

学位論文題名

虚血心筋代謝変化におよぼす

ハイブリッド型 β -受容体遮断薬の作用に関する研究

学位論文内容の要旨

心臓の冠状動脈(冠動脈)に閉塞がおこると、その支配領域の心筋は虚血状態になる。虚血になった心筋組織では高エネルギーリン酸含量が低下し、解糖系は亢進して組織pHが低下する。 β -受容体遮断薬のプロプラノロールは心仕事量を減少して心筋の酸素消費量、すなわちエネルギー需要を低下させ、心筋を虚血障害から保護する作用を示す。一方、プロプラノロールなどの β 遮断薬は血管を収縮させるため、冠動脈攣縮に起因する狭心症では発作を誘発したり増強することにも知られている。

β -受容体遮断作用を有する化合物に血管拡張作用を付加した、いわゆるハイブリッド型 β -受容体遮断薬が虚血時の心筋障害を改善するか否かを明らかにすることを目的として、本研究では、血管拡張作用としてニトログリセリン様作用を有するニブラジロール、 α_1 -受容体遮断作用を有するアモスラロール、ATP感受性Kチャネル開口作用を有するチリソロールの虚血心筋エネルギー代謝や糖代謝の変化、および虚血心筋pH変化におよぼす影響について検討した。また、どのハイブリッド型 β -受容体遮断薬が虚血性心疾患治療薬として有用であるかどうかについて、プロプラノロールの効果と比較して検討した。

I. ハイブリッド型 β -受容体遮断薬の虚血心筋エネルギー代謝および糖代謝におよぼす作用

心臓は、冠動脈血によって運ばれてくる基質と酸素でATPを産生している。しかし、虚血になるとこの好氣的代謝ができなくなり、心筋組織のATP含量が低下し、ADP、AMP含量は増加する。これらアデニンヌクレオチド含量から計算したEnergy Charge Potential(ETP)は虚血によって低下し、エネルギー貯蔵庫といわれるクレアチンリン酸含量も著しく低下する。エネルギー不足になった心筋では解糖系が亢進し、乳酸が蓄積する。すると心筋は還元状態となり、解糖系は律速酵素ホスホフルクトキナーゼが関与する反応の段階で抑制される。本研究では、以上の虚血時における生理生化学的变化を指標に用いて、各薬物の虚血心筋に対する影響を検討した。実験は、麻酔開胸犬の冠動脈を糸で完全結紮して作製した虚血心筋の病態モデルを用いて行った。

1. ニブラジロールの虚血心筋エネルギー代謝におよぼす作用

ニトログリセリンは虚血時の心筋代謝変化を改善する。そこで、化学構造上ニトロ基を有し、ニトログリセリン様の強い血管拡張作用がある β 遮

断薬ニブラジロールの効果について、プロプラノロールと比較検討した。ニブラジロールを麻酔開胸犬に投与すると、プロプラノロールに比べ顕著な血圧低下が認められた。しかし、同時に心拍数も著明に低下したので冠血流量は増加せず、逆に減少した。短時間の虚血では、ニブラジロールを投与すると虚血によるATP、クレアチンリン酸の減少およびAMP、乳酸の増加が、プロプラノロールと同程度に改善された。したがって、虚血によるECP値の低下も改善された。一方、長時間虚血では、虚血による心筋の代謝変動が改善されず、ECP値も低下し、プロプラノロールの効果に比べより重篤な虚血状態を示した。以上の結果から、ニブラジロールは心筋のエネルギー需要を低下させて虚血初期の心筋障害を軽減することが示唆された。しかし、虚血時間が長くなると血圧や心拍数低下の影響が強くなって虚血部位への冠灌流量を減少させ、虚血障害を増悪させることが明らかとなった。

