The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Nicorandil prevents epinephrine-induced arrhythmias in halothane-anesthetized rats by nitric oxide-dependent mechanism
Author(s)	川合, 祐介
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46316
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

【2】

氏　　名	川合祐介（かわい ゆうすけ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　19702　号
学位授与年月日	平成17年4月28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	Nicorandil prevents epinephrine-induced arrhythmias in halothane-anesthetized rats by nitric oxide-dependent mechanism （ニコランジルはNOを介してラットのハロセン・エピネフリン不整脈を予防する）
論文審査委員	（主査） 教授　真下　節 （副査） 教授　杉本　壽　教授　堀　正二

論文内容の要旨

〔目的〕

心筋Kチャンネルは不整脈の発生に深く関与していることが知られている。その中でもATP感受性Kチャンネル（K_{ATP}）は心筋虚血において活性化され、最近では虚血心の保護に関連して重要視されている。また心筋虚血、冠血流再還流によって起きる不整脈の発生機序と K_{ATP} との関連が示唆されているものの K_{ATP} そのものが抗不整脈作用に関与するのか、あるいは催不整脈作用に関与するのかは断定されていない。またハロセン・エピネフリン不整脈は周術期の不整脈のモデルであるが、この不整脈と K_{ATP} との関連には報告が見られない。今回、ラットのハロセン・エピネフリン不整脈モデルを用いて K_{ATP} 開口薬であるニコランジルを用い、この不整脈における K_{ATP} の役割を明らかにすると共にその作用機序における一酸化窒素（NO）の役割を調べた。

〔方法〕

SDラットをハロセンにて緩徐導入し、気管切開後、人工呼吸を開始した。動脈血二酸化炭素分圧は35～45 mmHgになるように管理し、ハロセン吸入濃度を1.5%となるように調節した。動脈、静脈路を確保し、心電図、観血的動脈圧をモニタリングした。体温は37～38℃を維持し、動脈血酸素分圧は250 mmHg以上となるように管理した。循環動態の安定を待って各実験を開始した。不整脈閾値は、エピネフリン静脈内注射15秒後に、心室性不整脈が3発以上発生するエピネフリン投与量及びその時のエピネフリン血漿濃度とした。

1．非特異的 K_{ATP} 開口薬であるニコランジルを持続投与し、不整脈閾値を測定した。次にニコランジル持続投与の後、非特異的 K_{ATP} 遮断薬であるグリベンクラマイド、選択的ミトコンドリア K_{ATP} 遮断薬である5-hydroxydecanoate（5-HD）をそれぞれ投与し、不整脈閾値を測定した。
2．さらに別の非特異的 K_{ATP} 開口薬であるレボクロマカリンを投与し不整脈閾値を調べた。
3．次に K_{ATP} 開口薬作用におけるNOの役割を調べるため、ニコランジル持続投与の後、L-NAME（一酸化窒素合成阻害剤）を投与し、不整脈閾値を測定した。同じくレボクロマカリン投与した後、L-NAMEを投与し不整脈閾値を測定した。

4．ニコランジル、レボクロマカリンは低血圧をもたらす。低血圧自身が不整脈に与える影響を調べるために、ニトロプルシドを投与し不整脈閾値を調べた。

また各閾値における血中エピネフリン濃度、血清K濃度、血中ニコランジル濃度を測定した。

〔成績〕

ニコランジルは用量依存性にエピネフリンの不整脈閾値、血中濃度を増加させた。グリベンクラマイド、5-HDともにニコランジルの抗不整脈作用を減弱させた。レボクロマカリンも用量依存性に不整脈閾値を増加させた。L-NAME単独では閾値に全く影響はなかったが、L-NAME投与下ではニコランジルの抗不整脈作用は見られなかった。しかし、レボクロマカリンの抗不整脈作用はL-NAMEにより減弱されなかった。低血圧とするために投与したニトロプルシド下では不整脈閾値に影響を及ぼさなかった。ニコランジルは10μmol·l^{-1}以下の低濃度において、ミトコンドリアK_{ATP}のみ選択的に作用する、という報告があるが、本研究においても血中濃度は3.5μmol·l^{-1}と低濃度であった。ニコランジル、L-NAME、エピネフリンの血清K濃度に対する影響を測定したが、有意差はなかった。

〔総括〕

本研究により、K_{ATP}開口薬であるニコランジルは、ハロセン・エピネフリン不整脈を防ぎ、この効果はグリベンクラマイド、5-HDによって減弱されることがわかった。この結果はミトコンドリアK_{ATP}がこの作用に関して重要な働きがあると考えられた。またNOがミトコンドリアK_{ATP}の活性化に不可欠であることが示唆された。ハロセン・エピネフリン不整脈発生の詳細なメカニズムは未だ充分に解明されてはいないが、K_{ATP}開口薬が撃発活動により発生する不整脈を抑制する働きがあることを考えると、撃発活動がハロセン・エピネフリン不整脈発生のメカニズムに関連していることが考えられる。

論文審査の結果の要旨

ハロセン・エピネフリン不整脈は周術期の不整脈のモデルであるが、この不整脈とK_{ATP}との関連には報告が見られない。ラットのハロセン・エピネフリン不整脈モデルを用いてK_{ATP}開口薬であるニコランジルを用い、この不整脈におけるK_{ATP}の役割を明らかにすると共にその作用機序における一酸化窒素（NO）の役割を調べた。

ハロセンにて麻酔されているラットに、ニコランジル、レボクロマカリン、グリベンクラマイド、5-hydroxydecanoate（5-HD）、L-NAME（一酸化窒素合成阻害剤）を投与し、それぞれの不整脈閾値を測定し、関連を調べた。

不整脈閾値は、エピネフリン静脈内注射15秒後に、心室性不整脈が3発以上発生するエピネフリン投与量及びその時のエピネフリン血漿濃度とした。

K_{ATP}開口薬であるニコランジルは、ハロセン・エピネフリン不整脈を防ぎ、この効果はグリベンクラマイド、5-HDによって減弱されることがわかった。

この結果はミトコンドリアK_{ATP}がこの作用に関して重要な働きがあると考えられた。またNOがミトコンドリアK_{ATP}の活性化に不可欠であることが示唆された。

これらの結果はニコランジルの周術期の新たな使用方法の参考となり、学位に値するものと認める。