

氏 名	やま もと せつ こ 山 本 節 子
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	論 工 博 第 3635 号
学位授与の日付	平 成 14 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	STUDIES ON THE Na^+/H^+ EXCHANGE IN MYOCARDIAL ISCHEMIA (虚血心筋における Na^+/H^+ 交換系に関する研究)

論文調査委員 (主 査) 教授 田 中 渥 夫 教授 今 中 忠 行 教授 木 村 俊 作

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、新規に合成された Na^+/H^+ 交換系阻害剤 SM-20550 および SMP-300 を用いて、心筋虚血再灌流障害および心筋虚血障害における病態形成時の Na^+/H^+ 交換系の役割について解析したものであり、緒言、結論および本論 2 編 5 章よりなっている。SM-20550 と SMP-300 はともに Na^+/H^+ 交換系阻害作用を有するが、SM-20550 は静脈内投与可能な薬剤であり、急性期の心筋虚血再灌流障害を対象として開発するのに適しているのに対し、SMP-300 は経口投与可能な薬剤であり、狭心症など慢性の虚血性心疾患を対象に開発するのにふさわしいと考え、二種の化合物を用いて解析を行うことにした。

第 1 編は心筋虚血再灌流障害における Na^+/H^+ 交換系の役割を解析した報告である。第 1 章では、心筋細胞を用いて NH_4Cl プレパルス法による細胞内酸負荷からの pH 回復を指標に Na^+/H^+ 交換系活性を測定したところ、SM-20550 は濃度依存的に Na^+/H^+ 交換系を阻害し、その 50% 阻害作用を示す濃度は 10nM と強力であった。また、SM-20550 は他のイオンチャンネル、受容体などには親和性を示さず、強力かつ選択的な Na^+/H^+ 交換系阻害剤であることを証明した。次に、ラット摘出灌流心を用いて、SM-20550 処置により虚血再灌流後の左室発生圧減弱・左室拡張終期圧増大・冠灌流圧上昇・心筋細胞からの酵素の遊離、すなわち、心筋収縮・拡張機能および冠循環の低下、心筋細胞膜障害がすべて濃度依存的に改善され、同時に Na^+ および Ca^{2+} オーバーロードが軽減されることを示し、 Na^+/H^+ 交換系を介した Na^+ および Ca^{2+} オーバーロードが心筋虚血再灌流障害の大きな成因となることを明らかにした。第 2 章では、虚血再灌流処置後のラット心臓より調製したミトコンドリアの酸化的リン酸化機能は、非虚血通常灌流処置後のラット心臓より調製したミトコンドリアのそれに比し低下しているが、SM-20550 を虚血前より処置しておくとそのミトコンドリアの酸化的リン酸化機能が改善されると同時にミトコンドリア Ca^{2+} オーバーロードが軽減されることを明らかにした。心筋の収縮・弛緩機能ならびに細胞内イオン恒常性の保持に必要なエネルギー源としてはミトコンドリア酸化的リン酸化を介した ATP 産生が最も重要であるとされているが、本研究により、 Na^+/H^+ 交換系阻害剤による虚血再灌流障害改善効果にはそのミトコンドリア酸化的リン酸化機能保持効果が関与していること、そのメカニズムのひとつとしてミトコンドリア Ca^{2+} オーバーロード抑制作用が考えられることを示した。第 3 章では、ラット摘出灌流心において、虚血再灌流後のアセチルコリン誘発血管内皮依存性弛緩反応が減弱しているが、SM-20550 処置によりその血管内皮機能障害が改善されることを示した。すなわち、 Na^+/H^+ 交換系阻害剤の心筋虚血再灌流障害改善作用に、血管トーン調節に重要な血管内皮機能の維持が関与していることを明らかにした。さらに、培養血管内皮細胞を用いて、過酸化水素刺激による細胞からの酵素遊離を SM-20550 が抑制することを示し、虚血再灌流時に産生し血管内皮細胞を攻撃する因子のひとつである酸素ラジカルに対し Na^+/H^+ 交換系阻害剤が保護的に働くことを明らかにした。

