

(20)

氏名(生年月日) <sup>ショウ</sup> 庄 <sup>ノ</sup> 田 <sup>モリ</sup> 守 <sup>オ</sup> 男  
 本 籍  
 学位の種類 博士(医学)  
 学位授与の番号 乙第1924号  
 学位授与の日付 平成11年4月16日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)  
 学位論文題目 ATP-activated cationic current in rabbit sino-atrial node cells  
 (ウサギ洞房結節細胞における ATP 感受性陽イオン電流に関する研究)  
 論文審査委員 (主査) 教授 笠貫 宏  
 (副査) 教授 宮崎 俊一, 二瓶 宏

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目的〕

細胞外 ATP は、血管平滑筋、神経細胞、腺細胞などで化学伝達物質として重要な役割を果たすことが知られている。心臓においても ATP は交感神経や副交感神経の末端で蓄積・放出が行なわれていることが知られており、何らかの生理的役割を担っていると考えられるが、心筋細胞、とくにペースメーカー細胞に対する細胞外 ATP の効果は明らかでない。本研究の目的は、細胞外 ATP により誘発されるイオン電流をウサギ洞房結節単一細胞を用いた細胞全膜電位固定法により検討し、心臓の歩調取りにおける ATP の役割を明らかにすることである。

#### 〔対象および方法〕

ウサギ洞房結節領域から単一心筋細胞を分離し、細胞全膜電位固定法により膜電流を測定した。細胞外液は NaCl 150 mM, HEPES 5 mM, BaCl 1 mM, nifedipine 0.002 mM を用い、これに ATP, AMP-CPP, AMP-PCP, adenosine, AMP, ADP を加えて膜電流に対する効果を観察した。また、ATP で誘発される電流のイオン選択性を検討するため、細胞外液の Na を等モルの K, Cs, NMG, Tris に置換し、さらに陰イオン (Cl) を検討するため NaCl を Na-aspartate に置換した。

#### 〔結果〕

1. 細胞外 ATP による洞房結節細胞膜電流の変化  
 細胞外液に ATP を投与すると、時間非依存性、内向き整流性の膜電流が誘発され (ATP 感受性電流)、0.01 mM から 1 mM の範囲で用量依存性の特性を示した。

2. ATP 以外のプリン誘導体や ATP 類似物質による効果

ATP 感受性電流は、ATP, AMP-CPP, AMP-PCP, adenosine, AMP, ADP では誘発されなかった。

3. ATP 感受性電流のイオン選択性

ATP 感受性電流は、一価の陽イオンに対して非特異性であり、K, Na, Cs, Tris, NMG の順に透過性が高かった。Cl を aspartate に置換しても逆転電位は変化せず、また Cl チャンネルブロッカーも ATP 感受性電流に対する効果は見られなかった。

#### 〔考察〕

我々が発見したウサギ心筋の洞房結節細胞における ATP 感受性電流は、一価の陽イオンに対して非特異的な電位依存性膜電流であり、時間非依存性、弱い内向き整流の性質を示した。また、大きい分子の Tris, NMG にも透過性があったことより、肝細胞癌細胞で見られる hemi-gap junction との鑑別を要したが、電流特性や Ca に対する反応が異なった。

ATP 感受性電流は他のプリン誘導体や ATP 類似物質で誘発されないことより、この電流は P<sub>2</sub> 受容体刺激により賦活されることが示唆された。生体では ATP が adenosine に変換され、A<sub>1</sub> (P<sub>1</sub>) 受容体を介して変時作用を示すことが知られているが、ATP の直接作用としてペースメーカー細胞に影響を与える可能性が本研究により明らかにされた。

