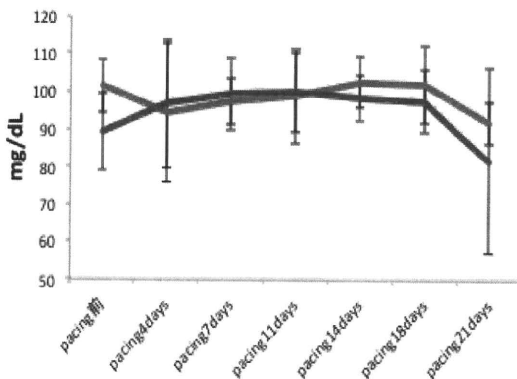


図16 ペーシング21日目までのグルコース(GLU)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

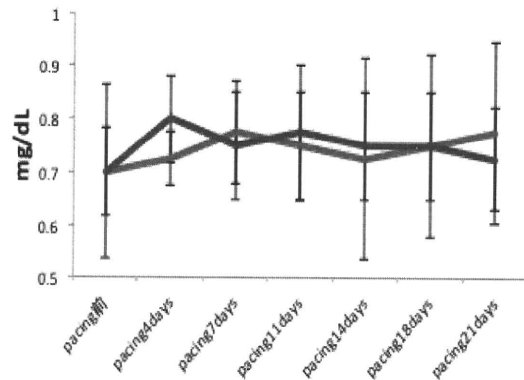


図18 ペーシング21日目までのクレアチニン(CRE)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

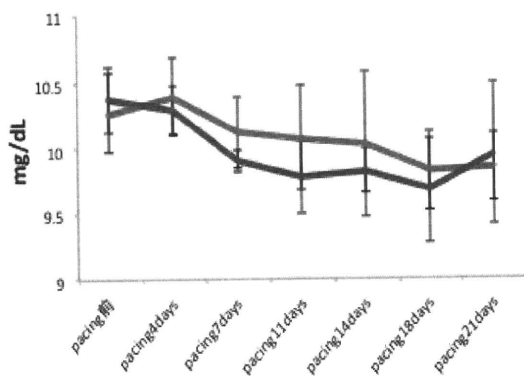


図19 ペーシング21日目までのカルシウム (Ca)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

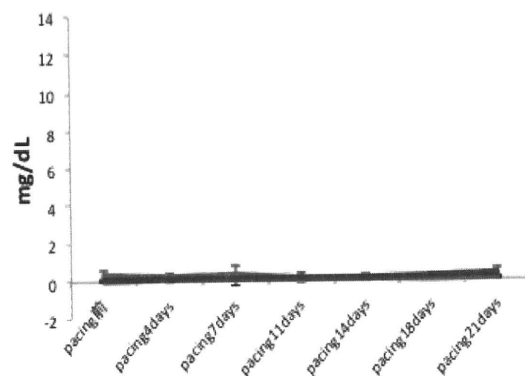


図21 ペーシング21日目までのC反応性蛋白質 (CRP)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

