

論文内容要旨

論文題目

Inhibitory effects of I_{Kr} blocker, I_{Ks} blocker and I_{Kr}/I_{Ks} blocker on HERG + KvLQT1/minK currents

(I_{Kr} 遮断薬, I_{Ks} 遮断薬及び I_{Kr}/I_{Ks} 遮断薬の HERG + KvLQT1/minK 電流に対する作用)

責任講座： 外科学第二 講座

氏 名： 中嶋和恵

氏 名： _____

【内容要旨】

(背景) I_{Kr} 遮断薬の多くは逆頻度依存的に活動電位幅を延長して致死性不整脈を誘発する可能性をもつ。我々は以前、E-4031 (I_{Kr} 遮断薬) による HERG 電流の定常状態での抑制は刺激頻度に依存せず、I647F 変異体では閉状態のチャネルから薬物が解離するため抑制が頻度依存的となることを報告した。(目的) 本研究の目的は、HERG (WT または I647F) +KvLQT1/minK 電流 (以下 $I_{K(WT)}$ または $I_{K(I647F)}$) に対する I_{Kr} 、 I_{Ks} 、 I_{Kr}/I_{Ks} 遮断薬の作用を比較検討することである。(方法) アフリカツメガエル卵母細胞にチャネルを共発現させ 2 電極膜電位固定法にて電流を記録した。基本パルスは、-80 mV の保持電位から +20 mV、400 ms の脱分極パルスを与え 100 ms かけて保持電位に戻すランプパルスとした。(結果) $I_{K(WT)}$ は E-4031 (3 μ M) により逆頻度依存的に抑制され (0.1 Hz で 63%、1.67 Hz で 34% の抑制)、 $I_{K(I647F)}$ は E-4031 (10 μ M) により頻度依存的に抑制された (0.1 Hz で 22%、1.67 Hz で 47% の抑制)。 $I_{K(WT)}$ は chromanol 293B (I_{Ks} 遮断薬) (10 μ M) により頻度依存的に抑制された (0.67 Hz で 9%、1.67 Hz で 57% の抑制)。Dronedarone (I_{Kr}/I_{Ks} 遮断薬) による $I_{K(WT)}$ の抑制は 10 μ M で 50% (0.1 Hz)、45% (1.67 Hz)、30 μ M で 65% (0.1 Hz)、60% (1.67 Hz) であった。KvLQT1/minK に対する HERG の発現比を推定し薬物の作用に与える影響を検討すると、chromanol による $I_{K(WT)}$ の抑制は高頻度刺激では発現比の小さい方がより大きかった。(考察) I_{Kr} 遮断薬による逆頻度依存的な活動電位幅延長の原因の一つは、高頻度刺激で I_{Ks} の寄与が大きいことであるが、E-4031 による逆頻度依存的な $I_{K(WT)}$ の抑制により、それが確認できた。E-4031 の頻度依存的な $I_{K(I647F)}$ の抑制は、閉状態の I_{Kr} チャネルから解離する薬物は活動電位幅を頻度依存的に延長する可能性があることを示唆している。Chromanol による $I_{K(WT)}$ の著明な頻度依存的抑制からは、徐脈に伴う不整脈の発生は chromanol の方が E-4031 より少ないと考えられる。Chromanol による $I_{K(WT)}$ の抑制程度にはチャネルの発現比による有意差を認めたが、それが再分極のばらつきの是正により有益かどうか一概には言えない。Dronedarone は逆頻度依存的に $I_{K(WT)}$ を抑制したがその程度に有意差はなく、その点からすると I_{Kr}/I_{Ks} 遮断薬はチャネルの発現比に抑制効果が左右されづらい薬物と言えるかも知れない。

平成 18 年 / 月 24 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 中嶋知恵

論文題目： Inhibitory effects of IKr blocker, IKs blocker and
IKr/IKs blocker on HERG + KvLQT1/minK currents

審査委員：主審査委員 久保田 功 印

副審査委員 加藤 宏司 印

副審査委員 宇 三 (平) 印

審査終了日：平成 18 年 / 月 23 日

【論文審査結果要旨】

遅延整流 K^+ 電流(IK)は多くの抗不整脈薬の標的となる電流であり、徐脈時に再分極への寄与が大きいIKr(チャンネルはHERG)と頻脈時に寄与が大きいIKs(KvLQT1とminKにより構成)がある。抗不整脈薬としては刺激頻度が速いときに抑制が強い(頻度依存性)のが理想であるが、遅いときに抑制が強い場合に(逆頻度依存性)、しばしば副作用である致死性心室性不整脈が惹起される。E-4031はHERGからの解離が遅くHERG(wild type, WT)電流の抑制は頻度に依存しないが、HERGのI647F変異体[HERG(I647F)]からは解離するため、頻度依存性に抑制を示すことが知られている。

IK構成成分であるIKrとIKsの双方のチャンネル分子であるHERG(WTまたはI647F)ならびにKvLQT1+minKをアフリカツメガエル卵母細胞に共発現した系を用いて[それぞれIK(WT), IK(I647F)], 2電極膜電位固定法により、IKr遮断薬(E-4031), IKs遮断薬(Chromanol 293B)及びIKr/IKs遮断薬(Dronedarone)の電流抑制効果について比較検討した。E-4031のIK(WT)に対する抑制は逆頻度依存性を示した。これは頻脈時にIKrの寄与が減るためと解釈され、本薬のもつ徐脈時の催不整脈作用の機序を再確認できた。一方E-4031によるIK(I647F)の抑制は頻度依存性を示し、閉状態のIKrチャンネルから解離するIKr遮断薬があれば、頻度依存的にIK電流を抑制し、すぐれた薬剤となる可能性が示唆された。Chromanol 293BのIK(WT)の抑制は顕著な頻度依存性を示し、IKs遮断薬はIKr遮断薬と比べ、徐脈に伴う催不整脈作用は少ないと考えられた。DronedaroneによるIK(WT)の抑制は逆頻度依存的であったがその程度は小さかった。心筋内でのIKrとIKsの分布様式に差があり片方を遮断することが再分極の不安定性を増すことが指摘されている。この仮説が正しければIKr/IKs遮断薬はより安全であると考えられる。

本論文はIKを標的とする各種抗不整脈薬の電流抑制効果についてIKrとIKsの共発現系という新たな手法を用いて評価したものである。有効かつ安全な抗不整脈薬の開発につながる研究で学問的貢献度は高く、学位審査委員会は、博士(医学)を授与するに値するものと判定した。

(1,200字以内)