

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | もり た やす ひろ<br>森 田 泰 弘   |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (医 学)   |
| 学位記番号    | 医 博 第 1882 号  |
| 学位授与の日付  | 平 成 9 年 3 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   | KATP Channels Contribute to the Cardioprotection of Preconditioning Independent of Anesthetics in Rabbit Hearts<br>(家兎心プレコンディショニングの心筋保護効果における ATP 感受性 K チャネルの関与は麻酔薬非依存性である) |
| 論文調査委員   | (主 査)<br>教 授 森 健次郎 教 授 野間昭典 教 授 篠山重威  |

### 論 文 内 容 の 要 旨

〔背景および目的〕 長時間虚血の前に短時間の心筋虚血再灌流を施すと、虚血心筋障害が著明に軽減する（梗塞サイズの縮小，不整脈の減少）ことが知られている（ischemic preconditioning; PC）。PCの心筋保護作用に ATP 感受性 K（K<sub>ATP</sub>）チャネルの活性化を介する Ca 過負荷の抑制が関与することが犬，豚で示されている。一方，家兎においては，1）ketamine-xylazine（KX）麻酔下では，PCの梗塞サイズ縮小効果は K<sub>ATP</sub> チャネル阻害薬 glibenclamide 0.3~3 mg/kg 投与で阻害され，K<sub>ATP</sub> チャネル開口薬 pinacidil 1.0 mg/kg の前投与で梗塞サイズが縮小すること，2）また，pentobarbital（PB）麻酔下では同用量の glibenclamide，pinacidil いずれの効果も認められないことから，PCの心筋保護効果における K<sub>ATP</sub> チャネルの関与の有無が麻酔薬により規定されたと考えられている。我々は家兎虚血心モデルにおいて PC が長時間虚血による心筋細胞膜酵素（adenylate cyclase; AC, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase; Na/K）の活性低下を抑制することを報告した（Circulation '93; 88: 2827-2837）。本研究では，PC による虚血時心筋細胞膜酵素活性の保持効果における K<sub>ATP</sub> チャネルの関与の麻酔薬依存性を検討した。

〔方法および結果〕 家兎を PB または KX で麻酔し，冠動脈結紮による20分間虚血を施して心臓を摘出した。左室を虚血領域，非虚血領域に分離して心筋膜分画を精製，Salomon らの方法で AC 活性を，Jones らの方法で Na/K 活性を測定し，虚血領域の非虚血領域に対する酵素活性低下率を算出した。20分間虚血前に5分虚血5分再灌流を2回繰返した PC 群の酵素活性低下率は，両麻酔下とも14~18%で，対照の20分間虚血群（32~38%）と比べ有意に小さかった。K<sub>ATP</sub> チャネル阻害薬 glibenclamide 3 mg/kg を PC 前に投与すると，PB 麻酔下での低下率は15~17%とその阻害効果を認めず，KX 麻酔下では35~37%と阻害効果を認めた。しかし，倍量の glibenclamide 6 mg/kg の前投与では PB 麻酔下でも31~35%まで低下し，PB 麻酔下では KX 麻酔下時に比し PC の心筋保護効果の阻害により高用量の glibenclamide を要することがわかった。さらに，K<sub>ATP</sub> チャネル開口薬の心筋細胞膜酵素活性保持効果について，pina-

cidil および、より心臓選択性の高い cromakalim の 2 剤で検討した。pinacidil 1.0 mg/kg の前投与では、いずれの麻酔下でも 20 分間虚血後の酵素活性保持効果は認めなかった（低下率；30～34%）が、cromakalim 40  $\mu$ g/kg の前投与では両麻酔下において活性の保持効果が認められ（12～18%）、PB 麻酔下でも  $K_{ATP}$  チャネルを介する心筋保護効果があることがわかった。

〔結論〕 家兎では  $K_{ATP}$  チャネル阻害薬、開口薬の薬理的効果は麻酔薬により修飾をうけたが、PC の心筋保護効果における  $K_{ATP}$  チャネルの関与は麻酔薬非依存性であった。本研究により、PC の心筋保護効果における  $K_{ATP}$  チャネルの関与が動物種によらないことがより明瞭となり、その重要性が位置付けられた。

### 論文審査の結果の要旨

短時間虚血再灌流刺激後の長時間心筋虚血時にみられる心筋保護効果（プレコンディショニング；PC）における ATP 感受性 K チャネル（ $K_{ATP}$ ）の関与の麻酔薬依存性が家兎心で報告されている。本研究では、PC による虚血時心筋膜酵素（アデニレートサイクレースおよび  $Na^+$ 、 $K^+$  ATP アーゼ）活性低下の抑制効果における  $K_{ATP}$  の関与の麻酔薬依存性を検討した。PC の虚血時心筋膜酵素活性保持効果はベントバルビタール麻酔下ではケタミンキシラジン麻酔下に比し高用量の  $K_{ATP}$  阻害薬（グリベンクラミド）を要したが阻害可能であった。一方、開口薬（クロマカリウム）は麻酔薬非依存性に虚血時酵素活性を保持した。これらの結果から、家兎心 PC における  $K_{ATP}$  の麻酔薬非依存的関与が明らかとなった。以上の研究は虚血性心疾患の病態解明に貢献し、心筋虚血障害減少を目的とした基礎的知識の蓄積に寄与するところが多い。

従って、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 9 年 2 月 18 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。