

氏 名 ・ (本籍)	本郷 麻依子 (秋田県)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学 位 記 番 号	医博甲第 922 号
学位授与の日付	平成 28 年 9 月 27 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 ・ 専 攻	医学系研究科医学専攻
学 位 論 文 題 名	Age-related effects of dexmedetomidine on myocardial contraction and coronary circulation in isolated guinea pig hearts (モルモットの心機能および冠動脈に対するデクスメドミジンの作用は週齢によって異なる)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 西川 俊昭 (副査) 教授 吉富 健志 教授 河谷 正仁

学位論文内容要旨

論文題目

Age-related effects of dexmedetomidine on myocardial contraction and coronary circulation in isolated guinea pig hearts

(論文題目の和訳)

モルモットの心機能および冠動脈に対するデクスメデトミジンの作用は週齢によって異なる

申請者氏名 本郷 麻依子

研究目的

デクスメデトミジンは、我が国では 2004 年より臨床使用が始まった $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬で、鎮痛・鎮静作用に優れ呼吸抑制が少ないといった特徴を有しており、全身麻酔時や人工呼吸中および抜管後の鎮静などで広く使用されている。一方、 $\alpha 2$ 受容体刺激作用に由来する血圧低下や徐脈、血管平滑筋への直接作用による一過性の高血圧等、血行動態への影響が指摘されている。文献上、デクスメデトミジン使用中に徐脈や血圧低下が約 30% の患者でみられ、稀な例では左室不全やショック、心停止にまで至ったとの報告もある。但し、他の鎮痛薬・鎮静薬や患者背景など、多数の要因が関連していると考えられ、デクスメデトミジン単独での心機能や循環系に対する影響を明らかにすることは難しい。また、動物実験の報告があるもののデクスメデトミジンの心機能への作用については結論が出ていない。

本研究では、心機能及び冠循環に対するデクスメデトミジンの作用を明らかにすることを目的とし、1) ランゲンドルフ法によるモルモット摘出心臓の灌流圧、灌流量、左室圧の測定、および、2) パッチクランプ法による心室筋活動電位の記録を行った。とりわけ、週齢による薬物作用の違いに着目し、種々の年齢群におけるデクスメデトミジンの作用を解析した。

研究方法

研究には、4 週未満、4-8 週、8 週以上の雄 Hartley モルモットを用いた。ペントバルビタール腹腔内投与 (50mg/kg) による麻酔後に心臓を摘出し、上行大動脈からカニューレを挿入してランゲンドルフ装置に接続した。37°C に加温した酸素化 Tyrode 液で灌流し、左房を通して左室にバルーンを挿入した。バルーン容量は、左室拡張末期圧が 10 ± 2 mmHg となるよう設定し、左室の等容性収縮圧による左室圧変化を測定した。灌流圧即ち冠動脈圧が 50mmHg になるよう灌流量を調節し、以後は還流量を固定した条件下で実験をおこなった。実験開始後、

灌流圧及び心臓収縮が 20 分以上安定したのを確認してからデクスメデトミジン投与を開始した。また、交感神経刺激は、心臓をはさむように配置した電極より Field 刺激 (4 Hz) にておこなった。灌流液には 5.5 μ M アトロピンを加え、Field 刺激による副交感神経興奮の影響を除外した。

心室筋細胞の活動電位に対するデクスメデトミジンの作用を検討するため、酵素処理により心室筋細胞を単離し、パッチクランプ法で活動電位を測定した。

研究成績

ランゲンドルフ装置に接続された摘出心臓標本にデクスメデトミジン 10 nM, 100 nM を投与し、その間の冠灌流圧・左室収縮期圧・dp/dt・心拍数の変化を測定した。4 週未満、4-8 週、8 週以上の 3 群いずれにおいても、左室収縮期圧・dp/dt・心拍数に有意な変化は認められず、デクスメデトミジンは心収縮と自動能に対して直接的な影響はないと考えられた。一方、冠灌流圧に関しては、4 週未満ではほぼ変化はなかったが、4-8 週、8 週以上の群ではデクスメデトミジンにより、週齢依存的に有意に上昇した。デクスメデトミジンによる冠血管抵抗の上昇を確認するため、8 週以上の群において冠動脈圧を 50 mmHg に固定してデクスメデトミジン投与したところ、投与濃度の増加に伴い冠灌流量が低下する傾向にあった。

成獣モルモットにおける、デクスメデトミジンによる冠動脈圧上昇は $\alpha 2B$ 阻害薬であるイミロキサンのより抑制された。本実験においては、 $\alpha 1$ 阻害薬として知られるプラゾシンによってもデクスメデトミジンの作用が有意に抑制されたが、1) プラゾシンはイミロキサンよりも $\alpha 2B$ 受容体に対する阻害作用が強いこと、2) デクスメデトミジンの $\alpha 2$ 受容体に対する親和性は $\alpha 1$ よりも 1000 倍以上も高いことから、デクスメデトミジンの作用が $\alpha 1$ 受容体を介するとは考えにくい。よって、デクスメデトミジンによる冠動脈圧の上昇は $\alpha 2B$ 作用と考えられた。 $\alpha 2$ 受容体サブタイプの発現が年齢によって変化している可能性が推察される。

