

Title	In silico study on the effects of Ikur block kinetics on prolongation of human action potential after atrial fibrillation-induced electrical remodeling
Author(s)	辻前, 賢司
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49860">https://hdl.handle.net/11094/49860</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 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	つじ まえ けん じ 辻 前 賢 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 22590 号
学位授与年月日	平成21年2月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	In silico study on the effects of $I_{Kur}$ block kinetics on prolongation of human action potential after atrial fibrillation-induced electrical remodeling  (数学モデルを用いた、 $I_{Kur}$ 阻害薬の作用動態がヒト心房細動患者の心房筋活動電位持続時間延長作用に与える影響の検討)
論文審査委員	(主査) 教 授 倉智 嘉久  (副査) 教 授 金井 好克 教 授 岡村 康司

#### 論 文 内 容 の 要 旨

##### [ 目 的 ]

心房細動は臨床において最もよく見られる不整脈である。現在心房細動の停止/予防を目的としてさまざまな薬物治療が試みられている。しかしながら、従来の抗不整脈薬は、心房における抗不整脈効果以外に、心室において心収縮力の低下や、Torsades de Pointesと呼ばれる致死性の不整脈を引き起こすため、副作用の面で十分に満足できるものではない。既存薬がこのような副作用を持つ原因として、従来薬のターゲットであるNaチャンネル電流やrapidly activating  $K^+$  current ( $I_{Kr}$ )は、心房のみならず心室にも存在することが考えられる。最近、ultrarapidly activating  $K^+$  current ( $I_{Kur}$ )と呼ばれるイオン電流が、心房にのみ特異的に発現していることが報告され、新しい心房特異的な心房細動の停止/予防薬としての可能性が注目されている。しかしながら、どのような作用動態を持つ薬物がより高い抗不整脈効果、すなわち活動電位持続時間 (APD) 延長効果を持つのかについては明らかではない。本研究ではヒト心房の活動電位モデルを用いて、 $I_{Kur}$ 阻害薬の作用動態が抗不整脈効果へ与える影響について検討を行なった。

##### [ 方法ならびに成績 ]

ヒト心房筋活動電位数学モデルは、Courtemancheらによって開発されたものを修正して用いた。このCourtemancheモデルは、心房筋細胞発現する12種のイオン電流を含み、心房筋の活動電位を再現することを目的に構築されたモデルである。しかしながらこのモデルでは、 $I_{Kr}$ 阻害による逆頻度依存性のAPD延長作用が再現できない。この原因として、このモデルに含まれるイオン電流の一つであるSlowly activating  $K^+$  current ( $I_{Ks}$ )に、実験での観察結果とは異なり、遅い活性化の成分が含まれていないことが考えられた。そこで $I_{Ks}$ に遅い活性化の成分を導入し、 $I_{Kr}$ 阻害による逆頻度依存性を再現できるモデルを新たに作成し (参考文献 Am J Physiol Heart Circ

Physiol. 2007;293:H660-9参照)、このモデルを用いて検討を行なった。 $I_{Kur}$ の薬物による阻害は、これまで報告されている薬物の作用動態を参考に、電位依存性をボルツマン関数で記述し、C/C++で書かれた修正モデルのプログラムに導入した。健康人以外に、心房細動患者の活動電位モデルについても検討を行なった。心房細動患者では、一部イオン電流の発現量が健康人と異なることが報告されている。イオン電流の発現量を修正することにより心房細動患者活動電位モデルを作成した。

まず、電位非依存性の $I_{Kur}$ 阻害を健康人モデルに導入したところAPD延長作用はほとんど見られなかった。一方、心房細動患者モデルに電位非依存性の $I_{Kur}$ 阻害を導入したところ、 $I_{Kur}$ 阻害が強くなるにつれてAPD延長作用は大きくなった。以降の検討は、心房細動患者モデルでのみ行なった。

次に、電位依存性の $I_{Kur}$ 阻害を導入した。電位依存性の阻害の場合、一定の頻度で刺激すると、活動電位発生中には阻害が進行し、その後静止膜電位に戻ると阻害が徐々に弱くなり阻害のない状態へと徐々に回復するというサイクルを繰り返す。活動電位発生中の阻害の進行が速い場合ほど、また阻害からの回復が遅いほど、APD延長作用が強くなった。しかしながら阻害が非常に速く進行する場合には、阻害からの回復の速度には関係なく、強いAPD延長作用を示した。一方、阻害が比較的遅く進行する場合には、阻害からの回復の速度の影響を受け、回復が遅いほど強いAPD延長作用を示した。

さらに刺激頻度の影響について検討した。阻害が速く進行する場合には、刺激頻度の影響を受けず、常に強いAPD延長作用を示したが、阻害が比較的遅く進行する場合には、刺激頻度が高いほどAPD延長作用が強かった。

このAPD延長作用の強さは、活動電位発生中の $I_{Kur}$ 阻害の強度とよく一致した。このことから、作用動態の違いが活動電位発生中での $I_{Kur}$ 阻害強度の違いを引き起こし、その結果、APD延長作用に影響を与えているものと考えられた。

## 〔 総 括 〕

本研究によって、 $I_{Kur}$ 阻害の作用動態がAPD延長作用に大きな影響を与えることが明らかになった。このことは、 $I_{Kur}$ 阻害の作用動態が心房細動の停止/予防効果に大きな影響を与えることを示唆している。阻害進行が速い $I_{Kur}$ 阻害薬は、興奮頻度に関係なく心房細動停止/予防効果を持つと考えられるので、有望な治療薬になると考えられる。一方、阻害進行が遅い、頻度依存性のある $I_{Kur}$ 阻害薬は、心房細動未発症時には影響が少なく、発症したときに強い抗不整脈作用を示すと考えられるので、心房細動再発予防薬としての可能性を有していると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、心房筋活動電位の数学モデルを用いて、心房筋細胞に特異的に存在するカリウム電流の一種、ultrarapidly activating  $K^+$  current ( $I_{Kur}$ ) に対する阻害薬の作用動態の違いが、不整脈の一種である心房細動の治療効果においてどのように影響を与えるのかについて検討したものである。本研究は、 $I_{Kur}$ 阻害薬の脱分極電位における阻害の進行が速い場合には、刺激頻度に関係なく慢性心房細動患者の活動電位持続時間 (APD) を延長するのに対し、脱分極電位における阻害の進行が比較的遅く静止膜電位付近での阻害からの回復の過程も比較的遅い場合には、刺激頻度が高くなるほど APD 延長作用が強くなることを明らかにした。この結果から、前者は興奮頻度に関係なく心房細動停止/再発予防効果を持つと考えられるので有望な心房治療薬になると考えられた。一方、後者は心房細動未発症時には影

響が少なく、発症したときに強い抗不整脈作用を示すと考えられるので、心房細動再発予防薬としての可能性を有していると考えられた。本研究は、これまで明らかにされてこなかった  $I_{Kur}$ 阻害薬の抗不整脈薬としての可能性を検証するとともに、その作用動態が心房細動の治療効果に大きな影響をおよぼすこと明らかにしたものであり、学位の授与に値すると思われる。