

Title	Antiarrhythmic effect of central rilmenidine : Involvement of muscarinic receptors, protein kinase C, and mitochondrial signaling passways
Author(s)	岩崎, 光生
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49043
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	岩崎光生
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 21835 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体統合医学専攻
学位論文名	Antiarrhythmic effect of central rilmenidine : Involvement of muscarinic receptors, protein kinase C, and mitochondrial signaling pathways (中枢神経系に投与したリルメニジンの抗不整脈作用 ムスカリン受容体、プロテインキナーゼ C、ミトコンドリアシグナル伝達系の関与)
論文審査委員	(主査) 教授 真下 節 (副査) 教授 堀 正二 教授 倉智 嘉久

論文内容の要旨

目的

中枢神経系のイミダズリン受容体の刺激はハロセン麻酔中のエピネフリン誘発性不整脈を抑制し、この作用には迷走神経活性化が関与しているが、詳細は明らかでなかった。最近迷走神経のトランスミッターであるアセチルコリンが preconditioning に関与していることが報告されたが、心臓のムスカリン受容体刺激、protein kinase C (PKC) の活性化、ATP 感受性 K チャンネルの開口、mitochondrial permeability transition pore (MPTP) の抑制等がそのメカニズムに関与していると考えられている。Preconditioning は本来虚血に伴う梗塞巣の減少のみならず再灌流時の不整脈の抑制にも効果があることが知られている。そこで、我々はムスカリン受容体の活性化、PKC の活性化、ATP 感受性 K チャンネルの開口、MPTP の抑制がイミダズリン受容体の刺激による不整脈抑制のメカニズムに関与しているという仮説をたて、その検証を行った。

方法ならびに成績

オスの SD rat をハロセン・酸素にて麻酔導入し、気管切開した後に酸素・ハロセンで麻酔維持し機械換気を行った。心電図・血圧をモニターした。アドレナリンを少量より徐々増量しながら静脈内投与し、15 秒以内に 3 回以上の心室性期外収縮が発生する投与量をもって不整脈閾値とした。さらに不整脈の発生時の血漿アドレナリン濃度を測定し、不整脈閾値として、アドレナリン投与量と不整脈発生時の血漿アドレナリン濃度を用いた。最初にイミダズリン受容体刺激薬のリルメニジン 0、0.01、0.05、0.1 μ g/kg を第 4 脳室内に投与したところ、リルメニジンは濃度依存性に不整脈閾値を増加させた（各群の不整脈閾値のアドレナリン投与量はそれぞれ 2.3 ± 0.8 、 2.7 ± 0.8 、 4.5 ± 2.2 、 $6.6 \pm 1.2 \mu$ g/kg ; mean \pm SD)。

リルメニジン 0.1 μ g/kg 脳室内投与による抗不整脈作用は迷走神経の切断(不整脈閾値; $2.1 \pm 1.0 \mu$ g/kg)・atropine methylnitrate の投与(不整脈閾値; $2.5 \pm 0.8 \mu$ g/kg)によって抑制された。PKC 阻害薬である calphostin C はリルメニジン非投与下での不整脈閾値には影響しなかったが ($2.6 \pm 0.7 \mu$ g/kg)、リルメニジン 0.1 μ g/kg の抗不整脈作用

は抑制された（不整脈閾値； $3.0 \pm 1.2 \mu\text{g/kg}$ ）。

サルコレンマ ATP 感受性 K チャンネル阻害薬である HMR1098 およびミトコンドリア ATP 感受性 K チャンネル阻害薬である 5-hydroxydecanoic acid (5HD) はリルメニジン非投与下での不整脈閾値を増加させる傾向にはあったが、有意な変化ではなかった。HMR1098 はリルメニジンの抗不整脈作用に影響は与えなかったが（不整脈閾値； $6.0 \pm 1.0 \mu\text{g/kg}$ ）、5HD はリルメニジンの抗不整脈作用を抑制した（不整脈閾値； $2.7 \pm 1.2 \mu\text{g/kg}$ ）。

MPTP 開口薬である *atractyloside* はリルメニジン非投与下での不整脈閾値には影響しなかったが（不整脈閾値； $1.9 \pm 0.8 \mu\text{g/kg}$ ）、リルメニジンの抗不整脈作用を抑制した（不整脈閾値； $2.6 \pm 0.6 \mu\text{g/kg}$ ）。

各実験の群において、迷走神経切断と *atropine methylnitrate* の投与の際に有意に心拍数が増加したが、それ以外の群では血圧・心拍数に有意差は見られなかった。

総括

今回の結果から中枢神経内に投与されたリルメニジンの抗不整脈作用のメカニズムとして迷走神経の活性化、ムスカリン受容体刺激に続いて心筋細胞内の *protein kinase C*、ミトコンドリア ATP 感受性 K チャンネル、MPTP が関与することが示された。またサルコレンマ ATP 感受性 K チャンネルの関与は否定的であった。

これらの細胞内因子はいわゆる *preconditioning* に関与する因子と共通するものが多く、中枢神経のイミダゾリン受容体刺激が *preconditioning* と同様のメカニズムで惹起されていることを示唆するものであった。

Preconditioning の詳細なメカニズムについては未だ十分に解明されているわけではなく、今後さらなる検討が必要と思われる。

論文審査の結果の要旨

イミダゾリン受容体作動薬であるリルメニジンが抗不整脈作用を示す機序を調べた。

リルメニジンの抗不整脈作用が迷走神経の遮断、ムスカリン受容体拮抗薬の投与、*protein kinase C* 阻害薬、ミトコンドリア感受性 K チャンネル阻害薬、*mitochondrial permeability transition pore* 開口薬で阻害された。

脳室内に投与されたリルメニジンは迷走神経の活性化、ムスカリン受容体の刺激に続いて心筋細胞内の *protein kinase C*、ミトコンドリア感受性 K チャンネルの開口、*mitochondrial permeability transition pore* の抑制が関与していることが示唆された。

このことからイミダゾリン受容体作動薬を不整脈の発生を防ぐ目的で臨床に使用することの理由となりうる。この論文は学位に値すると考える。