

Title	Cardiovascular Effects of an Ultra-short Acting Nitric Oxide-releasing Compound, Zwitterionic Diamine/No Adduct in Dogs
Author(s)	張, 平
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40047">https://hdl.handle.net/11094/40047</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏 名	張 平
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 6 7 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 9 月 19 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科 外科系専攻
学 位 論 文 名	Cardiovascular Effects of an Ultra-short Acting Nitric Oxide-releasing Compound, Zwitterionic Diamine/No Adduct in Dogs (イヌにおける超短時間作用性 NO 放出薬, NOC-7 の循環動態に及ぼす影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 吉 矢 生 人 (副査) 教 授 米 田 悦 啓 教 授 三 木 直 正

## 論 文 内 容 の 要 旨

### [目的]

最近、一酸化窒素、NOが血管内皮細胞由来の血管平滑筋弛緩因子(EDRF)の本体であることが明らかになった。ニトロプルシド(SNP)やニトログリセリン(NTG)などのニトロ化合物が血管を弛緩させる機序として、生成されたNOが細胞内グアニル酸シクラーゼに作用し、cGMPを上昇させる経路が想定されている。NO-releasing compound, 略してNOCは新しく開発されたNO放出薬で、ジアミンやトリアミンのNO付加物である。中性または酸性溶液中において自発的にNOを放出する。今回われわれはNOCの血行動態に及ぼす作用を調べ、広く使われているSNPと比較し、NOCの降圧薬、血管拡張薬としての臨床的な可能性を検討した。さらに、耐性についてNTGと比較した。本研究ではNO放出半減期の一番短い(1.7分)NOC-7を利用した。

### [方法]

体重10-13 kgのビーグル犬34匹を対象とし、ペントバルビタールにより麻酔を行った。スワンガンツカテーテルを肺動脈に挿入し、肺動脈圧、心拍出量及び肺動脈きつ入圧を測定した。さらに、全身末梢血管抵抗(SVR)、肺血管抵抗(PVR)を算出した。臓器血流を測定するために、電磁流量計プローベを左腎動脈、肝動脈、門脈及び右内頸動脈に装着した。NOC-7のボラス投与による効果を調べるためにイヌ6匹を、NOC-7とSNPの持続投与による効果を調べるためにそれぞれイヌ9匹と7匹を使用した。NOC-7のボラス投与量は1, 10, 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。持続投与は平均動脈圧を25-30%下げないように、NOC-7を $2.73 \pm 0.77$ , SNPを $11.5 \pm 6.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で90分間投与した。NOC-7を90分投与した後、NOの代謝産物である $\text{NO}_2/\text{NO}_3$ 及びmetHb, HbNOを測定した。また、SNP投与中、血中シアン濃度を測定した。NOC-7とNTGの急性耐性について検討するために、それぞれイヌ6匹を使用した。NOC-7またはNTGを3.5時間持続投与する前後の血圧降下作用により急性耐性を検討した。統計処理には分散分析と多重比較(scheffe's test)を用い、 $P < 0.05$ を以て統計学的に有意差ありとした。

### [成績]

NOC-7の投与により用量依存的に平均動脈圧と肺動脈圧の低下、心拍数の増加がみられた。投与後の血圧低下は速

やかであった。これらのパラメータは投与量が10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の場合は投与後10分以内に、100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の場合は25分以内に投与前値に戻った。NOC-7の持続投与により平均動脈圧は $115 \pm 3.9$ から $84 \pm 2.9$  mmHgまで、27%低下した。また、SNPにより平均動脈圧は28%低下した。NOC-7とSNPによる血圧降下発現はほぼ同じであったが、投与中止後の血圧回復はSNPがNOC-7よりも速やかであった。NOC-7持続投与により心拍数及び心拍出量の増加がみられ ( $P < 0.05$ )、SVR及びPVRの低下がみられた ( $P < 0.05$ )。また、NOC-7投与による臓器血流の変化では、門脈と内頸動脈の血流増加がみられたが ( $P < 0.05$ )、肝動脈及び腎動脈の血流には変化がみられなかった。SNP投与による循環パラメータおよび臓器血流の変化もほぼ同様であった。

NOC-7投与後、動脈血酸素分圧には変化はみられず、 $\text{NO}_2/\text{NO}_3$ にも有意な変化はみられなかった。metHbは軽度の上昇がみられた ( $P < 0.05$ )。NOHbの検出はできなかった。SNP投与開始後よりシアン濃度の上昇がみられ、投与後60分から著明な増加がみられた ( $P < 0.05$ )。

NOC-7を3.5時間投与した後、NOC-7の血圧降下作用は投与前とは変わらなかったが、NTGの場合、血圧降下作用は著明に減弱した ( $P < 0.05$ )。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は新しく開発された一酸化窒素 (NO) 放出薬、NOC-7の降圧薬としての有用性、安全性について検討したものである。

最近、NOが血管内皮細胞由来の血管平滑筋弛緩因子 (EDRF) の本体であることが明らかになった。ニトロプルシドやニトログリセリンなどのニトロ化合物が血管を弛緩させる機序として、生成されたNOが細胞内グアニル酸シクラーゼに作用し、cGMPを上昇させる経路が想定されている。ニトロプルシドは降圧薬、血管拡張薬として広く使われているが、長時間投与する場合に代謝産物シアンによる毒性作用が現れる恐れがあるので、その使用は制限される。またニトログリセリンについてはその耐性の問題が残っている。ニトログリセリンからNOを放出する場合にチオールが必要である。それは耐性が生じる原因の一つであるといわれている。NOC-7はアミンのNO付加物であり、中性または酸性溶液中においてNO放出は自発的で、コファクターも必要とせず代謝系も介さない。この特徴により、ニトロプルシドのシアンの問題とニトログリセリンの耐性の問題は解決される可能性が考えられる。

今回の実験では、NOC-7はニトロプルシドとほぼ同じ降圧作用と血管拡張作用を示した。さらに、27%の血圧低下において肝臓、脳血流の増加と腎血流の維持効果を示した。NOの代謝産物である $\text{NO}_2/\text{NO}_3$ の増加はみられず、metHbの上昇も軽度でこれらによる副作用の可能性はないと考えられた。また、今回の実験ではNOC-7は急性耐性は示さなかった。NOC-7は降圧薬、血管拡張薬として臨床的に有用であることが示唆された。この研究は新しいNO放出薬の可能性を示し、臨床的にも意義のあるものであり、学位論文に値すると思われる。