

[別紙 2]

## 審査の結果の要旨

氏名 濱田香理

心筋に短時間の虚血を起こすことで、その後の虚血・再灌流による細胞障害に対して保護効果を生じる現象（preconditioning）に ATP 感受性カリウムチャネルの活性化が関与していることが報告されている。また ATP 感受性カリウムチャネル開口薬も、preconditioning 類似の心筋保護効果を有している。この preconditioning における ATP 感受性カリウムチャネルの心筋保護作用及び ATP 感受性カリウムチャネル開口薬の心筋保護作用は、活動電位持続時間の短縮によって膜電位依存性カルシウムチャネルを介するカルシウムの細胞内への流入の減少により発揮していると考えられていた。しかしながらこれらの報告は、心筋保護作用と活動電位持続時間の変化あるいは細胞外カリウム濃度の変化を同時に検討したものではないため、活動電位持続時間の短縮と心筋保護効果の関係の詳細は明らかではない。

本研究は、麻酔イヌを用いて心筋細胞外カリウム、プロトン濃度及び活動電位を同時かつ経時的に測定する標本を開発し、虚血・再灌流に対する心筋保護作用に対する活動電位持続時間の短縮の役割を検証したものである。

最初に虚血時の細胞外カリウム濃度上昇及び活動電位持続時間の短縮に対する ATP 感受性カリウムチャネルの関与について検討した。ATP 感受性カリウムチャネル阻害薬であるグリベンクラミドが、虚血時の細胞外カリウム濃度の上昇及び活動電位持続時間の短縮を抑制したことより、虚血によるこれらの変化に ATP 感受性カリウムチャネルの活性化が重要な役割を担っていることを明らかにした。

次に ATP 感受性カリウムチャネル開口薬であるピナシジルを用いて、心筋保護作用と活動電位持続時間の短縮の関連性について検討した。ピナシジルは、ATP 感受性カリウムチャネル開口薬の薬理的特徴である降圧作用を示さない用量において、虚血・再灌流による収縮

不全を改善した。またこの時ピナシジルは、虚血による細胞外カリウム濃度上昇及び活動電位持続時間の短縮に対して影響を示さなかった。これらの結果から ATP 感受性カリウムチャネル開口薬は活動電位持続時間の短縮を示さない用量においても、心筋保護効果を有することを見出した。

更に preconditioning による心筋保護作用と活動電位持続時間の短縮の関連性について検討した。Preconditioning は、虚血による細胞外カリウム濃度上昇及び活動電位持続時間の短縮を抑制すると共に、虚血・再灌流後の収縮不全に対して改善効果を示したことより、preconditioning の心筋保護効果に心筋細胞膜上の ATP 感受性カリウムチャネルの活性化の関与は少ないことを示唆した。

最後にカルシウムチャネル遮断薬のジルチアゼムを用いて、ジルチアゼムの心筋保護作用と活動電位持続時間に対する作用を検討した。その結果カルシウムチャネル遮断薬は、虚血による細胞外カリウム濃度上昇及び活動電位持続時間の短縮を抑制すると共に、虚血・再灌流後の収縮不全に対して改善効果を示すことを明らかにした。

以上の結果より短時間の虚血に対する心筋保護効果に活動電位持続時間の短縮は必須なものではなく、また従来考えられていたことと異なり preconditioning の心筋保護効果に、ATP 感受性カリウムチャネルの関与は少ないことを示した。

本研究は、麻酔イヌを用いて心筋細胞外カリウム濃度、活動電位持続時間及び局所心筋収縮力を、同一個体で同時に測定することによって、in vivo における心筋保護効果と活動電位持続時間の関与を明らかにしたものである。またこれらの知見は、ピナシジル及び preconditioning の心筋保護効果に対する心筋細胞膜上の ATP 感受性カリウムチャネルの関与を見直すきっかけともなり、研究動向に大きな影響を与えることになった。本研究は虚血心筋の病態解明と心血管薬理学の進歩に貢献するものであり、博士（薬学）の学位を授与するに値するものと認めた。