



Title	Taurineの抗不整脈作用発現機作
Author(s)	藤本, 征五
Citation	大阪大学, 1974, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31031
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	藤 本 征 五
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 3 0 1 3 号
学位授与の日付	昭和 49 年 3 月 1 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	Taurine の抗不整脈作用発現機作
論文審査委員	(主査) 教 授 岩田平太郎
	(副査) 教 授 近藤 雅臣 教 授 上原喜八郎
	教 授 青沼 繁

論 文 内 容 の 要 旨

緒 言

強心配糖体 (cardiac glycosides) を含むジギタリス葉は、18世紀初期から吐薬や利尿薬として用いられていた。その後、これは強心薬としてうっ血性心不全に対して極めて有効であることがわかり、利尿効果は、強心効果に伴う腎血流量の増加の結果と考えられるようになった。現在に至るも、強心配糖体に優る強心薬は見つかっていない。強心配糖体は、ジギタリス葉以外にもstrophanthin-K, strophanthin-G (ouabain) などがそれぞれ単離された。

Digitoxin は、遅効性、持続型であり、ouabain は速効性、一過性の強心配糖体であり、その臨床的緊急度に応じて、使いわけが可能である。

強心配糖体によ心筋収縮力の増加は、ATP や O_2 消費の増加を伴わず、心筋収縮効率の上昇に基づくが、心筋も骨格筋と同様横紋筋であるため、骨格筋の収縮機構すなわち、excitation-contraction coupling に細胞内 Ca^{2+} が作用して収縮力を増すと考えられている。治療量の強心配糖体は、心臓の自動性、興奮性を抑制し、刺激伝達系を抑制するので不整脈の治療に用いられる。

しかし反面、強心配糖体の安全域は狭く、完全治療の約 1.5倍～3 倍で中毒症状が発現する。強心配糖体は、慢性的に反復して用いられることが多いため、治療量が中毒量に移行する危険がある。中毒症には、必ず心電図上の異常波形や律動がみとめられるので、心電図から中毒症を識別することも可能である。中毒量に達すると、心筋の自動性や興奮性はかえって増し、房室分離や心房細動の原因となる。

そこで、これらの中毒症の発現機作を解明する一環として、中毒効果を予防するといわれる taurine について、その作用機作の究明を試みた。

Taurine $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ は、Cysteine $\text{HOCONH}_2\text{CHCH}_2\text{SH}$ から合成され、生体に広く分布しているが、とりわけ taurocholic acid として胆汁中に見い出される。しかし胆汁成分として、taurine をほとんど含まないモルモットやウサギの心筋中には高濃度の taurine が含まれているので、taurine が心筋中で何らかの生理的機能を持つものとも考えることも出来る。しかも、強心配糖体中毒を起しやすいモルモットの心筋 taurine 濃度が、中毒を起し難いラットの場合より低いことを考慮するとき、心筋 taurine の強心配糖体拮抗作用は極めて興味深いものがある。

第1章 ジギタリス中毒における心房 adrenergic, cholinergic activity の変動に対する taurine の修飾作用

強心配糖体の強心作用や中毒作用は、catecholamine や acetylcholine で著しく影響をうける。Propranolol によりアドレナリン β -レセプターにおける catecholamine の反応を遮断すると ouabain の強心効果も抑制され、reserpine で心筋内 catecholamine を遊離させると、K-strophanthin による不整脈が起り易く、noradrenaline の静注により心筋 noradrenaline 含量を旧値に戻すと、不整脈は起り難くなるという。しかし一方では、不整脈の発生は、交感神経摘除で影響されないで、 β -レセプターを介しないとも考えられている。

他方 acetylcholine による洞性徐脈は、ouabain の存在でさらに強化され、頸動脈洞の迷走神経摘除は、ジギタリス中毒の惹起を容易ならしめる。

以上を背景として、まず digitoxin 0.1mg/kg 、4日間隔7回投与で、中毒モルモットを作製し、この摘出心臓の acetylcholine や noradrenaline に対する反応性を検討することにより、心房の cholinergic, adrenergic activity 変動を追求した。Taurine を digitoxin と併用することにより、中毒症（心電図上T波の消失又は逆転）の現われない群についても同様に検討した。

Digitoxin の投与量が少なく、心電図上にT波の異常がない間は、acetylcholine や adrenaline に対する反応性は無処置群のそれと変わらなかったが、digitoxin を不整脈につながるT波の消失をみとめるまで増量すると、摘出心臓の反応性は下記の表のごとく変動した。又 Digitoxin と taurine を併用するとT波の異常はみられず、反応性も次表のごとく変化した。