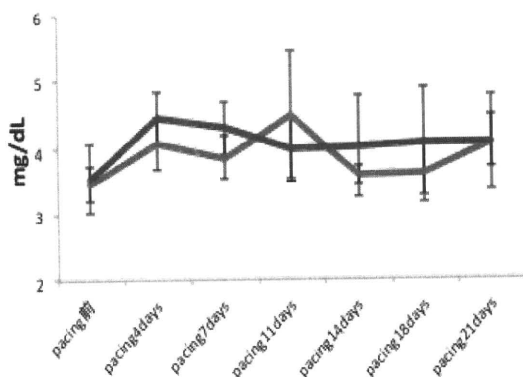


図20 ペーシング21日目までのリン(P)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

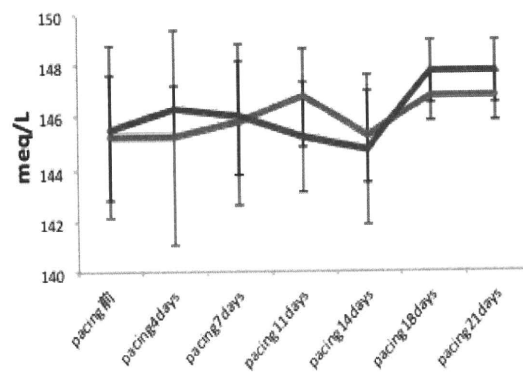


図22 ペーシング21日目までのナトリウム (Na)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

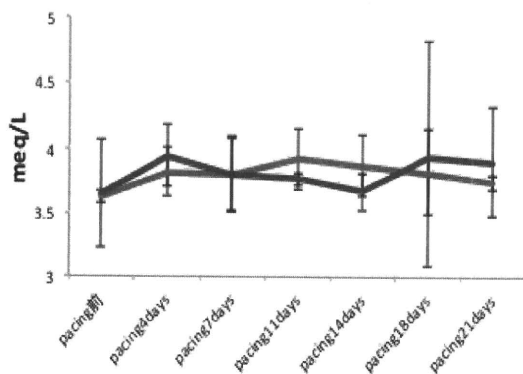


図23 ペーシング21日目までのカリウム (K)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

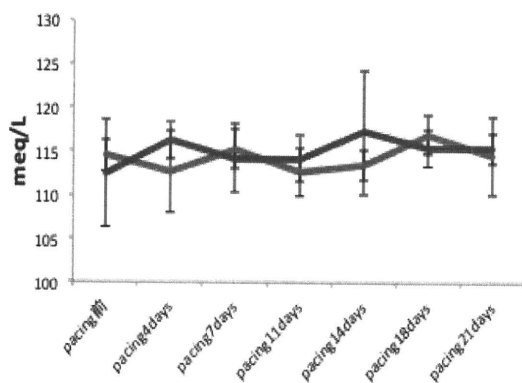


図24 ペーシング21日目までのクロール (Cl)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

2. 心不全モデル犬作製までのANPおよび血中カテコラミン濃度の変動

ANPおよび血中カテコラミン濃度ともに

ペーシング21日目にてペーシング前に比較して両群共に高値を示す傾向が認められた。

3. 心不全モデル犬作製までの心電図検査の変動

ペーシング21日までに心電図上において不整脈は認められなかった。P波(図25)、Q波(図26)、R波(図27)、S波(図28)、T波(図29)は両群共にペーシング21日までに変化を認めなかった。また、PR間隔(図30)、QRS間隔(図31)、QT間隔(図32)、QTc(図33)においても変化を認めなかった。

