

氏名(生年月日)	シマ 鳥	モト 本	ケン 健
本籍			
学位の種類	博士(医学)		
学位授与の番号	乙第2269号		
学位授与の日付	平成16年5月28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	Effects of a novel 1, 4-benzothiazepine derivative, K201, on cytosolic Ca ²⁺ and contraction in isolated smooth muscle of rat aorta (新規1, 4ベンゾチアゼピン誘導体 K201 のラット大動脈平滑筋の細胞内 Ca と収縮への効果に関する研究)		
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌 第74巻 第1号 39-46頁 2004年		
論文審査委員	(主査) 教授 笠貫 宏 (副査) 教授 丸 義朗, 吉岡 俊正		

論文内容の要旨

〔目的〕

1, 4ベンゾチアゼピン誘導体 K201 (JTV519) は心筋保護を目的に新規合成された。ノルエピネフリン (NE)-カフェイン負荷心筋障害モデルや虚血再灌流時において強い心筋保護作用をもつ。またナトリウム (Na), カリウム (K), カルシウム (Ca) チャンネルの非特異的阻害作用があり抗不整脈作用を有する。

K201 の構造は Ca 拮抗薬ジルチアゼム (Dil) に類似しているが、高濃度 K による脱分極と NE による血管平滑筋の収縮を、同程度の濃度で弛緩するという性質がある。この研究では、血管平滑筋の収縮と細胞内 Ca への K201 の作用を検討した。

〔方法〕

Wistar 系雄性ラットの胸部大動脈の螺旋条片に蛍光指示薬 furaPE3/AM を負荷し、細胞内 Ca (Ca トランジェント ($[Ca^{2+}]_i$)) と張力を同時測定した。また放射性 Ca45 (⁴⁵Ca) を用いたランタン法により、ラット大動脈を完全に弛緩する濃度の K201 と Dil の投与前後での細胞内 Ca を比較した。

〔結果〕

Ca 除去液では、 10^{-6} M NE による収縮は持続性であるが、 $[Ca^{2+}]_i$ は一過性であった。この収縮と $[Ca^{2+}]_i$ は 10^{-5} M K201 の前投与により消失した。72.7mM 高濃度 K による収縮を 10^{-5} M K201 は 100% 抑制するが、 $[Ca^{2+}]_i$ は約 20% が残存した。この残存した $[Ca^{2+}]_i$ は 10^{-5} M ベラパミルで消失した。高濃度 K による平滑筋収縮では、 10^{-4} M K201 の前投与による⁴⁵Ca の流入の抑制は 34% で、 10^{-5} M Dil による抑制は 85% であった。 10^{-4} M K201 と 10^{-5} M Dil はほぼ完全に高濃度 K による収縮を抑制した。

〔考察〕

高濃度 K による血管平滑筋収縮は、脱分極により細胞外から Ca が流入し、ミオシン軽鎖 (MLC) を磷酸化して引き起こされる。K201 は $[Ca^{2+}]_i$ が残存しているにもかかわらず脱分極性平滑筋収縮を十分弛緩した。この $[Ca^{2+}]_i$ の残存は K201 の Ca 感受性低下作用と考えられ、明らかに Dil とは異なった反応である。また K201 は収縮蛋白の Ca 感受性をあげる NE による収縮と $[Ca^{2+}]_i$ を抑制した。K201 は筋小胞体からの Ca 放出を阻害している可能性がある。K201 のように脱分極性と受容体作動性血管収縮を同程度に弛緩する物質は、収縮蛋白の Ca 感受性を変えると報告されている。K201 は心筋細胞では PKC 作動性の ischemic preconditioning 効果や、磷脂質結合蛋白アネキシンへの結合、FKBP-リアノジン受容体安定化などのユニークな作用を有し、細胞内での薬理作用が推測されている。

〔結論〕

K201 の血管平滑筋収縮抑制への作用機序として Ca チャンネル拮抗作用, α 受容体阻害作用だけでなく, 収縮蛋白の Ca 感受性を変える細胞内 Ca 拮抗作用が推測される。

論文審査の要旨

1, 4 ベンゾチアゼピン誘導体 K201 (JTV519) は心筋保護を目的に新規合成された薬剤で, ノルエピネフリン (NE)-カフェイン負荷心筋障害モデルや虚血再灌流時において強い心筋保護作用を持つ。本研究では, 血管平滑筋の収縮と細胞内 Ca への K201 の作用を検討した。

Wistar 系雄性ラットの胸部大動脈の螺旋条片に, 蛍光指示薬 fura PE3/AM を負荷し, 細胞内 Ca ($[Ca^{2+}]_i$) と張力を同時測定し, 放射性 Ca45 (^{45}Ca) を用いたランタン法により, ラット大動脈を完全に弛緩する濃度の K201 と Dil の投与前後での細胞内 Ca を比較した。K201 は $[Ca^{2+}]_i$ が残存しているにもかかわらず脱分極性平滑筋収縮を十分弛緩した。この $[Ca^{2+}]_i$ の残存は K201 の Ca 感受性低下作用と考えられ, 明らかに Dil とは異なった反応であった。また K201 は収縮蛋白の Ca 感受性をあげる NE による収縮と $[Ca^{2+}]_i$ を抑制した。

本論文は K201 の血管平滑筋収縮抑制への作用機序として Ca チャンネル拮抗作用, α 受容体阻害作用だけでなく, 収縮蛋白の Ca 感受性を変える細胞内 Ca 拮抗作用を示唆した学術的に意義のある研究である。