The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Electrophysiological study of the effects of 5-hydroxydecanoate, a novel antiarrhythmic agent, on the cardiac muscle.
Author(s)	野津, 起人
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38256
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

【 60 】

氏　　名	野　津　起　人（のつ たつと）
博士の専攻分野の名称	博　士　（工　学）
学 位 記 番 号	第　1 0 4 5 6　号
学位授与年月日	平成 4 年 11 月 27 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Electrophysiological study of the effects of 5- hydroxydecanoate, a novel antiarrhythmic agent, on the cardiac muscle. （新規抗不整脈薬 5- hydroxydecanoate の心筋に対する作用の電気生理学的研究）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授　村上富士夫 教 授　葛西　道生　　教 授　木村　　実　　助教授　小田　洋一

論 文 内 容 の 要 旨

5-hydroxydecanoate（5-HD）の虚血性心室性不整脈に対する有効性の検討をおこない，更に作用機序検討のため心室筋の膜電位，膜電流に対する作用の検討をおこなった。5-HD は冠動脈結紮後5-9日の亜急性期の心筋梗塞犬において電気刺激によって誘発される心室性不整脈（心室頻拍，心室細動）の発生を抑制した。冠動脈結紮24時間後に発生する心室性期外収縮には効果がなかった。この結果は5-HD がリエントリー性の不整脈に有効性が高いことを示している。モルモットの右心室乳頭筋活動電位にたいして5-HD の1000 μM まで影響しなかった。一方ヨード酢酸により解糖系を抑制すると活動電位持続時間が短縮するが5-HD はこれを抑制した。単離心室筋細胞の全膜電位固定をおこなったところ5-HD は細胞内 ATP 濃度低下により増加する外向き K^+電流を抑制したが，細胞内 ATP 5mM で観察される電流系には影響しなかった。以上の膜電流に対する検討から5-HD は ATP 感受性 K^+ 電流を選択的に抑制することが示唆された。ヨード酢酸により活性化される電流は，細胞付パッチにおいても記録されたが5-HD はこの単一電流を抑制した。ATP 0mM では細胞欠パッチで ATP 感受性 K^+チャネルを記録し5-HD の影響を検討したが，チャネルのランダウンが早く作用の再現性を検討できなかった。そこでモルモット心室筋組織をホモゲナイズし遠心上清（100，000 g ×30分）を得，分子量6000〜8000以上の分画を細胞欠パッチの細胞内膜側に添加するとランダウンしたチャネルの再活性化が認められ，チャネルが安定して記録された。この分画共存下で5-HD の用量反応関係を求めたところK1／2が0.16 μM，Hill係数0.88の用量反応関係となった。このことから5-HD は ATP 感受性K^+チャネル受容体に1：1で結合し，抑制活性は何らかの細胞内成分により制御されている可能性が示唆された。細胞欠パッチで認められる5-HD の感受性変化はチャネルの ATP 感受性に相関していた。蛋白質キナーゼA の ATP 感受性 K^+チャネルに対する効果を検討したところ蛋白質キナーゼA の内因性抑制分質（PKI）に5-HD 及び ATP のチャネルに対する感受性を回復させる作用が認められた。細胞欠パッチ作成により細胞内の PKI が消失することが5-HD 感受性低下の一因であるかもしれない。ATP 感受性 K^+チャネル活性は虚血にともなって変化する細胞内 ADP や pH によっても影響される。ATP 1mM 及びADP 1mM 存在下或いは pH 6.6において5-HD にチャネル抑制効果が認められた。実際の虚血において活動電位の短縮が生じ5-HD がこれを抑制するかをみるため，麻酔開胸犬の心表面から記録され活動電

位持続時間の良い指標となるMAPに対する5-HDの影響を冠動脈閉塞下に検討した。MAP持続時間は虚血により短縮したが，5-HDはこれを抑制した。以上の結果から5-HDは虚血によって活性化される心筋のATP感受性K^+チャネルを選択的に抑制し抗不整脈作用を発現していると推測され，既存薬とは全くタイプの異なる薬物であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本論文は5-hydroxydecanoate（5-HD）の虚血性心室性不整脈に対する有効性の検討をおこなったものであり，主な結果を要約すると以下の通りである。

1） 冠動脈結紮後5-9日の亜急性期の心筋梗塞犬を用い，麻酔下に開胸し心表面に設置した電極により通電することにより心室性不整脈を誘発させることができたが，5-HDはこの不整脈の発生を抑制した。

2） モルモットの右心室乳頭筋を摘出し表面灌流した標本から活動電位を記録し，ヨード酢酸を添加することで解糖系を抑制すると活動電位持続時間が短縮したが，この状態で5-HD100 μMを添加するとヨード酢酸添加前の持続時間のレベルに回復した。

3） モルモット単離心室筋細胞に対してパッチクランプ法を用いて膜電流に対する作用を検討した。全細胞電位固定（whole-cell clamp）をおこない，細胞内ATP濃度低下（ピペット内ATP＝0 mM）の条件でK^+電流を記録すると，経時的なK^+電流の低下が認められたが，5-HDを投与するとこのK^+電流の増加が抑制されたことから，5-HDはATP感受性K^+電流を選択的に抑制することが示唆された。

4） ヨード酢酸により活性化される電流は細胞付パッチ（cell-attached patch）において単一チャネルとして記録されたが，5-HDを細胞外から適用するとチャネルはやはり抑制された。

5） 虚血時の細胞内レベルの一つと考えられるATP1mM及びADP1mM存在下或いはpH6.6でATP感受性K^+チャネルを細胞欠パッチで記録したところ，それぞれの条件下で5-HDにチャネル抑制効果が認められた。また実際の虚血において活動電位の短縮が生じ且つ5-HDがこれを抑制するかどうかを，麻酔開胸犬の心表面から記録される活動電位持続時間の良い指標となるmonophasic action potential（MAP）に対する5-HDの影響を冠動脈閉塞による虚血条件下で検討したところ，MAP持続時間は虚血により短縮したが，5-HDはこれを抑制した。

以上の結果から，5-HDは虚血によって活性化される心筋のATP感受性K^+を選択的に抑制することによって，活動電位の持続時間や，不応期の短縮を抑制し，これによって抗不整脈作用を及ぼしているものと思われる。これらは既存の抗不整脈剤には見られないものであり，本論文は5-HDが新奇な抗不整脈剤として有用なものであることを示す基礎的且つ重要なデータを与えた。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。