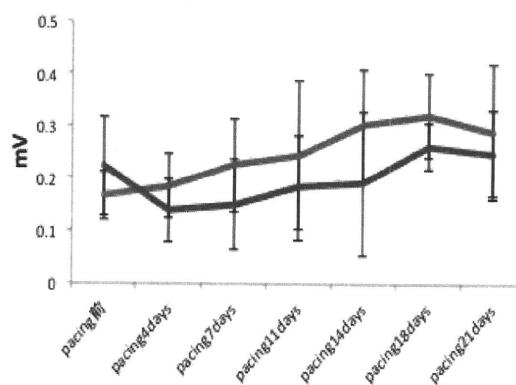


図25 ペーシング21日目までのP波の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

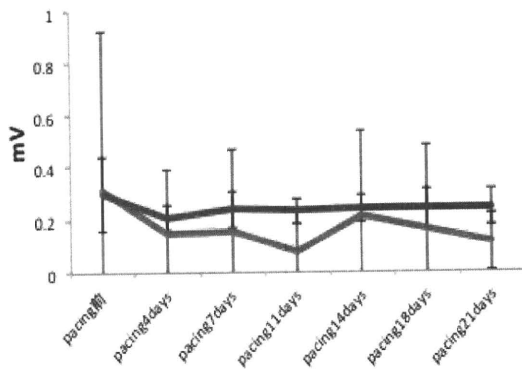


図26 ペーシング21日目までのQ波の変動。
青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

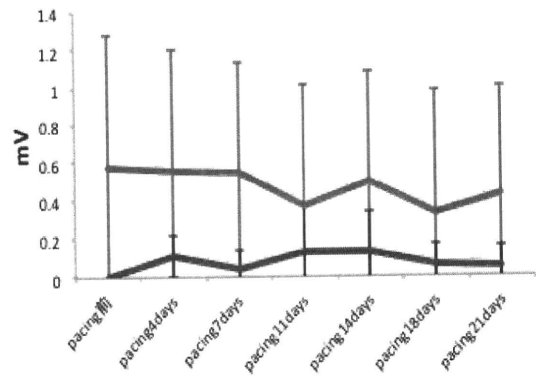


図28 ペーシング21日目までのS波の変動。
青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

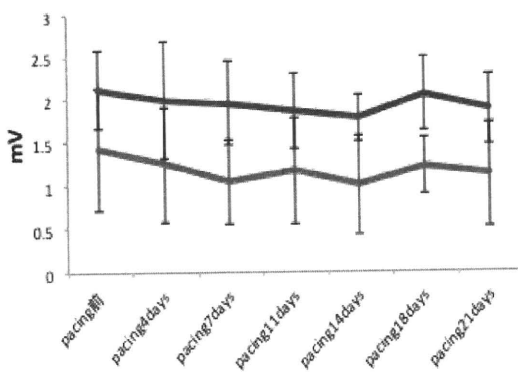


図27 ペーシング21日目までのR波の変動。
青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

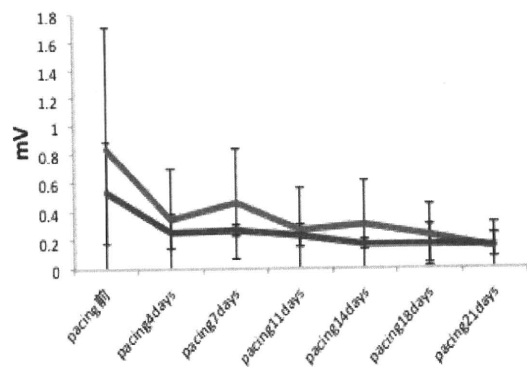


図29 ペーシング21日目までのT波の変動。
青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

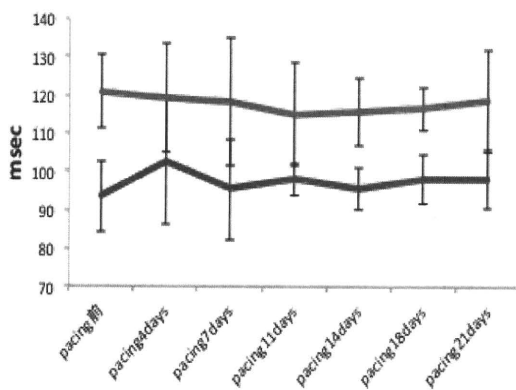


図30 ペーシング21日目までのPR間隔の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

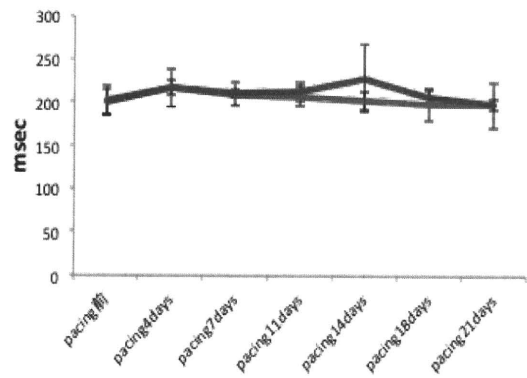


図32 ペーシング21日目までのQT間隔の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

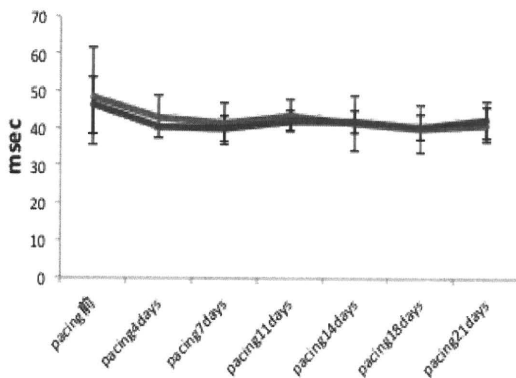


図31 ペーシング21日目までのQRS間隔の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

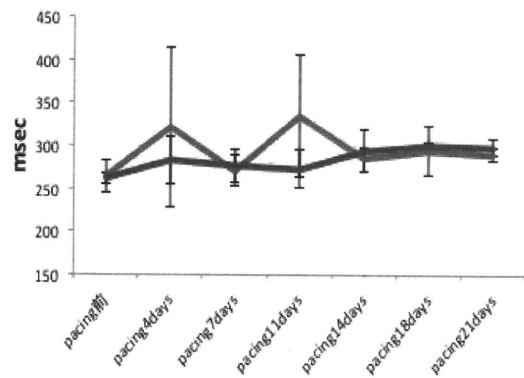


図33 ペーシング21日目までのQTcの変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

4. 心不全モデル犬作製までの収縮期、平均、拡張期血圧の変動

オシロメトリック法による血圧は、収縮期、平均、拡張期全てにおいてペーシング