

堤 要介 論文内容の要旨

主 論 文

JTV-506, a new K_{ATP} channel opener, relaxes pulmonary artery isolated from monocrotaline-treated pulmonary hypertensive rats.

新しい ATP 感受性カリウムチャンネル開口薬 JTV-506 はモノクロタリン誘発性肺高血圧症ラットの肺動脈を拡張する

堤 要介、 榎田徹次、 山口幸二、 柴田 治、 澄川耕二
Journal of Anesthesia 18 : 210 - 215 2004 年

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻
(指導教授：澄川耕二教授)

緒 言

肺高血圧に対する効果的な治療は確立されていないが、血管拡張薬は血管の反応性が保たれているなら肺高血圧の治療に効果的と考えられる。本研究は、多くの組織において血管拡張作用がある事が示されている新しい ATP 感受性カリウムチャンネル開口薬である JTV-506 が肺高血圧の治療において有効であるかどうかを研究するためにおこなわれた。

対象と方法

体重 200～250 g (生後 7～8 週) のラットを用い、実験 3 週間前にモノクロタリン (105 mg/kg) を腹腔内投与し、モノクロタリン誘発性肺高血圧ラットを作製した。モノクロタリン誘発性肺高血圧は、摘出した右心室 (RV) と左心室・中隔 (LV+S) の重量比 (RV/LV+S) により確認した。モノクロタリン群とコントロール群から摘出したラット肺動脈で長さ 2～3mm の血管リングを作製し、95%酸素と 5%二酸化炭素で通気された 37°C の Krebs-Henseleit 溶液の入った 5ml のチャンバー内に固定した。アセチルコリンで正常な血管内皮の存在を確認した後、ノルエピネフリン (0.1 microM) で前収縮させ、JTV-506 を段階的に 1nM から 100microM まで投与してその等長性張力を測定した。さらに肺動脈の血管内皮の有無、NOS 阻害薬である N^G -nitro-L-arginine (L-NAME, 100 microM) 投与による JTV-506 の血管拡張作用への影響もあわせて検討した。

結 果

モノクロタリン群では、右心室 (RV) と左心室・中隔 (LV+S) の重量比 (RV/LV+S) が、コントロール群より有意に大きかった。

JTV-506 は、ノルエピネフリンで前収縮したラット肺動脈をモノクロタリン群、コントロール群ともに用量依存性に拡張させたが、モノクロタリン群の方がより有意に拡張した。L-NAME 投与により、モノクロタリン群、コントロール群ともに JTV-506 の血管拡張効果は有意に減弱した。血管内皮を除去するとモノクロタリン群のみ JTV-506 の血管拡張効果は有意に減弱したが、コントロール群には影響がみられなかった。

考 察

コントロール群と比較したモノクロタリン群の右心室重量比 (RV/LV+S) の有意な増加により、肺高血圧が誘発されていると考えられる。JTV-506 は血管平滑筋への直接的作用により用量依存性に肺血管トーンスを減弱させる。また、モノクロタリン誘発性肺高血圧の肺血管においては、血管内皮細胞への直接作用による NO 放出により血管拡張作用がさらに増強された可能性が考えられる。