



Title	Opening of Ca ²⁺ -activated K ⁺ channels is involved in ischemic preconditioning in canine hearts
Author(s)	新谷, 泰範
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45427
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	新谷泰範
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 19246 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学位論文名	Opening of Ca^{2+} -activated K^{+} channels is involved in ischemic preconditioning in canine hearts. (カルシウム感受性カリウムチャネル開口が虚血プレコンディショニングに関与する)
論文審査委員	(主査) 教授 堀 正二 (副査) 教授 松田 暉 教授 倉智 嘉久

論文内容の要旨

[目的]

遷延する虚血に先行する短時間の虚血刺激が心筋梗塞サイズを減少させる現象は虚血プレコンディショニング (Ischemic preconditioning ; 以下 IP) として、実験的にも臨床的にも示されている。これまでの研究から先行する虚血刺激の際にみられる細胞内カルシウム濃度の上昇が、その IP の分子メカニズムを担う可能性が示唆されている。また一方でカルシウム感受性カリウムチャネル (Ca^{2+} -activated K^{+} Channels ; 以下 K_{Ca} チャネル) の開口が虚血再灌流モデルにおいて心保護的に作用することも報告されている。そこで本研究ではこの K_{Ca} チャネルが IP による心保護のメカニズムに関与している可能性を検討した。

[方法ならびに成績]

麻酔開胸犬において冠動脈の左前下行枝に選択的にカニューラを挿入し、90 分間の虚血、6 時間の再灌流を行う心筋梗塞モデルを作成した。血行動態は以下に用いた各薬剤使用群で有意な差を認めなかった。まず K_{Ca} チャネルの開口薬である NS1619 の投与により心筋梗塞サイズの有意な減少を認めた ($19.8 \pm 5.5\%$ vs. $45.4 \pm 3.5\%$ of the area at risk, $p < 0.05$)。次に 90 分間の虚血の前に 5 分間の短時間虚血、5 分間の再灌流を 4 サイクルおこなう IP 刺激を K_{Ca} チャネルの開口阻害薬であるイベリオトキシン (IbTX)、チャリブドトキシン (ChTX) の投与、非投与下で施行した。IP 刺激はコントロール群に比し有意に心筋梗塞サイズを減少させ ($8.2 \pm 1.8\%$, $p < 0.01$ vs. control group)、 K_{Ca} チャネルの阻害薬はともに IP による心筋保護効果を抑制した (IP+IbTX and IP+ChTX groups ; $30.7 \pm 7.0\%$, $35.5 \pm 3.7\%$, respectively, $p < 0.05$, vs. IP group)。IP による心筋保護効果はチャリブドトキシン (ChTX) を再灌流時のみに投与しても抑制されなかった ($14.0 \pm 4.1\%$, N.S. vs. IP group)。マイクロスフィアを用いて虚血領域への側副血流量を検討したところ、 K_{Ca} チャネル開口薬および阻害薬の IP に対する効果は側副血流量とは独立していた。

[総括]

K_{Ca} チャネルの開口は虚血再灌流モデルにおいて心保護的に働き、また虚血プレコンディショニングが惹起される

メカニズムの早期に関与している可能性が示唆された。IP に関与する分子群はまだ完全には解明されておらず、われわれが内因性にもつ IP の強力な心筋保護作用を考慮するとそのメカニズムの解明が重要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

遷延する虚血に先行する短時間の虚血刺激が心筋梗塞サイズを減少させる現象は虚血プレコンディショニングとして、実験的にも臨床的にも示されている。そのメカニズムの解明が重要であることは、プレコンディショニングに関わる分子として知られる ATP 感受性カリウムチャネルの開口薬が、小規模ながら臨床試験においてヒトの心筋梗塞サイズを縮小させたことからもうかがえる。

先行する虚血刺激の際にみられる細胞内カルシウム濃度の上昇が、そのプレコンディショニングの分子メカニズムを担うことが報告されていた。そこで申請者はカルシウム濃度の上昇により活性化されるカルシウム感受性カリウムチャネル（以下 Kca チャネル）に着目し、本論文ではこれまでにプレコンディショニングとの関連がまったく報告されていないこのカリウムチャネルの開口と虚血プレコンディショニングの関連について検討した。

実験は小動物ではなく、イヌの虚血再灌流モデルを用いておこなわれ、まず①Kca チャネルの開口薬である NS1619 を投与することで、プレコンディショニング様の心筋保護効果が示された。次に、②Kca チャネルの拮抗阻害薬として2種の薬剤（イベリオトキシン、チャリブドトキシン）を使用し、プレコンディショニングの心筋保護効果が抑制された。また、③その拮抗阻害薬の投与するタイミングを検討し、Kca チャネルの開口がプレコンディショニングの早期に必要なことが示された。

本論文はプレコンディショニングの臨床応用に資する点で重要な知見を提供しており、学位に値するものと考えられる。