第 2 編は実験的狭心症モデルを用いて、心筋虚血障害に対する Na^+/H^+ 交換系の役割を解析した報告である。第 4 章では心筋細胞を用いて SMP-300 の Na^+/H^+ 交換系活性に対し 50% 阻害作用を示す濃度は 6nM であること、SMP-300 は他のイオンチャンネル、受容体などには親和性を示さないことより、SMP-300 は強力かつ選択的な Na^+/H^+ 交換系阻害剤

であることを証明した。一方、2種の Na^+/H^+ 交換系阻害剤、SMP-300および5-(N-ethyl-N-isopropyl)-amiloride (EIPA) がともにイソプロテレノールおよびバソプレッシン誘発狭心症モデルにおいて虚血性心電図変化の指標としているST-segmentの下降を用量依存的に抑制することを示し、 Na^+/H^+ 交換系が虚血再灌流障害のみならず虚血障害の成因ともなることを明らかにした。第5章では、SMP-300はイソプロテレノールおよびバソプレッシン誘発ST-Segment下降ならびに冠動脈閉塞誘発T波上昇を、経口投与時に用量依存的に抑制し、労作性、冠攣縮性、および虚血性の3種の狭心症様モデルにおいて Na^+/H^+ 交換系阻害剤が有効性を示すことを明らかにした。さらに、SMP-300は冠動脈閉塞後再灌流した心臓の梗塞サイズを虚血前経口投与により縮小すること、SMP-300は既存の抗狭心症薬と異なり、抗狭心症作用を示す用量で正常血圧や心拍数に影響しないことを示した。すなわち、経口投与可能な Na^+/H^+ 交換系阻害剤は正常血行動態に作用せず使いやすい、新規の機序を持つ抗狭心症となりうることを示し、そして Na^+/H^+ 交換系阻害剤は狭心症から心筋梗塞への移行を軽減する可能性があることを示した。

論文審査の結果の要旨

本論文は、選択的 Na^+/H^+ 交換系阻害剤を用いて、心筋虚血再灌流障害および心筋虚血障害における病態形成時の Na^+/H^+ 交換系の役割についての研究をまとめたものであり、得られた結果は以下のとおりである。

1. 心筋細胞を用いて細胞内酸負荷からの回復を指標に Na^+/H^+ 交換系活性を測定すると、新規に合成された化合物SM-20550およびSMP-300は濃度依存的に Na^+/H^+ 交換系を阻害し、その50%阻害作用を示す濃度はそれぞれ10および6nMと強力であった。SM-20550およびSMP-300は何れも他のイオンチャンネル、受容体などには親和性を示さず、これらの化合物は強力かつ選択的な Na^+/H^+ 交換系阻害剤であることを証明した。次に、ラット摘出灌流心を用いて、SM-20550処置により虚血再灌流後の心機能・冠循環の低下、心筋細胞膜障害がすべて濃度依存的に改善され、同時に Na^+ および Ca^{2+} オーバーロードが軽減されることを示し、 Na^+/H^+ 交換系を介した Na^+ および Ca^{2+} オーバーロードが心筋虚血再灌流障害の大きな成因となることを証明した。
2. ラット摘出灌流心にてSM-20550処置により虚血再灌流後のミトコンドリア呼吸機能が改善されると同時にミトコンドリア Ca^{2+} オーバーロードが軽減されることを示し、虚血再灌流時に Na^+/H^+ 交換系が心筋エネルギー産生に重要なミトコンドリア呼吸機能に関与することを明らかにした。
3. ラット摘出灌流心にてSM-20550処置により虚血再灌流後の血管内皮機能障害が改善されることを明らかにし、虚血再灌流時に Na^+/H^+ 交換系が血管トーン調節に重要な血管内皮機能に関与することを示した。
4. SMP-300のイソプロテレノールおよびバソプレッシン誘発狭心症モデルにおける有効性を示すことで Na^+/H^+ 交換系が虚血障害の成因となることを明らかにした。
5. SMP-300が経口投与時に3種の狭心症モデルで有効であることを示し、心筋梗塞を縮小することを示し、 Na^+/H^+ 交換系阻害剤が有望な狭心症治療薬となりうることを示した。

以上のように、本論文は心疾患に対する Na^+/H^+ 交換系阻害剤の有効性を明らかにしたものであり、学術上、実際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。

また、平成13年12月21日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。