



Antiarrhythmic effects of a benzothiazine derivative (SD-3211) and its stereoisomer (SA3212) in anaesthetized rats and isolated perfused rat hearts compared with bepridil

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 福地, 美保 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/977

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 1 2 4 号	学位授与年月日	平成 4 年 3 月 2 6 日
氏 名	福 地 美 保		
論文題目	<p>Antiarrhythmic effects of a benzothiazine derivative (SD-3211) and its stereoisomer (SA3212) in anaesthetized rats and isolated perfused rat hearts compared with bepridil (ベンゾチアジン誘導体の二種光学異性体 SD-3211、SA3212 のラット不整脈モデルにおける抗不整脈効果：bepridil との比較)</p>		

医学博士 福地 美保

論文題目

Antiarrhythmic effects of a benzothiazine derivative (SD-3211) and its stereoisomer (SA 3212) in anaesthetized rats and isolated perfused rat hearts compared with bepridil

(ベンゾチアジン誘導体の二種光学異性体 SD-3211, SA 3212 のラット不整脈モデルにおける抗不整脈効果: bepridil との比較)

論文の内容の要旨

(目的) 虚血誘発性不整脈及び再灌流誘発性不整脈の発生機構は大変複雑であり、大いに議論のあるところである。種々の機構が複雑に影響を及ぼしあいながら発生するこれらの不整脈の保護作用を担うものとして、 Ca^{2+} 拮抗薬や Na^+ チャネル阻害剤がある。 Ca^{2+} 拮抗薬に関しては、虚血誘発性不整脈に対する保護作用は認められているが、再灌流誘発性不整脈に対する保護作用は一定の見解を得られておらず、fast Na^+ 阻害剤に関してもこれらの不整脈に対する保護作用は未だ明らかでない。本研究は新規 Ca^{2+} 拮抗薬 SD-3211(SD)と、その光学異性体で Na^+ チャネル阻害作用を合わせ持つ SA 3212(SA)について、それらの抗不整脈作用の有無を明らかにする目的で行った。方法として、ラット心臓を用いた結紮・再灌流に伴う in vitro及び in vivo モデルを用い Na^+ 、 Ca^{2+} 両チャネル阻害作用を持つ bepridil と比較検討した。

(方法) 1, SD 系雄性ラット摘出心臓を Langendorff 法にて、SD: 10^{-9} – 10^{-6} M, SA: 10^{-9} – 3×10^{-6} M, bepridil: 10^{-8} – 10^{-5} M を含む Krebs 液で10分間灌流させ、左冠動脈を15分結紮した後再灌流し、結紮時及び再灌流時の心室性不整脈発生頻度と発現時間を測定した。また、pacing した心臓で左室圧 dp/dt と冠流量を測定し、薬剤の収縮力及び冠流量への影響を検討した。2, ラットに SD, SA 各々25, 50, 100mg/kg, bepridil を50, 100, 300mg/kg 経口投与後人工呼吸下に開胸し、左冠動脈を7分結紮した後再灌流し、結紮時及び再灌流時の心室性不整脈の発現の有無を観察した。

(結果) in vitro: 結紮中の心室性不整脈(VPBs)発生数は SD, SA, bepridil でそれぞれ 3×10^{-8} M \leq , 3×10^{-7} M \leq , 10^{-6} M \leq で有意に抑制された。結紮中の VPBs 出現までの時間もほぼ同様で有意に延長した。結紮時 VPBs 抑制効果の IC_{50} はそれぞれ7.97, 7.41, 6.64(mol/l)であった。また、再灌流時の心室細動(VF)抑制効果の IC_{50} はそれぞれ6.43, 7.49, 6.17(mol/l)であった。冠流量は SA では用量依存的に増加傾向を示し 10^{-6} M \leq で有意に増加したが SD では比較的低濃度である 10^{-8} M で、また bepridil では 3×10^{-6} M で有意な増加を示した。またこの時の心拍数に有意な変動はなかった。pacing 下で測定した左室圧 dp/dt は、いずれも用量依存的に低下傾向を示したが、SD では 10^{-7} M \leq で SA では 10^{-6} M で有意に低下した。またこの時の冠流量は SD では 10^{-6} M で有意に低下した。in vivo: 結紮中の心室粗動(VT)は SD 25mg/kg \leq , SA 100mg/kg で有意に抑制された。再灌流時 VF は SD 100mg/kg, SA 25mg/kg \leq で有意に抑制された。結紮前において SD: 50, 100mg/kg, bepridil 300mg/kg で血圧及び心拍数が有意に低下した。