Drugs	Effects	Digitoxin	Taurine	Digitoxin + Taurine
Norad.	positive inotropic	+	+	+
Norad.	positive chronotropic	+	+	+
Acetylch.	negative inotropic	++	±	+
Acetylch.	negative chronotropic	—	±	±
Ouabain	positive inotropic	++	+	+

(+：増強、±：対照群と有異なし)

すなわち、digitoxin 投与群では、noradrenaline の positive ino-及び chronotropic effect が増強され、これは taurine の併用で影響をうけなかった。一方 acetylcholine の negative inotropic effect と ouabain の positive inotropic effect は共に増強され且つ acetylcholine の negative chronotropic effect は digitoxin で抑制された。これら digitoxin の作用は、taurine を併用することにより、抑制されたので、taurine の抗不整脈作用は、digitoxin が心筋における acetylcho

line や ouabain の反応性を変えるのを taurine が妨げることに基因することが示唆された。

Taurine の反復投与は、モルモット心筋 taurine 値の増加 ($989 \pm 125 \text{ mg/g}$ から $1338 \pm 50 \text{ mg/g}$ へ) を引き起こすので、心筋中の taurine が、抗 digitoxin 中毒作用を持っている可能は否定できない。

Taurine は、延髄運動ニューロンの自発放電を抑制し、又大脳及質電気刺激で taurine が遊離されるなど、最近神経の刺激伝達と taurine の関連づけが注目されている。今回の実験から、taurine と自律神経とりわけ迷走神経との関連づけに興味をもたれる。又 taurine が quinidine のように心筋の不応期を延長させ、不整脈を改善することも考えられる。

第2章 Taurine の抗 ouabain 作用と ouabain による心筋 taurine の遊離

Taurine は、心臓に取り込まれ難く、一度取り込まれると心臓から遊離し難い特性を持っている。しかも取り込まれた taurine は細胞内で isethionate になり、digoxin や adrenaline による不整脈の発生を防げる効果を有している。心筋内 isethionate 量が多いほど、不整脈を誘発するまでの digoxin や adrenaline 量が増すという比例関係もわかっている。それ故に taurine の抗不整脈作用は、isethionate に帰せられる可能性がある。

ラットは、モルモットやウサギに比し強心配糖体により不整脈を起し難い (約 1:00 ~ 1:500 低感受性) ことはよく知られていたが、なぜこのような差ができるのかは今日でも不明である。他方、ラット心筋 taurine 含量は、モルモットのその約3倍と高いことから、強心配糖体に対する感受性の差は、心筋 taurine 量の差に帰せられるのではないかと考えられた。そこでラット心筋内 taurine が抗不整脈因子として、生体の防禦機構の一つになっているのではないかという可能性につき検討を加えた。

速効性強心配糖体 ouabain をラット静脈内に持続注入すると、血漿 K^+ 量の上昇、血漿 Na^+ 量の低下、徐脈、心電図上 PR 間隔の延長がみられた。Taurine 自身は無作用であるが、ouabain を注入し、血漿 K^+ 量の増加と PR 間隔の延長 (約50%) をみとめた後、taurine 注入に切り換えると、この両者は、共に正常値まで回復した。血漿 K^+ は一部、心筋から遊離したものと思われるが、taurine は isethionate に脱アミノ化され、強心配糖体による心筋 K^+ の喪失を防ぐ作用が報じられていること、関連して興味深い。

Ouabain の注入で不整脈をみとめない間は、心筋 taurine 値は正常範囲にあったが、心電図上で心室性頻脈を生じるまで、ouabain の注入を持続すると、心筋内 taurine 量は減じ、血中のそれは増加した。心筋内 taurine は、恐らく血中へ放出されたものと思われるが、digoxin は taurine から isethionate の転換を促進するので、ouabain 注入で心筋 taurine が、代謝されたとも思われる。不整脈と心筋内 taurine 含有量の低下は、ouabain と taurine を併用注入するか、又は propranolol を静注するかにより防ぐことができた。

Ouabain 注入後 taurine 注入に切り換えると、心筋内 taurine 量、血漿 K^+ 濃度は正常値にまで回復し、PR 間隔も有意に短縮した。対照群として ouabain のあと生理食塩水を注入すると、PR 間隔の短縮や血漿 K^+ 量の低下をみとめないにもかゝらず、心筋内 taurine 値は正常値まで戻っていた。心電図の taurine の合成分解速度は不明であるため、生理食塩水注入中に心筋 taurine が正常

