

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	In vivo characterization of anti atrial fibrillatory potential and pharmacological safety profile of INa,L plus IKr inhibitor ranolazine using the halothane anesthetized dogs
別タイトル	INa,L/IKr阻害薬ranolazineの抗心房細動作用および薬理学安全性プロファイルの特徴付け:ハロセン麻醉犬を用いた検討
作成者(著者)	布井 啓雄
公開者	東邦大学
発行日	2021.07.15
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 7.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 池田隆徳 / タイトル: In vivo characterization of anti atrial fibrillatory potential and pharmacological safety profile of INa,L plus IKr inhibitor ranolazine using the halothane anesthetized dogs / 著者: Yoshio Nuno, Ryuichi Kambayashi, Ai Goto, Mihoko Hagiwara Nagasawa, Koki Chiba, Hiroko Izumi Nakaseko, Shinichi Kawai, Yoshinori Takei, Akio Matsumoto, Yoshinori Watanabe, Atsushi Sugiyama / 掲載誌: Heart and Vessels / 巻号・発行年等: 36: 1088-1097, 2021 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2946号
学位記番号	乙第2785号
学位授与年月日	2021.07.15
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD21385869">https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD21385869</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

布井啓雄より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2785 号

学位申請者 : ぬの 布 い 井 よし 啓 お 雄

学位論文 : In vivo characterization of anti-atrial fibrillatory potential and pharmacological safety profile of  $I_{Na,L}$  plus  $I_{Kr}$  inhibitor ranolazine using the halothane-anesthetized dogs

( $I_{Na,L}/I_{Kr}$  阻害薬 ranolazine の抗心房細動作用および薬理学的安全性プロファイルの特徴付け : ハロセン麻酔犬を用いた検討)

著 者 : Yoshio Nunoi, Ryuichi Kambayashi, Ai Goto, Mihoko Hagiwara-Nagasawa, Koki Chiba, Hiroko Izumi-Nakaseko, Shinichi Kawai, Yoshinori Takei, Akio Matsumoto, Yoshinori Watanabe, Atsushi Sugiyama

公表誌 : Heart and Vessels DOI: 10.1007/s00380-021-01830-1

論文内容の要旨 :

Ranolazine は狭心症治療薬として開発されたが、心房細動や先天性 QT 延長症候群 3 型に対する有効性が示され、最近提案された新 Vaughan Williams 分類ではクラス Id に分類されている。しかし、ranolazine は  $I_{Na,L}$  に加えて  $I_{Kr}$  阻害作用を有することが知られており、このような作用の組み合わせが、抗心房細動作用および不整脈誘発リスクにどのように影響するかは十分に検討されていない。今回の研究では、ranolazine の心行動態および電気生理学的指標に与える作用を検討し、その有効性および安全性を評価した。

体重約 10 kg のビーグル犬 (n=5) を 30 mg/kg の thiopental sodium で麻酔を導入した。直ちに気管内挿管し、1% halothane を吸入することにより麻酔を維持した。Ranolazine dihydrochloride 0.3 および 3 mg/kg/10 min を累積的に静脈内投与し、低用量投与開始から 5、10、15、20、30 分後、および高用量投与開始から 5、10、15、20、30、45、60 分後に、洞調律時の大動脈圧、左室内圧、体表面心電図、His 束電位図および心室単相性活動電位 ( $MAP_{90(sims)}$ ) を記録した。

次に心拍出量を3回測定し、電気刺激装置による刺激周期長 400 ms ( $MAP_{90(L400)}$ ) および 300 ms ( $MAP_{90(L300)}$ ) の電気刺激下での心室単相性活動電位を記録した。さらに、プログラム刺激により心房有効不応期を基本刺激周期長 400 ms ( $AERP_{(L400)}$ )、300 ms ( $AERP_{(L300)}$ ) および 200 ms ( $AERP_{(L200)}$ ) で、心室有効不応期を基本刺激周期長 400 ms ( $VERP_{(L400)}$ ) で測定した。今回の実験ではさらに不整脈特性を詳細に評価するために、心室不整脈の誘発因子となる早期後脱分極を発生させる  $Ca^{2+}$  過負荷の存在を予測する指標である早期再分極時間 ( $J-T_{peak}$ )、 $I_{Kr}$  の阻害強度および不整脈の基質となる再分極時間の貫壁性のばらつきを反映する後期再分極時間 ( $T_{peak}-T_{end}$ )、およびリエントリー性不整脈の素因となる電気的受攻性を反映する再分極終末相持続時間 ( $TRP = \text{心室単相性活動電位持続時間} - \text{心室有効不応期}$ ) を解析した。心拍補正 QT 間隔は Van de Water の補正式 ( $QTcV = QT - 0.087 \times (RR - 1,000)$ ) を、また心拍補正  $J-T_{peak}$  は Johannesen の補正式 ( $J-T_{peakC} = J-T_{peak} / RR^{0.58}$ ) を用いて算出した。

低用量の ranolazine は心拍数および心拍出量を増加させたが、その他の心行動態の指標を有意に変化させなかった。高用量は総末梢血管抵抗を増加させたが、心拍数、平均血圧、左室内圧最大立ち上がり速度および心拍出量を減少させ、左室拡張末期圧を有意に変化させなかった。一方で、低用量の ranolazine は PR 間隔および AH 間隔を短縮させたが、その他の電気生理学的指標を有意に変化させなかった。高用量は QT 間隔、 $QTcV$ 、 $MAP_{90(\text{sinus})}$ 、 $T_{peak}-T_{end}$  および HV 間隔を延長させ、AH 間隔を短縮させたが、 $J-T_{peakC}$  および P 波持続時間を有意に変化させなかった。さらに、高用量は  $MAP_{90(L400)}$ 、 $MAP_{90(L300)}$ 、 $VERP_{(L400)}$ 、 $AERP_{(L400)}$ 、 $AERP_{(L300)}$  および  $AERP_{(L200)}$  を延長させたが、TRP を有意に変化させなかった。洞調律下および刺激周期長 300 および 400 ms 電気刺激時の  $MAP_{90}$  の延長作用を比較したところ、逆頻度依存性を認めた。

