



A selective inhibitor of Na⁺/Ca²⁺ exchanger, SEA0400, preserves cardiac function and high-energy phosphates against ischemia/reperfusion injury

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2013-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 牛, 春峰 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/342

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 485号	学位授与年月日	平成19年 3月14日
氏名	牛 春 峰		
論文題目	<p>A selective inhibitor of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, SEA0400, preserves cardiac function and high-energy phosphates against ischemia/reperfusion injury ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$交換の選択的阻害薬である SEA0400 は、虚血/再灌流障害に対して心機能および高エネルギーリン酸化合物を保持する)</p>		

博士(医学) 牛 春 峰

論文題目

A selective inhibitor of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, SEA0400, preserves cardiac function and high-energy phosphates against ischemia/reperfusion injury

($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換の選択的阻害薬であるSEA0400は、虚血/再灌流障害に対して心機能および高エネルギーリン酸化合物を保持する)

論文の内容の要旨

[はじめに]

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構 (NCX) は、細胞膜の両方向性のイオン輸送蛋白であり、細胞膜内外の Na^+ 、 Ca^{2+} 濃度勾配および膜電位により輸送様式が変化する。心筋細胞の興奮収縮連関においてNCXは、生理的には主に Ca^{2+} 排出に働くが、虚血/再灌流などの病態においては、NCXを介する Ca^{2+} 流入の増加が Ca^{2+} 過負荷をきたす原因となる。近年、ベンジルオキシフェニール構造を有するNCXの選択的阻害薬が数種類開発されたが、我々はNCXに最も選択性が強いとされるSEA0400を用いて、虚血/再灌流心モデルにおける機能的および代謝的保護効果を検討した。

[方法]

- (1) ラット心室筋細胞におけるNCX電流の測定：パッチクランプ法を用い、ランプパルス法でNCX電流を、カレントクランプ法により活動電位を測定した。
- (2) ラット灌流心における虚血/再灌流モデルの作成および発生圧と高エネルギーリン酸化合物の測定：ランゲンドルフ灌流心において、35分間灌流を停止して全虚血とし、その後40分間再灌流して、その間の左室圧と冠血流量の変化を測定した。また、5分毎に ^3P -NMR法によりphosphocreatine (PCr)、ATP、細胞内pH (pHi)を測定した。SEA0400 (0.1 μM 、1 μM) は、虚血/再灌流の全期間および再灌流直前からの投与の二通りを試みた。

[結果]

(1) SEA0400 (1 μM) の灌流により、NCX電流は Ca^{2+} 流入、 Ca^{2+} 排出の両方向ともに抑制されたが、活動電位に変化を認めなかった。(2) SEA0400 (1 μM) は、基礎心機能および虚血中の発生圧の低下と拡張期圧の上昇に変化を与えなかった。(3) SEA0400 (0.1 μM 、1 μM) の灌流により、再灌流後の発生圧はより回復した (SEA0400非灌流: 27.6 \pm 4.9 mmHg、0.1 μM SEA0400灌流: 101.2 \pm 19.3 mmHg、1 μM SEA0400灌流: 115.5 \pm 13.3 mmHg、平均 \pm 標準誤差、n=6、p<0.05)。

また、再灌流後の拡張期圧の低下と冠血流量の回復は、より顕著であった。(4) 全期間のSEA0400の灌流は、再灌流後のPCrとATPの回復を改善したが、pHiの変化には影響しなかった。また、再灌流40分後の左室発生圧とPCrおよびATP間には、それぞれ有意な正相関を認めた (PCr; r=0.79、p<0.05、ATP; r=0.80、p<0.05)。(5) SEA0400 (1 μM) を再灌流直前に投与しても、左室圧、冠血流とPCrおよびATPは有意に改善した。(6) SEA0400 (0.1 μM 、1 μM) の全期間の灌流により、再灌流直後の不整脈の頻度と持続時間は増加した。

〔考察〕

今回の研究により、以下のことが示された。(1) SEA0400が、心筋の活動電位に影響することなく、NCX電流を両方向性に抑制する、(2) SEA0400は、基礎心機能には影響しないが、虚血/再灌流後の心機能およびエネルギー代謝の回復を改善し、これらの回復には相関がある、(3)SEA0400は、再灌流時のみの投与でも心機能とエネルギー代謝の改善に有効である、(4) SEA0400の前投与は、再灌流不整脈を増加させる可能性がある。

これまで、心筋虚血/再灌流障害におけるCa²⁺過負荷を軽減させる治療として、虚血中のNa⁺濃度の増加を予防するNa⁺/H⁺交換阻害薬の有効性が報告され、臨床的にも用いられている。しかし、Na⁺/H⁺交換阻害薬が保護効果を発揮するためには、虚血前からの投与が必須であり、すでに虚血状態に陥っている急性心筋梗塞患者の治療としては限界がある。今回、SEA0400が再灌流後の左室圧とエネルギー代謝を改善させたこと、また再灌流直前の投与でも有効であったことは、NCX阻害薬を虚血状態の心筋に投与しても再灌流障害の軽減に有効であることが期待される。これまで、NCX阻害薬は臨床応用されていないが、これはその非選択的阻害作用による。今回の研究において、SEA0400がNCXを選択的に阻害することが示されたが、NCXのCa²⁺流入モードのみを阻害するのか、Ca²⁺流出モードも併せて阻害するのか、今後の検討が必要である。また、SEA0400は再灌流不整脈を増加させたが、その原因として心筋エネルギー代謝の改善が、細胞内Ca²⁺貯蔵器官である筋小胞体内のCa²⁺含量を増加させ、遅延後脱分極を発生させたことが考えられる。

〔結論〕

SEA0400を含むNCXの選択的阻害薬は、虚血/再灌流後の心機能とエネルギー代謝の改善に有効である。しかし、頻拍性再灌流不整脈を増加させる可能性を考慮する必要がある。

論文審査の結果の要旨

Na⁺/Ca²⁺交換機構 (NCX) は、細胞膜の両方向性のイオン輸送蛋白であり、細胞膜内外のNa⁺、Ca²⁺濃度勾配および膜電位により輸送様式が変化する。心筋細胞の興奮収縮連関においてNCXは、生理的には主にCa²⁺排出に働くが、虚血/再灌流時には、NCXを介するCa²⁺流入の増加がCa²⁺過負荷をきたす原因となるといわれている。そこで、申請者はNCX阻害薬であるSEA0400を用いて、虚血/再灌流心モデルにおける機能的および代謝的保護効果を検討した。

- (1) ラット心室筋細胞におけるNCX電流の測定：パッチクランプ法を用い、ランプパルス法でNCX電流を、カレントクランプ法により活動電位を測定した。
- (2) ラット灌流心における虚血/再灌流モデルの作成および発生圧と高エネルギーリン酸化合物の測定：ランゲンドルフ灌流心において、35分間灌流を停止して全虚血とし、その後40分間再灌流して、その間の左室圧と冠血流量の変化を測定した。また、5分毎に³¹P-NMR法によりphosphocreatine (PCr)、ATP、細胞内pH (pHi)を測定した。SEA0400 (0.1 μM、1 μM) は、虚血/再灌流前から、あるいは再灌流直前から持続的に投与した。

得られた結果は、

- (1) SEA0400の灌流により、NCX電流はCa²⁺流入、Ca²⁺排出の両方向ともに抑制されたが、活動電位に変化を認めなかった。