値まで合成されるかどうか推測できないが、さらに可能性として、血中の taurine が、心筋へ取り込まれたとも考えられる。いずれの状態であれ、PR 間隔の短縮がみとめられなかったので、心筋 taurine 量が、正常値に戻ることで、不整脈の改善を期待することはできない。あるいは、taurine が心筋細胞内で抗不整脈作用を発揮するためには、他の因子が関与していることも考えられ、この因子は、taurine の注入により獲得され、生理食塩水の注入では獲得されないとも推測できる。

Taurine と ouabain を併用注入すると、ouabain 本来のATPase 活性抑制作用は発現しなかった。しかし、ouabain の注入で一度この活性が低下した場合は、その後の taurine の注入でも、又酵素標本に in vitro で taurine を添加しても ouabain の抑制作用は消失しなかった。

次に、ATPase 酵素標本に in vitro で ouabain と taurine を共存させたが、ouabain の抑制効果は、taurine の有無にかかわらず発現した。

第3章 Taurine 負荷左心房の収縮力に対する Ouabain の作用

第1章、第2章で論じた taurine の抗 digitoxin, 又は抗 ouabain 作用は、いずれも in vivo の系でみとめられたものである。しかるに in vitro でこの両者は、相加的に作用し、拮抗的でないとされている。すなわち、ouabain のモルモット心房収縮増強効果は、taurine の共存で増強されると報じられている。

Taurine の抗 ouabain 作用が、in vitro で再現できないのは、この拮抗作用を発現する他の因子が in vitro では欠除していると思われる、又拮抗作用を in vitro で再現することは、taurine の抗不整脈作用の発現機作を解明する大きな柱になると思われたので、その目的にかなう実験系の確立を試みた。

ラット摘出左心房を Tyrode 液に懸垂し、電気刺激を加えた。その時の収縮は、ouabain 624mM で一過性に増強され、その後次第に収縮力は低下した。この収縮力の減退は、ouabain 過多による中毒作用が発現したものである。そして収縮力の増強は、細胞内への Ca^{2+} の流入促進、その後の収縮力減退は、細胞外への K^{+} の流出によるという確証がある。今、taurine を添加、10分後に同量の ouabain を追加すると、心の収縮は、ouabain 単独の場合より有意に増強され、収縮力の減退も taurine で強化された。この時の心筋 Ca^{2+} 量は、正常値、心筋 K^{+} 量は、正常値以下に低下していた。

Tyrode 液中の K^{+} 濃度を正常濃度の2倍にまで上げると、ouabain による収縮力の減退は、taurine で抑えられ、且つ ouabain による心筋 Ca^{2+} の流出も taurine で防止された。しかしながら、Tyrode 液中の Ca^{2+} 量を2倍又 K^{+} 量を $\frac{1}{2}$ にしたものでは、taurine は、ouabain の作用を抑制するという結果を得なかった。

以上4種類の Tyrode 液を用い検索した結果、taurine の抗 ouabain 作用が、 K^{+} 濃度を2倍に上げた栄養液（強心配糖体中毒発現時には血漿 K^{+} 濃度は、正常値の約2倍である）で、 Ca^{2+} の細胞内からの流出を防ぐことにより発現したことは興味深い。

結 論

Taurine による抗不整脈作用は、強心配糖体によって起る現象のうち、次の事柄に対し抑制的に作用することに基づく。すなわち、

- a : 心筋の acetylcholine, ouabain に対する反応性の増大。

b : 心筋 K^+ と Ca^{+} の喪失。

c : 心筋 taurine の遊離。

d : 心電図上 PR 間隔の延長。

などである。

強心配糖体により、細胞外液の K^+ 濃度が高まると、taurine は心筋細胞内からの K^+ と Ca^{+} の流出を妨げることにより、不整脈を防ぐと推測された。

論文の審査結果の要旨

本論文は、taurine の digitalis-誘発不整脈にたいする拮抗効果の機序について研究を行なったもので、強心配糖体は、PR 間隔の延長を促進し、この作用は、taurine で抑制され、また taurine は、強心配糖体による心筋の acetylcholine や ouabain にたいする反応性の増大、心筋からの K^+ Ca^{+} 及び taurine の遊離を抑制することをみとめた。さらに強心配糖体により、細胞外液の K^+ 濃度が高まると、taurine は心筋細胞内から、 K^+ と Ca^{+} の流出を妨げることにより、不整脈を防ぐことを証明した。

したがって、本論文は、薬学博士の学位を授与するに足るものとする。