



Title	Class Ic antiarrhythmics block human skeletal muscle Na channel during myotonia-like stimulation
Author(s)	青池, 太志
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46236
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 >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

氏 名	あお いけ ふと し 青 池 太 志
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 20123 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 18 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体統合医学専攻
学 位 論 文 名	Class Ic antiarrhythmics block human skeletal muscle Na channel during myotonia-like stimulation (クラス Ic 抗不整脈薬のミオトニー刺激時における骨格筋型ナトリウムチャネルに対する有用性について)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 佐古田三郎 (副査) 教 授 倉智 嘉久 教 授 戸田 達史

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

ミオトニーに対する治療として、ナトリウムチャネルのブロック作用を有する抗不整脈薬や抗てんかん薬が使用されているが、中には難治例も認められる。フレカイニドはクラス Ic に属する抗不整脈薬で、難治性ミオトニーに対しての有効例が報告されている。しかし骨格筋型ナトリウムチャネルに対する研究は十分行われているとは言えず、今回詳細な検討を行うこととした。

〔 方法ならびに成績 〕

実験は培養細胞を用いて、in vitro の系で行った。まず培養細胞である Human Embryonic (HEK) Cell にリン酸カルシウム法にてヒト骨格筋型ナトリウムチャネルの α および β サブユニットをトランスフェクションし、その後 48 ～ 72 時間後にパッチクランプ (ホールセルクランプ) 法にてナトリウム電流の記録を行った。

はじめに静止膜電位を -120 mV に固定し、3 ms、 -10 mV、20 Hz の高頻度刺激を与え電流を記録した。コントロールでは電流の抑制はほとんど認められなかったが、フレカイニド投与下では刺激回数の増加とともに著明な電流の低下 (use-dependent block) が認められた。

次に投与するフレカイニドの濃度を $1 \mu\text{M}$ から $100 \mu\text{M}$ まで変化させ、静止膜電位を -120 mV に固定し、3 ms、 -10 mV、20 Hz の高頻度刺激を 5 秒間与え電流を記録した。濃度依存性に電流が低下し、Use-dependent block の IC50 は $17 \mu\text{M}$ と Tonic block の IC50 の値 $379 \mu\text{M}$ に比べ小さくなっている。しかしヒトでの治療域濃度は 0.5 から $2 \mu\text{M}$ であり、それに比較すると高値となっていた。

ヒトでの生理的条件に近づけるため、静止膜電位を -90 mV に固定し、3 ms、10 mV の高頻度刺激を 10 から 50 Hz まで変化させ電流を記録した。刺激頻度が増加するにしたがい電流の抑制は増加し、またこの条件下ではフレカイニドの濃度が $1 \mu\text{M}$ と臨床的に使用される低濃度でも著明な電流の低下が認められた。

次に高頻度刺激によるブロックからの回復を調べるための実験を行った。静止膜電位を -90 mV に固定し、3 ms、10 mV、50 Hz の高頻度刺激を 5 秒間与え、その後回復時間を 0.1 ms から 40 s まで変化させ電流の記録を行った。

回復過程は、fast inactivation からの回復と slow inactivation からの回復およびフレカイニド投与下では薬剤によるブロックからの回復の3つの過程が認められた。治療域濃度よりも高い $10\mu\text{M}$ でも数十秒程度で9割近くまで電流が回復していることが判った。

他の薬剤と比較するため、ミオトニーに対してよく使用されるクラス Ib 抗不整脈薬であるメキシレチンを使用し実験を行った。また与える刺激も高頻度刺激だけでなく、麻痺を模した 500 ms の持続刺激も与え、これらの刺激によるブロックからの回復を調べる実験を行った。3 ms、10 mV、50 Hz の高頻度刺激によるブロックからの回復では、メキシレチンに比べるとフレカイニド投与下では薬剤によるブロックからの回復に時間が必要ながことが判った。次に 500 ms、10 mV の持続刺激によるブロックからの回復を調べたところ、メキシレチン投与下では薬剤によるブロックの成分が認められたが、フレカイニド投与下では薬剤によるブロックの成分が認められなかった。メキシレチンに比較しフレカイニドによるブロックからの回復に時間がかかるのは、ナトリウムチャネルからの解離が遅いというクラス Ic 抗不整脈薬の特徴のためと考えられる。また持続刺激においてフレカイニド投与下では薬剤によるブロックの成分がほとんど認められなかったのは、オープンチャネルブロッカーの性質を反映したものと考えられる。

[総 括]

フレカイニドはヒト骨格筋型ナトリウムチャネルに対し、有意にナトリウム電流を抑制することが示された。臨床的に使用される治療域濃度でもミオトニーを模した高頻度発火であれば有意にナトリウム電流が抑制されることよりフレカイニドはミオトニーに対し有用と考えられる。フレカイニドは麻痺を模した持続刺激ではナトリウム電流の抑制がほとんど見られなかったが、これはオープンチャネルブロッカーとしての性質を示唆するものであり、またメキシレチンとは異なる機序でミオトニーに対し効果を発揮すると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文は、クラス Ic 抗不整脈薬であるフレカイニドの骨格筋型 Na チャネルに対する作用を Na チャネル発現培養細胞を用い電気生理学的に詳細な検討を行ったものである。これまでフレカイニドのミオトニーに対する効果に関しては臨床的にも実験研究上もあまり検討されていなかったが、本論文は実際のミオトニー時に似た条件下で検討を行い、フレカイニドが治療域濃度で十分なチャネル抑制作用を有することを始めて明確に示した。フレカイニドは、従来より臨床使用されているメキシレチンとは異なる機序で抗ミオトニー作用を示す可能性を示唆した。これらの結果は薬理学的にも臨床神経学的にも重要な成果であり、学位に値するものと考えられる。