(考察) vitro 及び vivo での結紮中 VPBs と再灌流時 VF の IC_{50} または50%有効率 (ED_{50}) を最小二乗法にて求め bepridil を1とした時の効力比で不整脈抑制効果を比較すると、結紮不整脈の抑制効果は SD において vitro で21倍、vivo で7倍と強力であった。この高い効力は、vitro にて心収縮力抑制作用が 3×10^{-7} M \leq で有意に認められたことや、vivo にて Ca^{2+} 拮抗薬の降圧作用による後負荷軽減と心拍数減少による心仕事量の減少により増強されたと考えられる。再灌流不整脈の抑制に関しては、SA が vitro で21倍、vivo で14倍と強い効力を示した。同不整脈における SD の効力が vitro で2倍程度であることを考え合わせると、再灌流不整脈を抑制するには fast inward current を遮断することが主体である事が示唆された。故に Ca^{2+} 拮抗薬は虚血誘発性不整脈に、 Na^+ チャネル阻害剤は再灌流誘発性不整脈により有効であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

虚血誘発性不整脈や再灌流誘発性不整脈の発生機構は大変複雑であり、その治療薬として Ca^{2+} 拮抗薬や Na^+ チャネル阻害剤が用いられている。虚血誘発性不整脈に対して Ca^{2+} 拮抗薬の保護作用は認められているが、再灌流誘発性不整脈に対する保護作用は一定の見解が得られていない。fast Na^+ 阻害剤に関してこれら不整脈に対する保護作用はまだ明らかでない。申請者は新しい Ca^{2+} 拮抗薬 SD-3211(SD)と、その光学異性体で Ca^{2+} 拮抗作用と Na^+ チャネル阻害作用を合わせ持つ SA 3212(SA)の抗不整脈作用について検討した。

実験は in vitro と in vivo で行い、In vitro の実験では Langendorff 法を用いて SD 系雄性ラット摘出心臓を Krebs 液で灌流し、左冠動脈前下行枝を15分間結紮して虚血状態を作りその後再灌流している。SD, SA, 対照として両チャネル阻害作用を持つ bepridil をそれぞれ投与し、心室性不整脈(VPBs)発生頻度と発現時間につき比較している。その結果 SD, SA, bepridil の順に結紮中の虚血による VPBs の発生数を有意に抑制しまた発現までの時間も有意に延長させることを認めている。一方、左室圧 dp/dt は SD 投与の方が SA 投与よりも低用量で低下を示し、冠流量は SD では低用量で増加したが、SA と bepridil では用量依存的に増加することを認めている。また in vivo の実験ではラットに SD, SA, bepridil をそれぞれ経口投与後に左冠動脈前下行枝を7分間結紮した後再灌流し VPBs の発現の有無を観察し、最小二乗法を用いて in vitro における VPBs の50%抑制率 (IC_{50}) と in vivo での VPBs 抑制の50%有効率 (ED_{50}) を算出している。

Bepridil を1とした時の IC_{50} 及び ED_{50} を比較し、結紮不整脈については SD の強い抑制効果を、また再灌流不整脈では SA の強い抑制効果を認めている。以上の結果から考察を加えて次の様な結論をしている。

1. SD は強い Ca^{2+} 拮抗作用を持ち結紮中不整脈(虚血誘発性不整脈)を抑制する。また、 Ca^{2+} 拮抗薬としての降圧作用による後負荷軽減と心拍数減少による心仕事量の減少もその効果を増強させている。
2. SA はその Na^+ チャネル阻害作用により低用量で再灌流誘発性不整脈を抑制したと考えられ、その効果は bepridil より大である。

以上の発表に対する関連事項として審査委員から次の質問が出された。

1. SD と Ca^{2+} チャネルとの結合状態
2. SD, SA, bepridil と現在使用されている Ca^{2+} 拮抗薬との差
3. SA, bepridil と lidocaine 等の class I 抗不整脈薬との差
4. SD による冠血流及び心収縮力の変化
5. 対照として bepridil を用いた理由
6. Na^+ チャネル阻害剤による V_{\max} の変化
7. Ca^{2+} 拮抗薬による心筋活動電位の変化
8. Ca^{2+} 拮抗薬の作用スペクトルの読み方
9. SD, SA の動物の種による効果の差
10. ラットの左冠動脈前下行枝結紮による死亡率及び心筋梗塞の範囲

これらの質問に対して、申請者から概ね適切な回答がなされた。本論文は心筋の虚血及び再灌流時にみられる心室性不整脈の治療に必要な薬剤の今後の開発に寄与する研究であると認めた。以上の結果から審査委員会では本論文が博士(医学)の学位を授与するに値する内容を有するものと全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 原 田 幸 雄

副査 教授 藤 井 喜一郎

副査 助教授 小 林 明

副査 教授 森 田 之 大

副査 助教授 林 秀 晴