



|              |  |
|--------------|--|
| Title        | Celiprolol Increases Coronary Blood Flow and Reduces the Severity of Myocardial Ischemia via Nitric Oxide Release  |
| Author(s)    | 浅沼, 博司   |
| Citation     | 大阪大学, 2003, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/43872">https://hdl.handle.net/11094/43872</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">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="#">ご参照</a> 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         | あさ ぬま ひろ し<br>浅沼博司  |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(医学)  |
| 学位記番号      | 第 17583 号   |
| 学位授与年月日    | 平成15年3月25日  |
| 学位授与の要件    | 学位規則第4条第1項該当<br>医学系研究科情報伝達医学専攻  |
| 学位論文名      | Celiprolol Increases Coronary Blood Flow and Reduces the Severity of Myocardial Ischemia via Nitric Oxide Release<br>( $\beta_1$ 受容体遮断薬セリプロロールの一酸化窒素産生を介する虚血心筋保護作用) |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 堀 正二<br><br>(副査)<br>教授 倉智 嘉久 教授 荻原 俊男  |

#### 論文内容の要旨

##### 〔目的〕

近年、ある種の $\beta_1$ 受容体遮断薬は血管抵抗を低下させることにより高血圧の病態を改善させることが報告され注目を集めている。その中でも、 $\beta_1$ 受容体遮断薬セリプロロールは、高血圧ラットにおいて一酸化窒素(NO)産生増加を介して血管拡張を惹起することが報告された。そこで、本研究では、セリプロロールが虚血心において、同様にNO産生増加を介して冠血管を拡張させ、冠血流量増加・心筋虚血改善作用を惹起するか否かを検討した。さらに、セリプロロールはNO産生増加を介して心筋梗塞サイズ縮小効果を有するか否かを併せて検討した。

##### 〔方法ならびに成績〕

雑種成犬にて、麻酔開胸後、冠動脈左前下行枝を左頸動脈から体外バイパスチューブを用いて、選択的に灌流した。冠灌流圧は持続的に計測し、冠血流量は電磁流量計により計測した。冠動脈左前下行枝の灌流領域の小静脈にカニューラを挿入し、冠静脈血を採取した。冠動脈血はバイパスチューブから採取した。NOは最終代謝産物であるNOx(nitrate+nitrite)値を計測して算出した。心臓NOレベルは、NOxの冠動脈-静脈較差で算出し、さらに心臓におけるNO産生量を、(NOxの冠動脈-静脈較差)×冠血流量で算出した。冠動脈左前下行枝の灌流領域中心部の心筋に、超音波クリスタルディメンジョンゲージを装着して、心筋長変化を計測し、局所心筋収縮性の指標である局所心筋短縮率を算出した。局所心筋代謝の指標である乳酸摂取率を冠動静脈乳酸値より算出した。まず、非虚血下においてセリプロロール(1、3、5、10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )を冠動脈左前下行枝に投与したところ、用量依存性にNO産生・冠血流量を増加させた。この時、心拍数、体血圧、冠灌流圧に変化はなかった。次に、虚血心におけるセリプロロールの効果を検討した。冠血流量が狭窄前の60%に低下するように体外バイパスチューブを狭窄させ、心筋虚血モデルを作成し、セリプロロール(3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )を10分間冠動脈内に投与したところ、心臓におけるNOレベルはセリプロロール投与により(5.1±0.6→7.0±0.6 nmol/mL)増加した。さらに、セリプロロール投与により冠血流量(52±2→67±5 ml/100 g/min, p<0.05)が増加し、局所心筋短縮率(9.8±1.1→15.3±1.7%, p<0.05)、乳酸摂取率(-22±4→2±4%, P<0.05)が改善したが、かかる効果はNO合成酵素阻害剤(L-NAME)の前投与により、NOレベル

