

Pinacidil, a KATP channel opener, stimulates cardiac Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger function through the NO/cGMP/PKG signaling pathway in guinea pig cardiac ventricular myocytes

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 井口, 恵介 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00003823">http://hdl.handle.net/10271/00003823</a>

## 論文審査の結果の要旨

ピナシジルは非特異的 ATP 感受性  $K^+$  (KATP)チャネル開口作用を有する薬物であり、降圧作用の他に虚血再灌流障害や心室性不整脈を抑制し心保護作用を有する。しかし、様々な KATP チャネル開口薬と  $Na^+/Ca^{2+}$ 交換輸送体電流 ( $I_{NCX}$ )との関連性については未だ明らかでない。申請者は、KATP チャネル開口薬のピナシジルが  $I_{NCX}$  に与える影響と、その細胞内伝達経路について検討した。雄モルモットの摘出心をコラゲナーゼ処理し単離心室筋細胞を採取した。細胞膜の  $I_{NCX}$  はホールセルパッチクランプ法を用いて記録した。結果として、ピナシジルは単離心室筋の内向き及び外向き  $I_{NCX}$  を用量依存的に増強した。さらに、ピナシジルによる  $I_{NCX}$  増強作用は Nitric oxide synthase 阻害薬(L-NAME)、グアニル酸シクラーゼ阻害薬(ODQ)、PKG 阻害薬(KT5823)、非選択的 KATP チャネル阻害薬 (グリベンクラミド) によって抑制され、選択的ミトコンドリア KATP チャネル阻害薬(5-HD)や reactive oxygen species スカベンジャー(MPG)では抑制されなかった。また、細胞内 NO 濃度はピナシジルにより増加し、その増加効果はグリベンクラミドと L-NAME の投与によりいずれも抑制された。細胞内 cGMP 濃度もまたピナシジルの投与で有意に増加し、ピナシジルによる  $I_{NCX}$  増強作用は NO ドナーである sodium nitroprusside とシルデナフィルによりさらに増強することを確認した。以上の結果から、申請者はモルモット単離心室筋細胞においてピナシジルは細胞膜 KATP チャネルを開口することにより NO を産生し、NO/cGMP/PKG 細胞内伝達経路を介して  $I_{NCX}$  を増強することを確認した。審査委員会は、ピナシジルの心筋細胞における  $I_{NCX}$  への影響を詳細に解析し、その結果、心保護作用が期待できる薬物であることを示したことを高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 梅村 和夫

副査 浦野 哲盟

副査 瀬藤 光利