2. アモスラロールの虚血心筋エネルギー代謝、糖代謝におよぼす作用
虚血時に心臓交感神経末端から遊離されるカテコラミンは、 α_1 -および β -受容体を刺激する。 α_1 -受容体刺激はイノシトールリン脂質代謝回転を促進して Ca^{2+} を遊離させ、血管の収縮や心筋収縮力を増加する。したがって、 α_1 -受容体の遮断は血管拡張作用だけではなく心仕事量減少にも寄与する。 α_1 -および β -受容体をほぼ同程度に遮断するアモスラロールを投与すると、低用量投与では冠血流量増加を示す個体もみられたが、全体として用量依存的に血圧、心拍数、冠血流量は減少した。アモスラロールは、虚血によるADP、AMPの増加を改善して心筋エネルギー状態の悪化を防ぎ、さらに心筋解糖系の亢進を軽減して乳酸/ピルビン酸比の上昇を改善した。これらアモスラロールの効果は虚血初期ばかりではなく長時間の虚血に対してもみられ、低用量投与でより強く現れることが明らかとなった。高用量投与では、ニブラジロールの作用と同様、心拍数、血圧の低下が強く現れて冠灌流圧が減少し、改善効果が弱くなると考えられる。

3. チリソロールの虚血心筋エネルギー代謝、糖代謝におよぼす作用
心筋が虚血になると組織内ATP含量が減少し、ATP感受性Kチャンネル(K_{ATP} チャンネル)が開く。K_{ATP}チャンネルが開くと冠血管の拡張や心筋収縮力の抑制が起こり、虚血心筋を保護することが考えられる。そこで、K_{ATP}チャンネル開口作用を併せもつ β 遮断薬チリソロールの効果について、プロプラノロールと比較検討した。チリソロールを麻酔開胸犬に投与すると血圧にはあまり変化が見られず、心拍数はプロプラノロールと同程度に低下した。虚血によるATP、ECP値の減少および解糖系亢進による乳酸含量の増加を、チリソロールは強く改善した。一方、プロプラノロールは短時間虚血による変化のみを改善した。また、チリソロールは虚血による心筋活動電位の振幅や持続時間、および膜脱分極の増加をプロプラノロールに比べより著明に是正した。これらの結果から、チリソロールはプロプラノロールより強力な虚血障害改善効果を有することが明らかとなった。この効果には、チリソロールのK_{ATP}チャンネル開口作用が関与していると推測される。

II. ハイブリッド型 β -受容体遮断薬の虚血心筋pH変化におよぼす作用

虚血になると心筋組織pHは低下する。そこで、心筋pH値を連続的に測

定すると、虚血時の心筋代謝変化を連続的に推定することが出来る。実験は麻酔開胸犬の心筋組織内に微小ガラス pH 電極を直接刺入して pH 値を連続的に測定した。各薬物の効果はプロプラノロールの効果と比較された。

冠動脈を結紮して虚血にすると心筋 pH 値は著しく低下した。しかし、チリソロールあるいはプロプラノロールを投与するとこの低下が強く改善され、その程度はチリソロールの方が強く現れた。このチリソロールの改善効果は K_{ATP} チャンネル阻害薬グリベンクラミドの前投与により減弱することから、チリソロールがもつ β 遮断作用に加え K_{ATP} チャンネル開口作用が虚血心筋 pH 低下の改善効果に寄与していることが明らかとなった。一方、投与直後より強い血圧低下が認められたニプラジロール、アモスラロールは虚血初期において心筋 pH 低下を軽減する効果がみられたが、虚血時間が長くなるにつれてその効果は消失した。これらの結果は、各 β 遮断薬の虚血心筋エネルギー代謝、糖代謝に対する作用で得られた結果と非常によく一致した。

結論として、 β -受容体遮断薬の心拍数低下作用に血管拡張作用が加わると過度の血圧低下が起こり、これは虚血心筋の障害を増悪することが判明した。したがって、虚血心筋の保護において強い血管拡張作用を併せもつ β 遮断薬ではそのハイブリッド効果が認められず、血管拡張作用よりも直接心筋に働いて虚血による代謝変化を改善する作用を併せもつ β 遮断薬でそのハイブリッド効果が期待できる。チリソロールはそのような薬物の一つであり、その K_{ATP} チャンネル開口作用が直接心筋に働いて β 遮断作用の効果に加わり、より優れた虚血心筋保護効果を示す有用性の高い治療薬であると結論づけることができる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 栗 原 堅 三