抗心房細動効果を反映する  $AERP_{(L400)}$  延長作用を既存の抗心房細動薬 (dronedaron, amiodaron, bepridil, *dI*-sotalol) と比較したところ ranolazine が最も小さかった。心房選択性 ( $AERP_{(L400)} / VERP_{(L400)}$ ) も ranolazine が最も小さかった。一方で、 $J-T_{peakC}$  の延長作用に関しては、ranolazine は中程度であったが、 $T_{peak}-T_{end}$  の延長作用は最も小さかった。一方で、TRP の延長作用は他の抗不整脈薬よりも大きな値を示したが統計学的に有意な延長ではなかった。Ranolazine は既存の抗心房細動薬と比較すると、抗心房細動作用は弱い、致死性心室不整脈の誘発リスクも小さいことが示された。これらの情報は、臨床においてマルチチャンネル遮断作用を有する抗心房細動薬を使用する際の有効性および安全性を予測するために有用であると考えられる。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2785 号	氏 名	布 井 啓 雄
学位審査担当者	主 査	池 田 隆 徳
	副 査	並 木 温
	副 査	内 藤 篤 彦
	副 査	中 村 正 人
	副 査	諸 井 雅 男

学位論文の審査結果の要旨 :

循環器作動薬として ranolazine という薬剤がある。本薬剤はわが国では未承認であるものの、欧米では狭心症の治療薬として使用されている。以前から、ranolazine には抗狭心症作用以外に、心筋でのイオンチャネル (Na チャネル [ $I_{Na,i}$ ] 遮断作用に加えて K チャネル [ $I_{Kr}$ ] 遮断作用を併せもつ) を有することが知られており、これまでにないタイプの抗不整脈薬としても期待されていた薬剤である。申請者らは本研究において、ranolazine の心行動態および電気生理学的指標に及ぼす影響を検討し、有効性としての抗心房細動作用および安全性としての催不整脈リスクについて実験的に評価した。

ハロセン麻酔下のビーグル犬 (n=5) において、ranolazine を低用量 (0.3mg/kg/10 min) および高用量 (3 mg/kg/10 min) を累積的に静脈内投与し、それぞれの用量において経時的に、血行動態指標として心拍数 (HR)、平均血圧 (MBP)、左室内圧 (LVP)、左室内圧最大立ち上がり速度 ( $LVdP/dt_{max}$ )、心拍出量 (CO)、総末梢血管抵抗 (TPR)、左室拡張末期圧 (LVEDP)、電気生理学的指標として体表面心電図指標、His 束電位図指標、心室単相性活動電位 (MAP) を測定した。さらに、複数の刺激周期長による電気刺激で心房有効不応期 (AERP)、心室有効不応期 (VERP)、MAP を評価した。加えて、催不整脈性を評価するため、早期再分極時間 ( $J-T_{peak}$ )、後期再分極時間 ( $T_{peak}-T_{end}$ )、再分極終末相持続時間 (TRP) を解析した。

血行動態指標の変化として、ranolazine 低用量は HR と CO を増加させた。高用量では HR、MBP、 $LVdP/dt_{max}$  および CO を減少、TPR を増加させたが、LVEDP を変化させなかった。電気生理学的指標の変化として、ranolazine 低用量は PR 間隔および AH 間隔を短縮させたが、その他の指標を変化させなかった。高用量では洞調律時の QT 間隔、QTcV、MAP<sub>90</sub>、 $T_{peak}-T_{end}$  および HV 時間を延長、AH 時間を短縮させたが、 $J-T_{peak}$  および P 波持続時間を変化させなかった。また、電気刺激による MAP<sub>90</sub>(L400)、MAP<sub>90</sub>(L300)、VERP、AERP (L400)、AERP (L300) を延長させたが、TRP を変化させなかった。洞調律下および刺激周期長の違いによる電気刺激時で MAP<sub>90</sub> の延長作用を比較したところ、逆頻度依存性が認められた。既存の自験データを基に、ranolazine と他の抗心房細動薬 (dronedarone, amiodarone, bepridil, dl-sotalol) で比較したところ、抗心房細動効果を反映する AERP 延長作用と心房選択性はともに ranolazine が最小であった。催不整脈リスクを反映する  $J-T_{peak}$  延長作用は、ranolazine では中程度であったものの、 $T_{peak}-T_{end}$  延長作用は最小であり、TRP 延長作用も小さかった。以上の結果から、ranolazine は既存の抗心房細動薬と比較すると、抗心房細動作用は弱い が、催不整脈作用も小さいと結論づけた。

2021 年 5 月 25 日に開催された学位審査会において、研究要旨をプレゼンテーションした後、内容について活発な質疑応答がなされた。Ranolazine の血行動態に与える影響、電気生理学的指標の変化、チャネル遮断作用の強弱、臨床的意義などについて様々な質問が、主査および副査から申請者に投げかけられた。それらすべての質問事項に対して、申請者は適切に回答した。以上より、ranolazine の抗心房細動薬としての効果ならびに催不整脈リスクを実験的に検証した優れた論文であり、臨床使用における有効性と安全性を考えるうえでもその意義は高く、学位に値するとの結論に達し、学位審査会を終了した。