( $3.0 \pm 1.0 \rightarrow 3.5 \pm 1.4$  nmol/mL)、冠血流量 ( $50 \pm 3 \rightarrow 46 \pm 3$  ml/100 g/min)、局所心筋短縮率 ( $8.2 \pm 2.0 \rightarrow 9.0 \pm 2.0\%$ )、乳酸摂取率 ( $-25 \pm 7 \rightarrow -29 \pm 13\%$ ) へと抑制された。虚血心における  $\beta_1$  受容体遮断薬セリプロロールの作用が、相対的に  $\beta_2$  受容体刺激による効果であるか否かを検討する目的で、 $\beta_2$  受容体遮断薬である ICI 118551 の投与後にセリプロロールを投与した。ICI 118551 の前投与では、セリプロロールの NO レベル・冠血流増加、局所心筋短縮率、および乳酸摂取率改善作用は抑制されなかった。またプロプラノロールでは NO 産生・冠血流量増加は認められなかった。

ついで、セリプロロールが心筋梗塞サイズを縮小するか否かを検討したところ、90分虚血・6時間再灌流により生じる梗塞サイズが縮小すること、さらにかかる梗塞サイズ縮小効果が L-NAME により消失することが明らかになった (梗塞サイズ: 対照群;  $41 \pm 4\%$ 、セリプロロール群;  $19 \pm 5\%$ 、セリプロロール+L-NAME 群;  $43 \pm 4\%$ 、L-NAME 群;  $45 \pm 4\%$ )。

また、セリプロロールの eNOS 活性化のメカニズムを検討したところ、セリプロロールがヒト血管内皮細胞において Akt と eNOS のリン酸化を亢進することから、セリプロロールによる eNOS の活性化には Akt・eNOS のリン酸化が関与することが示唆された。

#### [総括]

今回の検討で、 $\beta_1$  受容体遮断薬セリプロロールは非虚血心において、心臓における NO 産生、および冠血流量を用量依存性に増加させた。また、虚血心においてもセリプロロールは、心臓における NO 産生、および冠血流量を増加させ、心筋収縮・代謝不全を改善させた。セリプロロールが NO 産生・冠血流量を増加させた理由として、 $\beta_1$  受容体遮断により相対的に  $\beta_2$  受容体が刺激されたために、冠血管弛緩が惹起され冠血流量が増加したことが考えられた。そこで、 $\beta_2$  受容体遮断薬である ICI 118551 の投与後にセリプロロールを投与したが、冠血流量増加作用は抑制されなかった。一方、ヒト血管内皮細胞における Akt・eNOS リン酸化がセリプロロールにより亢進されたことから、セリプロロールによる NO 産生増加には、Akt による eNOS のリン酸化・活性化が関与することが示唆された。NO は、アデノシンと同様に心筋虚血・心不全を改善することから、アデノシン増加を惹起するカルベジロールと同様に、セリプロロールは通常の  $\beta$  受容体遮断薬より強力に心保護作用を惹起すると考えられた。また、通常用いられている  $\beta$  受容体遮断薬はその薬理作用が  $\beta$  受容体遮断作用単独ではないことが示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、血管拡張性  $\beta_1$  受容体遮断薬であるセリプロロールが、イヌ低冠灌流モデルにおいて一酸化窒素 (NO) 産生の増加を介して、冠血流量増加および心筋収縮・代謝不全を改善させることを明らかにし、さらに、イヌ心筋梗塞モデルにおいても、NO 産生の増加を介して、心筋梗塞サイズを縮小させることを示したものである。双方のモデルにおいてセリプロロールの心保護作用が、 $\beta_1$  受容体遮断による相対的な  $\beta_2$  受容体刺激によるものではないことを  $\beta_2$  受容体遮断薬の同時投与により明らかにした。一方、プロプラノロールには、NO 産生の増加作用、冠血流増加作用、心筋収縮・代謝不全改善作用、および心筋梗塞サイズ縮小効果がなかったことから、セリプロロールは NO 産生の増加を介して、通常の  $\beta$  受容体遮断薬より強力に心保護作用を惹起することを証明した。したがって本論文は、今後の虚血性心疾患に対する薬物治療の新たな指針を示す知見として、医学博士の学位授与に値すると考える。