

氏名(本籍)	八尾 武憲(兵庫県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第493号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成17年3月25日
学位論文題目	Refractory Gradient is Responsible for the Increase in Ventricular Vulnerability under Sodium Channel Blockade  (Naチャンネル遮断による心室受攻性の増悪に先行不応期の電位勾配が関与する)
審査委員	主査教授 松浦 博 副査教授 陣内 皓之祐 副査教授 三ツ浪 健一

## 論文内容要旨

*整理番号	497	(ふりがな) 氏名	やおたけのり 八尾武憲
学位論文題目	Refractory Gradient is Responsible for the Increase in Ventricular Vulnerability under Sodium Channel Blockade (Na チャネル遮断による心室受攻性の増悪に先行不応期の電位勾配が関与する)		
<p><b>目的</b></p> <p>Na チャネルブロッカーは心室受攻性を増悪することがこれまでの研究で明らかとなっているが、その増悪の程度は報告によって異なっており、詳細な電気生理学的機序はいまだ明らかでない。一方、近年の研究により、電気刺激による不整脈誘発に virtual electrode polarization (仮想電極による電位分布; VEP) が関与することが明らかとなり、また、心室受攻期が先行不応期の電位勾配によって変化することが Lindblom らによって報告されている。そこで我々は、Na チャネルブロッカーによる催不整脈性が VEP に対する先行不応期の電位勾配の影響によって変化するとの仮説を立て、検討を行った。</p> <p><b>方法</b></p> <p>心室筋細胞活動電位の数学モデルとして LR-A を用いて、細胞内外の電位を独立して扱うことが可能なバイドメイン 2 次元仮想心筋を構築し、シミュレーションによる実験を行った。250 msec 間隔、8 回の基本刺激の後、期外刺激となる点刺激を与えるタイミング (活動電位曲線における時相) を変化させて受攻期を調べた。基本刺激による電位勾配として、心筋線維長軸方向 (longitudinally-tilted refractory gradient; LRG), 短軸方向 (transversely-tilted; TRG), 全体刺激による無勾配 (no refractory gradient; NRG) の 3 種類を設定し、電位勾配の違いが Na チャネルブロッカーによる受攻性変化に及ぼす影響を検討した。</p> <p><b>結果</b></p> <p>興奮伝播速度 (CV) は、Na チャネルのブロックの程度に応じて低下した。また LRG と TRG の場合、Na チャネルのブロックによって活動電位持続時間 (APD) は非線型的に短縮したが、NRG では逆に延長した。</p> <p>点刺激によるリエントリ性不整脈誘発の可否で決定した受攻期は、LRG と TRG の場合、Na チャネルのブロックによって受攻期の左端 (早い時相側) がより早い時相 (左側) へ移動する傾向が認められ、その結果受攻期は拡大した。しかし NRG では、受攻期の左端はより遅</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

い時相 (右側) へ移動し, 受攻期の右端 (遅い時相側) は変動がなかったことにより, むしろ受攻期は縮小した.

### 考察

Na チャネルのブロックによる CV の低下は, 活動電位曲線の 0 相の立ち上がりが緩徐化したことと, 1 相にかけての overshoot が減少したことによって説明された. APD の変化については, LRG と TRG の場合, 脱分極部分と再分極部分の電気緊張電位による相互作用 (electrotonic interactions) の影響が強まることで APD が短縮したと考えられた. このことは Na チャネルのブロックによって再分極領域の電位勾配が増大したことから裏付けられた. また NRG においては, 各イオンチャネル電流の変化を調べた結果,  $I_{NaK}$  による外向き電流が抑制されたことで APD が延長したと考えられた.

Na チャネルのブロックによって LRG と TRG の場合では受攻期は拡大したが, NRG では縮小した. この違いは, Na チャネルのブロックがリエントリを形成する興奮波先端に与える影響の違いによる. すなわち電位勾配の違いにかかわらず, 受攻期の左端は, 刺激によって生じた興奮波の先端が virtual electrode による過分極領域を通過して先行刺激の再分極領域に達するかによって決定される. LRG と TRG では Na チャネルのブロックによって CV が低下し, APD が短縮することによって興奮波先端が再分極領域に達しやすくなり, リエントリが形成されやすくなるため受攻期が拡大した. 一方 NRG では, CV は低下するものの APD が延長するため, Na チャネルのブロックによって受攻期はむしろ縮小した. また, 受攻期の右端は, 興奮波が 2 周目の旋回を開始するかによって決定されたが, 1 周目の旋回周期が 2 周目に比べて有意に長いいため再分極に十分な時間があり, CV や APD の変化を受けにくいと考えられた. その結果, 電位勾配の違いにかかわらず Na チャネルのブロックによって受攻期の右端はほとんど影響を受けなかったといえる.

これまで報告された Na チャネルブロッカーが心室受攻性に及ぼす影響の検討では, 先行不応期の電位勾配の影響が考慮されておらず, さらに VEP によるリエントリ成立に先行不応期の電位勾配は影響を与えないとされていた. 今回, 我々は先行不応期の電位勾配が心室受攻性に及ぼす影響に着目し, これが Na チャネルブロッカーによる心室受攻性の増悪に関与する一つの要因であることを見いだした.

### 結論

先行不応期の電位勾配は, Na チャネルブロッカーによる心室受攻性の増悪の程度に影響を与えることが示唆された. このことは Na チャネルブロッカーによる催不整脈性のメカニズムに関する新しい知見を示すものと考えられる. そして, 臨床においては, Na チャネルブロッカーによる心室受攻性の増悪に再分極異常が関与することが示唆されることから, 再分極異常を改善する治療が心室受攻性の増悪を抑制することが期待される.

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	497	氏名	八尾 武憲
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>Na チャネル遮断が心室受攻性に与える影響を把握することは、不整脈の治療戦略を立てるうえで非常に重要である。本研究は、心臓電気現象のコンピュータシミュレーションを用いて、Na チャネル遮断による心室受攻性の変化におよぼす先行不応期の電位勾配の影響を検討したものである。以下にその結果を示す。</p> <p>1) 興奮伝播速度は、Na チャネル遮断の程度に応じて低下した。また、電位勾配存在下では Na チャネル遮断によって活動電位持続時間は短縮したが、電位勾配非存在下では延長した。</p> <p>2) 電位勾配存在下では、Na チャネル遮断によって受攻期は拡大したが、電位勾配非存在下では受攻期が縮小した。この変化は、Na チャネル遮断による興奮伝播速度と活動電位持続時間の変化によって説明された。</p> <p>以上の結果より、Na チャネル遮断による心室受攻性の変化と先行不応期の電位勾配との関係が詳細に明らかとなり、本研究成果は不整脈疾患の病態把握や薬物治療法の選択に寄与するものと考えられる。</p> <p>よって、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p>			
(平成17年2月18日)			