



Title	含硫アミノ酸Taurineの心筋Ca++電流調節作用に関する電気生理学的研究
Author(s)	澤村, 昭彦
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36496">https://hdl.handle.net/11094/36496</a>
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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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）	さわ 澤	むら 村	あき 昭	ひこ 彦
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8 4 5 0	号	
学位授与の日付	平成元年2月9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	含硫アミノ酸 Taurine の心筋 $Ca^{++}$ 電流調節作用に関する電気生理学的研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	岸本	進	
	(副査)			
	教授	祖父江憲治	教授	多田 道彦

## 論文内容の要旨

### 〔目 的〕

心筋に豊富に存在する遊離アミノ酸, taurine の心臓に対する作用として, 細胞外液の  $Ca^{++}$  濃度に依存する陽性ならびに陰性変力作用や,  $Ca^{++}$  過負荷心筋障害に対する保護効果などが報告されている。これらの作用機序について,  $Ca$  イオンとの関連性が示唆されているが, 詳細は不明である。本研究では, その作用点として細胞膜の slow  $Ca^{++}$  channel に注目し, モルモット乳頭筋および単離心筋細胞標本を用い, taurine の slow action potential (slow AP) および inward  $Ca^{++}$  current ( $I_{Ca}$ ) に対する効果を検討した。特に前者については, 低酸素負荷による slow AP の変化に対する taurine の効果を, 後者については, taurine の  $I_{Ca}$  に対する効果が細胞外液の  $Ca^{++}$  濃度とどのような関係にあるのかを中心に検討した。

### 〔方法ならびに成績〕

モルモット右室乳頭筋の活動電位を 3 MKCI で充満したガラス微小電極を用いて記録した。Slow AP は, 灌流液中の  $K^+$  濃度を 25mM に上昇させて fast  $Na^+$  channel を不活性化し (静止膜電位約 -40 mV), さらに isoproterenol ( $10^{-6}$  M) を添加し, 電気刺激を加えて誘発した。酸素飽和時 (95%  $O_2$  - 5%  $CO_2$ ) には, taurine (10mM) は, slow AP の電気生理学的パラメーター ( $+\dot{V}_{max}$ , Amp,  $APD_{50}$ ) には有意な変化を与えなかった。95%  $N_2$  - 5%  $CO_2$  の混合ガスで飽和した灌流液に置換することにより作成した低酸素負荷により, slow AP の各パラメーターは急速に低下し, 30分後には75%の例で活動電位およびそれに伴う収縮が消失した。この時点で測定した心筋内 taurine 含量は負荷前に比べ有意に減少していた。灌流液中への taurine の添加により, 低酸素負荷時に観察される slow AP の抑制は

著明に軽減した。さらに、低酸素負荷によって、完全に消失した活動電位と収縮は、taurine の添加により再出現した。

単離心筋細胞は、モルモット灌流心に、collagenase (1 mg/ml) および protease (0.02 mg/ml) を作用させて得られた。吸引電極法を応用した whole-cell voltage-clamp 法により単一細胞の膜電流を記録した。パッチクランプ用アンプ (List EPC-7) を用いて、膜電位を  $-45\text{mV}$  に固定して  $I_{\text{Na}}$  を不活性化し、種々の大きさの voltage step (200 msec, 0.5 Hz) を加えて  $I_{\text{Ca}}$  を誘発し記録した。taurine (10 mM–20 mM) の  $I_{\text{Ca}}$  に対する効果は、細胞外液中の  $\text{Ca}^{++}$  濃度 ( $[\text{Ca}]_o$ ) によって異なり、低  $\text{Ca}^{++}$  (0.8 mM) 下では  $I_{\text{Ca}}$  を増強させ、高  $\text{Ca}^{++}$  (3.6 mM) 下では逆に  $I_{\text{Ca}}$  を低下させた。生理的な  $\text{Ca}^{++}$  濃度 (1.8 mM) の場合には、一定の効果を示さなかった。同時に current clamp 法により、単一細胞における静止膜電位と活動電位の各パラメーターに対する taurine の効果も検討した。taurine (20 mM) は APD<sub>50</sub> に対し  $[\text{Ca}]_o$  に依存した相反する作用を示したが、静止膜電位はいずれの条件下においても低下させた。これらの作用はすべて taurine の washout により元に復した。

#### 〔総括〕

心筋細胞膜の slow  $\text{Ca}^{++}$  channel を経由する  $\text{Ca}$  イオンの流入 ( $I_{\text{Ca}}$ ) は心筋収縮の引き金となり、収縮力を調節する上で非常に重要である。本研究の結果より、taurine は、低酸素や低  $\text{Ca}^{++}$  液中など  $I_{\text{Ca}}$  が抑制される条件下においてはそれを増強させ、逆に高  $\text{Ca}^{++}$  液中など  $I_{\text{Ca}}$  が増加している場合にはそれを減弱させて、常に  $I_{\text{Ca}}$  を正常化させる方向に働くものと考えられる。以上 taurine の心筋に対する多様な作用の発現機序のひとつとして、 $I_{\text{Ca}}$  の調節作用が関与している可能性が示唆された。

### 論文の審査結果の要旨

Taurine は心筋組織内に最も豊富に存在する遊離アミノ酸であり、心筋に対し数多くの作用を有する。本研究ではその作用点として細胞膜  $\text{Ca}^{++}$  チャネルに着目し、電気生理学的方法を用いて taurine の外部環境に応じた  $\text{Ca}^{++}$  電流調節作用を細胞レベルで証明している。