副 査 教 授 野 村 靖 幸

副 査 助 教 授 徳 光 幸 子

副 査 助 教 授 三 宅 教 尚

学 位 論 文 題 名

虚血心筋代謝変化におよぼす

ハイブリッド型 β -受容体遮断薬の作用に関する研究

申請者は、冠血管拡張作用をもたせて心筋虚血部位への血流量増加を期待したハイブリッド型 β -受容体遮断薬が、より強い虚血心筋の改善効果を示すか否か、また、どのハイブリッド型 β -受容体遮断薬が虚血性心疾患治療薬として有用であることを明らかにすることを目的として研究を行ってきた。従来、 β -受容体遮断薬のプロプラノロールは心仕事量を減少して心筋の酸素消費量、すなわちエネルギー需要を低下させるため、エネルギーの供給が減少する狭心症などの虚血性心疾患治療に用いられてきた。しかし、 β 遮断薬は血管を収縮させるため、冠動脈攣縮に起因する狭心症では発作を誘発したり増強することもあると知られている。そこで申請者は、ハイブリッド型 β -受容体遮断薬の血管拡張作用としてニトログリセリン様作用を有するニブラジロール、 α_1 -受容体遮断作用を有するアモスラロール、ATP感受性Kチャネル開口作用を有するチリソロールの虚血心筋エネルギー代謝や糖代謝の変化、および虚血心筋pH変化におよぼす影響について、犬の虚血心筋病態モデルを用いた実験より、2編にわたり論述している。第I編：ハイブリッド型 β -受容体遮断薬の虚血心筋エネルギー代謝および糖代謝におよぼす作用……本編ではハイブリッド型 β -受容体遮断薬の虚血心筋におよぼす影響を、エネルギー代謝中間体および糖代謝中間体濃度の変動からプロプラノロールと比較し

て検討している。その結果、ニブラジロールおよび高用量のアモスラロールは、虚血初期では虚血による心筋代謝変化を抑制して障害を改善するが、虚血時間が長くなると β 遮断作用による心拍数低下に血管拡張作用が加わり、過度の血圧低下を起こして虚血障害を増悪することを明らかにした。しかし、血行動態にあまり大きな変化を起こさない低用量のアモスラロールでは、プロプラノロールより有効な虚血心筋の改善効果が得られることを示唆している。一方、チリソロールの場合、血圧に変化はみられず、また、冠血流量が増加することなく、チリソロールはプロプラノロールより強力に虚血時の心筋障害を改善することを明らかにした。この効果には、チリソロールのATP感受性Kチャネル開口作用が関与していることを、表面心電図の変化から電気生理学的に解析している。第Ⅱ編：ハイブリッド型 β -受容体遮断薬の虚血心筋pH変化におよぼす作用——本編では心筋組織内にpH電極を刺入してpH値変化を連続測定し、第Ⅰ編で認められた各ハイブリッド型 β -受容体遮断薬の虚血心筋に対する効果を検証している。すなわち、虚血心筋pH値の変化に対する各 β 遮断薬の効果と虚血心筋代謝変化に対する作用で得られた結果はよく一致し、ニブラジロールおよびアモスラロールの血管拡張作用は虚血部位の血流循環を改善しないことを認めている。さらに、チリソロールは、そのATP感受性Kチャネル開口作用が直接心筋に働いて β 遮断作用による効果に加わり、優れた虚血障害の改善効果を示すことをグリベンクラミドを用いた実験から明らかにしている。したがって、虚血性心疾患の治療において、強い血管拡張作用よりも直接心筋に働いて虚血による代謝変化を改善する作用を併せもつ β 遮断薬でそのハイブリッド効果が期待できることを示している。

以上のことから本学位論文は、ハイブリッド型 β -受容体遮断薬の虚血心筋におよぼす効果を明らかにするとともに、虚血による心筋障害を軽減する機構としてATP感受性Kチャネルの開口作用が重要な役割を果たしていることを示唆するものであり、博士（薬学）を受けるに充分値すると認めた。