#### 〔結論〕

ATP 感受性電流が洞房結節細胞に存在することが

初めて明らかにされた。自律神経末端から放出される ATP は、P<sub>2</sub> 受容体刺激による直接作用として心臓の

歩調取りに影響を与える可能性が示唆された。

## 論文審査の要旨

ATP は、心臓において交感神経や副交感神経の末端で蓄積・放出されているが、心筋細胞、とくにペースメーカー細胞に対する細胞外 ATP の効果は明らかでない。そこで、ウサギ洞房結節単一細胞を用いた細胞全膜電位固定法により細胞外 ATP により誘発されるイオン電流と心臓の歩調取りにおける ATP の役割を検討した。ウサギ心筋の洞房結節細胞における ATP 感受性電流は、一価の陽イオンに対して非特異的な電位依存性膜電流であり、時間非依存性、弱い内向き整流の性質を示し、また、他のプリン誘導体や ATP 類似物質で誘発されないことより、P<sub>2</sub> 受容体刺激により賦活されることが示唆された。

従って、本論文は ATP 感受性電流が洞房結節細胞に存在することを初めて明らかにし、自律神経末端から放出される ATP は adenosine へ変換後の A<sub>1</sub> (P<sub>1</sub>) 受容体を介する変時作用以外に P<sub>2</sub> 受容体刺激による直接作用として心臓の歩調取りに影響を与える可能性を示唆した学術上極めて意義の高い論文である。

### 主論文公表誌

ATP-activated cationic current in rabbit sino-atrial node cells (ウサギ洞房結節細胞における ATP 感受性陽イオン電流に関する研究)

Journal of Molecular & Cellular Cardiology Vol 29 No 2 689-695 頁 (1997 年 2 月発行)

Morio Shoda, Nobuhisa Hagiwara, Hiroshi Kasanuki, Saichi Hosoda

### 副論文公表誌

- 1) Electro-anatomical マッピング法. 内科 82(7): 126-129 (1998) 庄田守男
- 2) SUN 1165 注射剤の発作性上室性頻拍, 心室頻拍に対する電気生理学的作用, 頻拍誘発抑制作用, 心行動態に及ぼす影響の検討. 臨医薬 14(1): 75-88 (1988) 庄田守男, 大西 哲, 梅村 純, 笠貫 宏, 細田瑛一
- 3) Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. Circulation 95(9): 2277-2285 (1997) Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtsuka M, Matsuda N, Nirei T, Isogai R, Shoda M, Toyoshima Y, Hosoda S
- 4) Enhancement of the L-type Ca<sup>2+</sup> current by mechanical stimulation in single rabbit cardiac myocytes. Circ Res 78(4): 650-659 (1996) Matsuda N, Hagiwara N, Shoda M, Kasanuki H, Hosoda S
- 5) Electrophysiologic properties of reentrant sub-

strates associated with termination of ventricular tachycardia by a non-propagated extrastimulus in humans. J Electrocardiol 25: 160-161 (1992) Shoda M, Kasanuki H, Ohnishi S, Umemura J, Hosoda S

- 6) Stretch-activated anion currents of rabbit cardiac myocytes. J Physiol 456: 285-302 (1992) Hagiwara N, Masuda H, Shoda M, Irisawa H
- 7) 1セッションのカテーテル・アブレーションで複数の副伝導路を切断した WPW 症候群の検討. 心臓ペースング 8: 378-383 (1992) 庄田守男, 笠貫 宏, 大西 哲, 梅村 純, 細田瑛一
- 8) "Termination without capture" ガイドによるカテーテル・アブレーションが有効であった複数の右心室頻拍症例の検討. 心臓ペースング 8: 100-104 (1992) 庄田守男, 笠貫 宏, 大西 哲, 梅村 純, 細田瑛一
- 9) 心原性ショックを伴うインセサント型心室頻拍に対する緊急経冠動脈化学的カテーテル・アブレーション. 心臓ペースング 7: 504-509 (1991) 庄田守男, 笠貫 宏, 大西 哲, 川名正敏, 孫崎信久, 細田瑛一
- 10) 直流通電による電気的カテーテル・アブレーションにおける通電波形の実験的検討. 心臓ペースング 7: 451-455 (1991) 庄田守男, 笠貫 宏, 大西 哲, 細田瑛一