また、交感神経刺激により左室収縮期圧は上昇するが、デクスメデトミジンはこの交感神経刺激による左室収縮期の上昇をいずれの週齢においてもほぼ完全に抑制した。この現象はノルアドレナリン放出抑制に関与している $\alpha 2A/D$, $\alpha 2C$ 受容体にデクスメデトミジンが作用し、ノルアドレナリンの放出が顕著に抑制されたためと考えられた。

パッチクランプ法にて心室筋の活動電位を測定したが、デクスメデトミジンは心室筋の活動電位には影響を及ぼさなかった。

結論

デクスメデトミジンは、モルモット摘出心において交感神経刺激による左室収縮期圧の上昇を濃度依存的に抑制するとともに、週齢依存的に冠血管抵抗を上昇させた。デクスメデトミジンによる冠血管抵抗上昇作用は $\alpha 2B$ 受容体刺激作用によると考えられ、発達・加齢とともに受容体の発現が変化していることが推察された。一方、左心室の収縮性及び単離心筋の活動電位に対する直接作用は認められなかった。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査：西川 俊昭
申請者：本郷 麻依子

論文題名：

Age-related effects of dexmedetomidine on myocardial contraction and coronary circulation in isolated guinea pig hearts
(モルモットの心機能および冠動脈に対するデクスメデトミジンの作用は週齢によって異なる)

要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、選択的 $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬であるデクスメデトミジンの心機能への作用については一定の結論が出ていないことから、ランゲンドルフ法によるモルモット摘出心臓を用い冠灌流圧・冠灌流量・左室圧の測定、およびパッチクランプ法による心筋活動電位の記録を行い、デクスメデトミジンの心機能及び冠循環に及ぼす作用を明らかにする事を目的とした。特に週齢による薬理作用の差異に着目し、4週未満、4-8週、8週以上のモルモットの3群での影響を比較検討した。その結果、デクスメデトミジンによる冠灌流圧上昇は週齢依存的に4週以降の群で見られ、8週以上群での冠血管抵抗上昇に伴いデクスメデトミジン濃度依存性の冠灌流量の減少傾向が認められた。このデクスメデトミジンによる冠灌流圧上昇は $\alpha 2B$ 受容体阻害薬であるイミロキサソおよび $\alpha 1$ 受容体阻害薬であるプラゾシンによって抑制された。また、デクスメデトミジンによって、交感神経刺激による左室収縮圧の上昇は抑制されたが、心室筋の活動電位は影響されなかった。これらの結果、およびプラゾシンの $\alpha 2B$ 受容体阻害作用はイミロキサソより強い、デクスメデトミジンの $\alpha 2$ 受容体選択性が極めて高い事などから、デクスメデトミジンによる冠灌流圧上昇は $\alpha 2B$ 受容体を介すると考えられ、 $\alpha 2$ 受容体サブタイプの発現が成長ともに変化している可能性が推察された。また、デクスメデトミジンによる交感神経刺激後左室収縮増強の抑制は、ノルアドレナリン放出抑制に関与する $\alpha 2$ 受容体サブタイプを介する作用と推定された。

本研究の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下のとおりである。

1) 斬新さ

既に臨床使用されている選択的 $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬であるデクスメデトミジンの心機能への作用については、対象患者の年齢や疾患背景が異なるため一定の結論が得られていない。著者はランゲンドルフ法によるモルモット摘出心臓を用い、またパッチクランプ法による心筋活動電位の記録を行い、デクスメデトミジンの心機能及び冠循環に及ぼす作用を検討した。特に週齢による薬理作用の差異に着目し、週齢の異なるモルモットの3群での影響を比較検討した点は斬新である。

2) 重要性

デクスメデトミジンによって、その冠灌流圧上昇が週齢依存的であること、冠血管抵抗上昇に伴い濃度依存性に冠灌流量が減少すること、この冠灌流圧上昇は $\alpha 2B$ 受容体を介し、 $\alpha 2$ 受容体サブタイプの発現が成長ともに変化している可能性、左室収縮増強の抑制においてノルアドレナリン放出抑制に関与する $\alpha 2$ 受容体サブタイプを介する作用が推察されことなど、本研究で得られた基礎的知見は生理学・薬理学領域に留まらず、デクスメデトミジンの臨床使用での安全性向上に繋がる事が期待される。

3) 実験方法の正確性

本研究では、デクスメデトミジンの心機能及び冠循環に及ぼす作用を検討するため、ランゲンドルフ法によるモルモット摘出心臓を用い冠灌流圧・冠灌流量・左室圧の測定、およびパッチクランプ法による心筋活動電位の記録を安定した実験環境下で行っている。また、交感神経刺激方法、実験の測定手順は一定であり厳密に行っており、結果には統計学的検討が加えられており、研究方法は客観的で正確性がある。

4) 表現の明瞭さ

本研究の背景や意義、実験プロトコル、計測方法、測定パラメータ、得られた結果、考察は簡潔かつ明瞭に記載されている。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定する。